



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

PROGRAMA DOCTORAT EN MEDICINA

FACULTAT DE MEDICINA

ANY 2016

**TESI DOCTORAL:** CONCENTRACIONS PLASMÀTIQUES D'HEME OXIGENASA-1, INFLAMACIÓ DE BAIX GRAU I RIGIDESA ARTERIAL EN L'OBESITAT MÒRBIDA AMB SÍNDROME D'APNEA-HIPOPNEA DEL SON. EFECTE DE LA CIRURGIA BARIÀTRICA.

**DOCTORANDA**

Raquel Tirado Godàs

**DIRECTORES**

Dra. Assumpta Caixàs Pedragós

Dra. Mercedes Rigla Cros

**TUTOR**

Ferran Segura Porta



La Doctora Assumpta Caixàs Pedragós, Professora Titular del Departament de Medicina, de la Facultat de Medicina, de la Universitat Autònoma de Barcelona, i la Dra. Mercedes Rigla Cros, Professora Associada del Departament de Medicina, de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Directora del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí,

**DECLAREN:**

Que la Tesi Doctoral titulada "Concentracions plasmàtiques d'Heme Oxigenasa-1, inflamació de baix grau i rigidesa arterial en l'obesitat mòrbida amb síndrome d'apnea-hipopnea del son. Efecte de la cirurgia bariàtrica", ha estat realitzada per Na Raquel Tirado Godàs, sota la nostra direcció, i que reuneix totes les condicions necessàries per a la seva presentació i defensa en el seu dia davant el tribunal corresponent.

Signem a Sabadell, el tretze de maig de l'any dos mil setze

Dra. Assumpta Caixàs Pedragós

Dra. Mercedes Rigla Cros



A tots aquells que m'han ajudat a fer aquesta  
tesi, especialment a l'Assumpta i al Guillaume.



## AGRAÏMENTS

Aquesta tesi ha estat un treball d'equip, desitjo expressar el meu agraïment més sincer a tots aquells que m'han ajudat a portar-la a terme:

A la Fundació Parc Taulí, per finançar aquest projecte amb les beques CIR2011/017 i CIR2014/005.

A les meves directores de tesi: a la Dra Assumpta Caixàs, pel seu recolzament perenne, per la seva comprensió infinita, per la seva energia contagiosa i per tot el què m'ha ensenyat de la ciència, de la medicina i de la vida. A la Dra. Mercedes Rigla, pel seu suport incondicional, per la seva ajuda, pels seus consells i per fer-me fàcil el camí.

A la Dra Masdeu i a la Dra Vigil, per totes les hores dedicades a aquest projecte, per tot el que m'han ensenyat amb mestria i altruisme i per haver-me donat ànims en els moments que em feien falta.

A la Marta Hurtado i a la Rocío Pareja, pel processament de les mostres i a l'Araceli Prieto, per ajudar-me en la recollida de les variables. A la Dra Llauradó, per la seva col·laboració en les mesures de rigidesa arterial.

Al Laboratori de la Unitat Científico-Tècnica de la Fundació Parc Taulí, per l'anàlisi de les mostres.

Al Jordi Real, per ajudar-me amb tota l'anàlisi estadística.

Al personal de la Biblioteca de l'Hospital de Sabadell, per la seva eficiència.

A la Dra Corripio, que sense saber-ho m'ha ajudat molt.

A tots els meus companys del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de Sabadell, per tots els moments compartits.

A la *Bibliothèque d'étude et du patrimoine de Toulouse*, una obra d'art i un espai idoni per a escriure la tesi.

A la meva família: al Guillaume, la meva parella i el millor company. Per la seva ajuda, per la seva comprensió, pel seu acompanyament i pel seu amor. Compartir la vida amb ell és un regal. Als meus pares, per l'educació que m'han donat, per la seva estima i pel seu recolzament incondicional. A la Judit, l'Arnau, el Biel i l'Alexis, per tots els moments de felicitat que em donen. Als meus amics, que sempre hi són.

Sense ells aquest projecte no hagués estat possible.





# SUMARI



## SUMARI

SUMARI .....	11
ABREVIATURES .....	21
INTRODUCCIÓ .....	25
1. Obesitat mòrbida .....	26
1.1. Definició .....	26
1.2. Epidemiologia .....	27
1.3. Fisiopatologia .....	28
1.3.1. Factors genètics .....	28
1.3.2. Factors ambientals i psicosocials .....	29
1.3.3. Inflamació .....	29
1.3.4. Estrès oxidatiu .....	29
1.3.5. Alteracions en l'eix intestí-cervell: .....	30
1.4. Diagnòstic .....	31
1.5. Morbimortalitat associada .....	31
1.6. Tractament .....	32
1.6.1. Modificació dels hàbits de vida .....	32
1.6.1.1. Dieta .....	32
1.6.1.2. Exercici físic .....	33
1.6.1.3. Tractament psicològic i/o psiquiàtric .....	34
1.6.2. Tractaments adjuvants .....	34
1.6.2.1. Farmacoteràpia .....	34
1.6.2.2. Tractament quirúrgic .....	36
1.6.2.2.1. Indicacions .....	36
1.6.2.2.2. Contraindicacions .....	36
1.6.2.2.3. Tècniques quirúrgiques .....	36
1.6.2.2.4. Impacte de la cirurgia bariàtrica en l'obesitat mòrbida .....	39
2. Síndrome d'Apnea-Hipopnea del son (SAHS) .....	40
2.1. Definició .....	40
2.2. Epidemiologia .....	41
2.3. Fisiopatologia .....	41
2.3.1. Factors mecànics .....	41
2.3.2. Factors neuromusculars .....	42
2.3.3. Altres factors .....	42

2.4.	SAHS i obesitat, un cercle viciós .....	42
2.5.	Diagnòstic.....	44
2.6.	Morbimortalitat associada.....	44
2.7.	Tractament.....	45
2.7.1.	Pressió positiva contínua de la via aèria (CPAP) .....	45
2.7.2.	Pèrdua de pes: impacte de la cirurgia bariàtrica en la SAHS i en la funció pulmonar .....	46
2.7.3.	Altres tractaments .....	47
3.	Inflamació de baix grau.....	47
3.1.	Inflamació de baix grau a l'obesitat mòrbida .....	47
3.2.	Efecte de la cirurgia bariàtrica sobre la inflamació de baix grau .....	50
3.3.	Inflamació de baix grau a la SAHS.....	51
3.4.	Efecte de la CPAP en la inflamació de baix grau .....	52
4.	Rigidesa arterial .....	53
4.1.	Estudi de la rigidesa arterial per tonometria d'aplanament.....	53
4.2.	Rigidesa arterial a l'obesitat mòrbida .....	55
4.3.	Efecte de la cirurgia bariàtrica sobre la rigidesa arterial .....	57
4.4.	Rigidesa arterial a la SAHS .....	60
4.5.	Efecte de la CPAP en la rigidesa arterial .....	61
5.	Heme Oxigenasa - 1 (HO-1) .....	61
5.1.	Efectes antioxidants, antiinflamatoris i antiapoptòtics del sistema de l'HO-1.....	62
5.2.	Efectes de l'HO-1 en el sistema cardiovascular .....	63
5.3.	Efectes de l'HO-1 en el metabolisme.....	64
5.4.	HO-1 en l'obesitat mòrbida .....	65
5.5.	HO-1 en la SAHS.....	66
	HIPÒTESI.....	71
	OBJECTIUS .....	73
	METODOLOGIA.....	77
1.	Disseny de l'estudi .....	77
2.	Subjectes d'estudi .....	77
3.	Criteris d'exclusió.....	77
4.	Reclutament i consentiment informat.....	78
5.	Avaluació dels pacients.....	78
5.1.	Anamnesi .....	78
5.2.	Paràmetres antropomètrics i clínics .....	78

5.3.	Anàlisi de laboratori .....	79
5.3.1.	Estudi de la resistència a la insulina i de les concentracions de lípids .....	79
5.3.2.	Estudi de les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i de la inflamació de baix grau	79
5.4.	Estudis pneumològics .....	80
5.4.1.	Polisomnografia convencional de diagnòstic .....	80
5.4.2.	Estudi de titulació del nivell òptim de CPAP .....	81
5.4.3.	Proves de funció respiratòria.....	82
5.4.3.1.	Espirometria simple .....	82
5.4.3.2.	Gasometria arterial basal.....	82
5.5.	Estudi de la rigidesa arterial per tonometria d'aplanament.....	83
5.6.	Monitorització ambulatòria de la pressió arterial (MAPA).....	84
6.	Intervenció i revaluació.....	85
7.	Anàlisi estadística.....	85
	RESULTATS .....	89
1.	Descripció de la població sotmesa a estudi .....	89
2.	Pacients no tractats amb CPAP.....	89
2.1.	Abans del tractament quirúrgic .....	90
2.1.1.	Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS .....	91
2.1.2.	Rigidesa arterial en funció de la gravetat de la SAHS .....	95
2.2.	Impacte de la cirurgia bariàtrica .....	98
2.2.1.	Impacte de la cirurgia bariàtrica en la SAHS i en la funció pulmonar.....	98
2.2.2.	Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau .....	99
2.2.2.1.	En funció de la gravetat de la SAHS .....	102
2.2.2.1.	En funció de la tècnica quirúrgica.....	104
2.2.3.	Impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial .....	108
2.3.	Després del tractament quirúrgic .....	111
2.3.1.	Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat del SAHS.....	111
2.3.2.	Rigidesa arterial en funció de la gravetat del SAHS.....	111
3.	Pacients tractats amb CPAP .....	115
3.1.	Caracterització del tractament amb CPAP durant l'estudi .....	115
3.2.	Abans del tractament quirúrgic .....	115

3.2.1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau en funció del temps de tractament amb CPAP .....	117
3.2.2. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en els pacients SAHS greu tractats amb CPAP vs els no tractats .....	117
3.3. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau .....	118
DISCUSSIÓ .....	123
1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS .....	124
2. Rigidesa arterial en funció de la gravetat de la SAHS .....	127
3. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la gravetat de la SAHS i en la funció pulmonar.....	129
4. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i en la inflamació de baix grau .....	131
5. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial .....	134
6. Concentració plasmàtica d'HO-1, inflamació de baix grau i rigidesa arterial, en funció de la gravetat de la SAHS, després del tractament quirúrgic .....	135
7. Caracterització del tractament amb CPAP durant l'estudi .....	137
8. Efecte del tractament amb CPAP sobre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau .....	138
9. Limitacions .....	139
10. Aplicabilitat .....	140
11. Investigacions futures .....	140
11.1. HO-1 en l'obesitat i en la SAHS: .....	140
11.2. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la SAHS i en la funció pulmonar:.....	140
CONCLUSIONS .....	143
1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS .....	143
2. Rigidesa arterial en funció de la gravetat de la SAHS .....	143
3. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la gravetat de la SAHS i en la funció pulmonar.....	143
4. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i en la inflamació de baix grau .....	143
5. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial .....	144
6. Caracterització del tractament amb CPAP .....	144
7. Efecte del tractament amb CPAP sobre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau .....	144

BIBLIOGRAFIA..... 147



## TAULES

Taula 1: Criteris per definir l'obesitat en graus en adults segons l'IMC.....	27
Taula 2: Comorbiditats associades a l'Obesitat.....	32
Taula 3: Distribució percentual d'energia i nutrients en la planificació d'una alimentació hipocalòrica .....	33
Taula 4: Fàrmacs disponibles per al tractament de l'obesitat .....	35
Taula 5: Comorbiditats associades a la SAHS .....	45
Taula 6: Inflamació a l'obesitat mòrbida i efectes que en ella produeix la cirurgia bariàtrica ...	51
Taula 7: Característiques dels estudis que avaluen l'impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial .....	59
Taula 8: Paràmetres avaluats a la polisomnografia respiratòria.....	81
Taula 9: Paràmetres avaluats a l'espirometria i la gasometria arterial.....	82
Taula 10: Característiques basals dels pacients no tractats amb CPAP .....	90
Taula 11: Paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, abans de la cirurgia.....	92
Taula 12: Comparació 2 a 2 dels grups SAHS lleu, SAHS moderada i SAHS greu abans de la cirurgia.....	93
Taula 13: ANOVA per TNF- $\alpha$ .....	93
Taula 14: Model lineal multivariable per a la variable TNF- $\alpha$ .....	94
Taula 15: Paràmetres avaluats, inclosos la rigidesa arterial, la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, abans de la cirurgia .....	96
Taula 16: Comparació 2 a 2 de les mesures de rigidesa arterial i MAPA dels grups SAHS lleu, SAHS moderada i SAHS greu abans de la cirurgia .....	97
Taula 17: Model lineal multivariable per a la variable VOP .....	97
Taula 18: Model lineal multivariable per a la variable IA@75 .....	97
Taula 19: VOP, IA@75 i IAH en funció del patró de la MAPA .....	97
Taula 20: Evolució de les variables respiratòries als 12 mesos de la cirurgia .....	98
Taula 21: Impacte de la cirurgia bariàtrica sobre la gravetat de la SAHS .....	99
Taula 22: Impacte de la cirurgia bariàtrica en les característiques dels pacients, els paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau .....	100
Taula 23: Evolució dels paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i els índexs de gravetat de la SAHS, als 12 mesos de la cirurgia, en funció de la gravetat de la SAHS .....	103
Taula 24: Característiques basals dels individus en funció de la tècnica quirúrgica.....	105

Taula 25: Evolució de tots els paràmetres, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, als 12 mesos de la cirurgia, en funció de la tècnica quirúrgica .	107
Taula 26: Impacte de les dues tècniques quirúrgiques en els paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, la concentració d'HO-1 i la inflamació de baix grau.....	108
Taula 27: Impacte de la cirurgia en la rigidesa arterial i en la resta de paràmetres avaluats...	109
Taula 28: Model lineal multivariable per a la variable DIFIA@75.....	111
Taula 29: Paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, després de la cirurgia .....	113
Taula 30: Paràmetres avaluats, inclosos la rigidesa arterial, la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, després de la cirurgia ...	114
Taula 31: Caracterització del tractament amb CPAP durant l'estudi.....	115
Taula 32: Característiques dels 23 pacients tractats amb CPAP abans de.....	116
Taula 33: Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau en funció del temps de tractament amb CPAP .....	117
Taula 34: Associació lineal entre la concentració d'HO-1 i el temps de tractament amb CPAP	117
Taula 35: Paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en els pacients amb SAHS greu tractats amb CPAP vs pacients amb SAHS greu no tractats amb CPAP.....	118
Taula 36: Impacte de la cirurgia bariàtrica en els paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en els pacients tractats amb CPAP durant tot el període d'estudi.....	120

## FIGURES

Figura 1: Tècniques quirúrgiques de la cirurgia bariàtrica .....	38
Figura 2: Cercle viciós entre la SAHS i l'obesitat: possibles mecanismes pels què l'obesitat causa .....	43
Figura 3: Interacció del sistema immune i dels adipòcits en el teixit adipós sa i en l'obesitat... 50	
Figura 4: Mesura de la velocitat de l'ona del pols central per tonometria d'aplanament pel mètode <i>foot to foot</i> . Extreta de Laurent S et al <sup>(272)</sup> .....	54
Figura 5: Mesura de l'IA de l'ona del pols central per tonometria d'aplanament. Extreta de Laurent S et al <sup>(272)</sup> .....	55
Figura 6: Efectes de l'HO-1.....	62
Figura 7: HO-1 en el metabolisme, la malaltia cardiovascular, l'obesitat mòrbida i la SAHS .....	64
Figura 8: Diagrama de flux on es descriu la mostra sotmesa a estudi .....	89
Figura 9: Relació entre les concentracions plasmàtiques d'IL-6 i el CT90.....	94
Figura 10: Relació entre les concentracions plasmàtiques d'adiponectina i els índexs de microdespertars .....	94
Figura 11: Relació entre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i l'HOMA .....	95
Figura 12: Classificació dels pacients segons la gravetat de la SAHS abans (0 mesos) i 12 mesos després de la cirurgia bariàtrica .....	99
Figura 13: Relació entre la millora en la concentració plasmàtica d'HO1 i la millora en l'HOMA assolides després de la cirurgia bariàtrica .....	101
Figura 14: Relació entre la millora en la concentració plasmàtica d'IL-6 i la millora del CT90 assolides després del tractament quirúrgic .....	101
Figura 15: Relació entre la millora en la concentració plasmàtica de PCR i la millora en la PaO2 assolides després del tractament quirúrgic .....	102
Figura 16: relació entre la millora en l'IA@75 i l'IMC assolides després de.....	110
Figura 17: Relació entre la millora en l'IA@75 i la millora en el % de greix.....	110
Figura 18: : Relació entre la millora en l'IA@75 i l' EPP a millora en el % de.....	111

# **ABREVIATURES**



## ABREVIATURES

AAS: àcid acetilsalicílic

ARA2: antagonista dels receptors d'angiotensina 2

BGA: banda gàstrica ajustable

BGYR: bypass gastrojejunal en Y de Roux

BR: bilirubina

BV: biliverdina

CO: monòxid de carboni

CPAP: *continuous positive airway pressure*

CT90: percentatge de temps de registre amb saturació d'oxigen per sota del 90%

CVF: capacitat vital forçada

CVFpred: capacitat vital forçada predita

DBP: derivació biliopancreàtica d'Scopinaro

DBPED: derivació biliopancreàtica amb encreuament duodenal

DLP: dislipèmia

DM2: diabetis mellitus tipus 2

ECG: electrocardiograma

EEG: electroencefalograma

EPP: excés de pes perdut

EUA: Estats units d'Amèrica

FESNAD: Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

GLP-1: pèptid similar al glucagó 1

GV: gastrectomia vertical en màniga o tubular

HDL: *high density lipoprotein*

HO-1: *heme oxygenase-1*

HOMA-IR: *homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*

HTA: hipertensió arterial

IAH: índex d'apnea-hipopnea

IA: índex d'augment del pols central

IA@75: índex d'augment del pols central corregit per la freqüència cardíaca

IDH: índex de dessaturació

IDH3%: índex de dessaturació 3% per hora

IECAS: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina

IL-6: interleuquina 6

IL-1 $\beta$ : interleuquina 1 beta  
IMAOS: inhibidors de la monoamino oxidasa  
IMC: Índex de massa corporal  
LDL: *low density lipoprotein*  
MAPA: monitorització ambulatòria de la pressió arterial  
NYHA: *New York Heart Association*  
OMS: Organització Mundial de la Salut  
PaCO<sub>2</sub>: pressió arterial de diòxid de carboni  
PaO<sub>2</sub>: pressió arterial d'oxigen  
PCR: proteïna C reactiva  
PPc : pressió del pols central  
PSc: pressió sistòlica del pols central  
PYY: pèptid YY  
ROS: radicals lliures d'oxigen  
SAHS: síndrome d'apnees-hipoapnees del son  
SEEDO: *Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad*  
S.E.C.O: *Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad*  
SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácic  
SatO<sub>2</sub>: saturació d'oxigen  
TA: tensió arterial  
TNF- $\alpha$ : factor de necrosi tumoral alfa  
VEF1: volum espiratori forçat durant el primer segon de l'inspiració màxima  
VEF1pred: volum espiratori forçat durant el primer segon de l'inspiració màxima predit  
VEF1/CVF: relació en percentatge de la capacitat forçada que s'espira en el primer segon del total exhalat per la capacitat vital forçada  
VOP: velocitat de l'ona del pols

# **INTRODUCCIÓ**





## INTRODUCCIÓ

L'obesitat mòrbida i la síndrome d'apnees hipopnees del son (SAHS) tenen una alta prevalença en la nostra societat i generen una gran despesa sanitària. Ambdues s'associen a un major risc de patir malaltia cardiovascular i diabetis mellitus tipus 2, així com a un major risc de mortalitat. El vincle entre la gènesi i la perpetuació de l'obesitat i la SAHS és estret: l'obesitat és el principal factor de risc per a patir SAHS i la hipersomnolència diürna i la fatiga secundàries al trastorn respiratori del son incrementen el risc d'obesitat. A més, les dues patologies tenen un efecte additiu, la presència de SAHS en els pacients obesos mòrbids és un marcador independent de mortalitat, amplifica el risc cardiovascular i agreuja les alteracions metabòliques associades a l'obesitat. Aquests fets probablement s'expliquen pel nexa que existeix entre els mecanismes fisiopatològics de les dues malalties. Els episodis d'hipòxia i la fragmentació del son característics de la SAHS incrementen la secreció de citoquines proinflamatòries del teixit adipós i al mateix temps, s'ha atribuït a la inflamació de baix grau un paper en l'aparició del trastorn respiratori del son. Així, la inflamació i l'increment en l'estrès oxidatiu i en l'activitat simpàtica, presents en les dues malalties, podrien contribuir a mantenir el seu vincle i a tancar el cercle viciós entre ambdues. Per altra banda, s'ha suggerit que aquests mecanismes patològics participen en l'origen de l'obesitat, de la SAHS i de les seves comorbiditats, tal com la malaltia cardiovascular. En aquest sentit, s'ha descrit que la inflamació de baix grau i l'increment de l'activitat simpàtica augmenten la rigidesa arterial i que l'increment en la rigidesa arterial té valor predictiu en el risc de patir episodis cardiovasculars. En els pacients obesos i en els pacients amb SAHS, la rigidesa arterial està augmentada, i probablement, aquesta és una de les raons que explica l'increment en la prevalença de malaltia i mortalitat cardiovascular en aquests individus. S'ha objectivat que el tractament amb cirurgia bariàtrica de l'obesitat mòrbida i el tractament amb CPAP de la SAHS redueixen la mortalitat, el risc de malaltia cardiovascular, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial en ambdues patologies, i que, a més, incrementen la qualitat de vida dels pacients. Però actualment no disposem de teràpies farmacològiques que exerceixin un efecte similar. En aquest sentit, seria útil identificar dianes terapèutiques comuns amb l'objectiu de desenvolupar nous tractaments globals dirigits a disminuir la inflamació i l'estrès cel·lular. Una d'elles podria ser el sistema de l'heme oxigenasa-1 (HO-1). L'HO-1 és una nova adipoquina que redueix la inflamació, l'estrès oxidatiu i que té efectes beneficiosos en el metabolisme i el sistema cardiovascular. Els resultats de diferents estudis d'intervenció en animals suggereixen que la seva inducció podria ser una estratègia terapèutica en el tractament de les malalties metabòliques. Els estudis que avaluen el seu paper en l'obesitat i en la SAHS en humans són escassos, però sembla que l'HO-1 es troba elevada en el plasma i en el teixit adipós dels pacients amb obesitat mòrbida i en el plasma dels

pacients amb SAHS. L'evidència disponible fa pensar que l'adipoquina s'incrementa en resposta a l'estrès cel·lular present en les dues patologies, i que el seu increment podria exercir un paper beneficiós en elles i en les seves comorbiditats, tal com la malaltia cardiovascular. Fins on coneixem, no hi ha treballs publicats que hagin avaluat els nivells plasmàtics d'HO-1 en pacients amb obesitat mòrbida i SAHS i que hagin estudiat la seva relació amb els paràmetres inflamatoris, la rigidesa arterial, la resistència a la insulina i la gravetat del trastorn respiratori del son. Tampoc hi ha treballs publicats que hagin valorat el probable efecte del tractament amb cirurgia bariàtrica o CPAP sobre la concentració plasmàtica d'HO-1.

## **1. Obesitat mòrbida**

### **1.1. Definició**

El sobrepès i l'obesitat es defineixen com una acumulació anormal o excessiva de greix que suposa un risc per la salut. Es considera sobrepès una proporció de greix corporal de 20,1-24,9% en els homes i de 30,1-34,9% en les dones, i obesitat una proporció de greix corporal  $\geq 25\%$  en els homes i  $\geq 35\%$  en les dones <sup>(1)</sup>. En la pràctica clínica s'utilitza l'IMC, (índex de massa corporal: pes en Kg/talla en metres al quadrat), per a diagnosticar i classificar el sobrepès i l'obesitat. L'OMS defineix el sobrepès com un IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>, l'obesitat com un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> i l'obesitat mòrbida o l'obesitat grau III com un IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>, tot i que l'obesitat grau II (IMC  $\geq 35$ -39,9 Kg/m<sup>2</sup>) amb comorbiditats associades també es considera mòrbida <sup>(2)</sup>. La SEEDO i la S.E.C.O afegixen una categoria addicional en la classificació de l'obesitat mòrbida, l'obesitat tipus IV o superobesitat, quan l'IMC és  $\geq 50$  Kg/m<sup>2</sup>, i la S.E.C.O afegix un grau superior, l'obesitat tipus V o super-superobesitat quan l'IMC  $\geq 60$  Kg/m<sup>2</sup> <sup>(3, 4)</sup> (taula 1).

El sobrepès i l'obesitat abdominal es defineixen com a un perímetre de cintura  $> 102$  cm en els homes i  $> 88$  cm en les dones, i són una mesura d'adipositat visceral <sup>(5)</sup>.

Taula 1: Criteris per definir l'obesitat en graus en adults segons l'IMC

Categoria	Valors límits de l'IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		
	SEEDO	SECO	OMS
Pes insuficient	< 18,5		< 18,5
Pes normal	18,5-24,9		18,50-24,99
Sobrepès grau I	25,0-26,9	25-26,9	25,00-29,99
Sobrepès grau II (preobesitat)	27,0-29,9	27-29,9	
Obesitat tipus I	30,0-34,9	30-34,9	30,00-34,99
Obesitat tipus II	35,0-39,9	35-39,9	35,00-39,99
Obesitat tipus III (mòrbida)	40,0-49,9	40-49,9	≥ 40,00
Obesitat tipus IV (extrema o superobesitat)	≥ 50,0	50-59,9	
Obesitat tipus V (super-superobesitat)		≥ 60	

Modificada del *Manual de Obesidad Mòrbida* <sup>(4)</sup>.

## 1.2. Epidemiologia

S'estima que actualment al món hi ha al voltant de 2,1 bilions d'individus amb sobrepès i obesitat, en comparació als 721 milions que hi havia l'any 1980, per això l'OMS defineix l'obesitat com l'epidèmia del segle XXI. Segons els resultats d'una revisió de 1.769 estudis amb dades de pes, talla i/o IMC, realitzats en 188 països, desenvolupats i en vies de desenvolupament, entre els anys 1980 i 2012, s'estima que la prevalença mundial de sobrepès i d'obesitat s'ha incrementat un 27,5% en els adults i un 47,1% en la població infantil <sup>(6)</sup>. En els darrers 30 anys la prevalença d'obesitat ha passat de 29,8% a 38% en les dones i de 28,8% a 36,9% en els homes. Aquest increment va presentar un pic a nivell mundial entre els anys 1992 i 2002, especialment en la població d'entre 20 i 40 anys, i es va produir tant en els països desenvolupats com en els en via de desenvolupament <sup>(6)</sup>. S'ha estimat una prevalença d'obesitat superior al 50% en homes adults a Tonga i en dones adultes a Kuwait, Kiribati, l'Estat de Líbia, Qatar, Tonga i Samoa. A Espanya, durant les tres darreres dècades, tres estudis de tall transversal realitzats en mostres representatives de la població, entre 18 i 65 anys, han avaluat la prevalença d'obesitat i sobrepès, mostrant que aquesta també és elevada. L'estudi DORICA, realitzat entre els anys 1990 i 2000, va estimar una prevalença d'obesitat del 15,5% (13,2% en homes i 17,5% en dones), d'obesitat grau II del 2%, d'obesitat mòrbida del 0,63% (0,92% en dones i 0,3% en homes) i de superobesitat del 0,44 % (0,42% en homes i de 0,47% en dones) <sup>(7)</sup>. L'estudi ENRICA, realitzat entre els anys 2008 i 2010, va estimar una prevalença de sobrepès del 39,4% i d'obesitat del 22,9%, (24,4% en homes i 21,4% en dones), essent la prevalença d'obesitat grau II del 4,2% (3,8% en homes i 4,5% en dones) i la d'obesitat mòrbida del 1,2% (0,6% en homes i 1,8% en dones) <sup>(8)</sup>. Per últim, l'estudi ENPE, realitzat entre els anys 2014 i 2015 i recentment publicat, ha estimat una prevalença de sobrepès del 39,3% i d'obesitat del 21,6%, (22,8% en homes i 20,5% en dones), essent la prevalença

d'obesitat grau II del 3,6% (3,8% en homes i 4,5% en dones) i la d'obesitat mòrbida del 1,6% (2,14 % en homes i 1,2% en dones). L'estudi ENPE ha mostrat un canvi en el patró de distribució del sobrepès i de l'obesitat per sexes a Espanya, essent els homes els que presenten major taxa de sobrepès i obesitat en aquest estudi, mentre que en els dos treballs previs havien estat les dones <sup>(9)</sup>. En els tres estudis la taxa de sobrepès i d'obesitat s'incrementa amb l'edat i és variable en funció de la regió geogràfica. Astúries, Galícia, Andalusia i les Illes Canàries són les comunitats autònomes amb una major taxa d'obesitat a l'estudi ENRICA i a l'ENPE. Globalment, aquests resultats mostren que la taxa d'obesitat i de sobrepès a Espanya és elevada, que ha mostrat una tendència alcista durant les darreres dècades i que sembla que tendeixi a estabilitzar-se durant els darrers anys <sup>(7, 8, 9)</sup>.

### **1.3. Fisiopatologia**

Tradicionalment l'origen de l'obesitat s'ha atribuït a la interacció de factors genètics i ambientals. L'ésser humà, en la seva evolució, ha estat sotmès crònicament a situacions d'estrès en les que estalviar energia era una avantatge i per tant, ha estat programat genèticament a l'estalvi energètic <sup>(6)</sup>. En aquest context, factors externs com l'increment del consum d'aliments hipercalòrics i el sedentarisme han generat un desequilibri entre l'energia ingerida i la despesa energètica, amb el consegüent increment de la prevalença d'obesitat durant les darreres dècades. Segons la medicina Darwiniana, els nostres gens i la nostra manera de viure ja no estan en harmonia, de tal manera que tothom tindria garantit un augment de pes, excepte aquells que són genèticament molts resistents o que viuen en circumstàncies socials molt desfavorables <sup>(7)</sup>. Ara bé, més enllà de la interacció entre el genotip i l'ambient, durant els darrers anys, s'han descrit múltiples mecanismes patològics que intervenen en l'origen de l'obesitat, en la seva progressió, en la seva perpetuació i en l'aparició de les seves comorbiditats.

#### **1.3.1. Factors genètics**

Des del punt de vista genètic l'obesitat es classifica en:

- Obesitat monogènica: una única mutació en un sol gen és suficient per a produir l'obesitat. És molt infreqüent, representa <5% dels casos. Els pacients presenten fenotips extrems d'obesitat severa que comencen de forma precoç a la infància però sense retard mental.
- Obesitat sindròmica: l'obesitat és un tret més d'una síndrome transmesa per herència mendeliana. És més freqüent que la monogènica però continua sent una causa rara d'obesitat. A més de ser obesos, els pacients presenten discapacitat intel·lectual, retard del desenvolupament i trets dismòrfics. Un exemple seria la síndrome de Prader-Willi.

- Obesitat poligènica: és la més freqüent. Apareix quan el subjecte és genèticament més susceptible a un entorn que afavoreix l'estalvi per davant la despesa energètica. En aquest cas, l'obesitat és conseqüència de la interacció de factors ambientals, com la dieta i el sedentarisme, amb diferents gens d'efecte menor que influeixen l'apetit, el metabolisme i el dipòsit de greix. La repercussió dels factors ambientals sobre els genètics depèn del tipus d'herència i és major si l'obesitat és resultat de l'herència de molts gens de poc efecte <sup>(8)</sup>.

### **1.3.2. Factors ambientals i psicosocials**

La dieta hipercalòrica, la vida sedentària, un baix nivell d'ingressos i un baix nivell educatiu incrementen el risc de patir obesitat, probablement perquè els individus amb major poder adquisitiu i nivell educatiu tenen major consciència del problema i major accés a aliments saludables. La prevalença d'obesitat és major en les minories ètniques, potser per l'impacte de la pobresa en aquests grups. Les dones, independentment de l'estatus socio-econòmic o de l'ètnia, tenen més probabilitat de ser obesas que els homes <sup>(9)</sup>.

### **1.3.3. Inflamació**

El teixit adipós és un òrgan metabòlicament i immunològicament actiu. A part dels adipòcits i del teixit connectiu, el teixit adipós alberga limfòcits T, limfòcits B i macròfags, que mantenen el seu equilibri immunològic. Els adipòcits secreten citoquines en petita quantitat, com la IL-6, la IL-8 i el TNF- $\alpha$ , i adipoquines, com l'adiponectina, la visfatina, la resistina, la leptina i la vaspina. El sobrepès i l'obesitat alteren l'equilibri de les funcions metabòliques i immunològiques del teixit adipós causant un estat crònic d'inflamació de baix grau, que es caracteritza per la producció excessiva de citoquines i adipoquines inflamatòries i la disminució en la síntesi de les antiinflamatòries. Aquest medi proinflamatori contribueix a la perpetuació de l'obesitat i a la gènesi de la resistència a la insulina, la DM2, la malaltia cardiovascular i el càncer <sup>(10)</sup>. Aquest tema es tractarà amb més detall al punt 3 de la introducció.

### **1.3.4. Estrès oxidatiu**

L'estrès oxidatiu es produeix quan, a les cèl·lules i al teixits, es perd l'equilibri entre els sistemes oxidants i els antioxidants, fet que genera la sobreproducció d'espècies reactives d'oxigen i radicals lliures d'oxigen (ROS). Els ROS reaccionen amb amb els lípids, les proteïnes i el DNA cel·lular, alterant la senyalització, el creixement i la divisió de la cèl·lula i activant el sistema immune i la inflamació. Els pacients obesos tenen un increment de l'estrès oxidatiu perquè l'augment del flux de nutrients a través de la cadena de transport electrònic mitocondrial genera un augment en la producció de radicals lliures d'oxigen (ROS) <sup>(11)</sup>. A més, les dietes riques en

hidrats de carboni i greixos també són prooxidants, perquè incrementen els productes lipídics peroxidats i la carbonilació de proteïnes, mentre que disminueixen els nivells de glutatió i l'activitat dels sistemes antioxidants <sup>(12)</sup>.

### **1.3.5. Alteracions en l'eix intestí-cervell:**

La gana, la sacietat i la ingesta d'aliments està regulada per una complexa interacció bidireccional entre l'intestí i el cervell, l'eix intestí-cervell, en el que diferents hormones intestinals actuen a nivell de l'hipotàlem i el tronc cerebral i generen sensació de gana i sacietat <sup>(13)</sup>.

- Leptina: és una hormona anorexígena sintetitzada al teixit adipós que estimula la lipòlisi i inhibeix la lipogènesi <sup>(14)</sup>. La leptina quan s'uneix al seu receptor hipotalàmic disminueix la gana. Defectes genètics en l'hormona i el seu receptor causen obesitat severa en nens. S'ha descrit que els pacients obesos tenen concentracions de leptina elevades i una resistència a l'acció central de l'hormona. Al mateix temps, els pacients amb resistència a la leptina necessiten ingerir més quantitat d'aliments, especialment saborosos, per produir els mecanismes de recompensa i sacietat <sup>(15)</sup>.

- Insulina: la insulina creua la barrera hematoencefàlica i quan s'uneix al seus receptors, al nucli arqueat de l'hipotàlem, redueix la ingesta d'aliments. S'ha descrit que els pacients obesos tenen resistència a l'acció de la insulina a nivell del sistema nerviós central <sup>(16)</sup> i que, de la mateixa manera que en la resistència a la leptina, necessiten ingerir més quantitat d'aliments saborosos per generar mecanismes de recompensa i sacietat <sup>(17)</sup>.

- Ghrelina: pèptid orexigen secretat principalment a l'estómac. Actua a nivell hipotalàmic incrementant la ingesta d'aliments i regulant els mecanismes de recompensa secundaris <sup>(18)</sup>. Les concentracions plasmàtiques de ghrelina estan disminuïdes en els pacients amb obesitat i s'incrementen després de perdre pes.

- Pèptid YY (PYY): pèptid de 36 aminoàcids que es sintetitza a l'ili i al colon en resposta a la ingesta. Incrementa la sensació de sacietat reduint la motilitat intestinal i el buidament de l'estómac i la vesícula biliar. Els pacients amb obesitat secreten nivells menors de PYY <sup>(19)</sup> i tenen menor sensibilitat a la seva acció <sup>(20)</sup>.

- Pèptid similar al glucagó 1 (GLP-1): pèptid secretat per les cèl·lules intestinals després de la presa d'aliments. La seva administració redueix la ingesta per alentiment del buidament gàstric. Els obesos presenten menor concentració basal i menor secreció postprandial de GLP-1.

L'obesitat també altera la microbiota intestinal. L'estil de vida occidental ha creat un desequilibri de les bacteries residents al colon a favor de les filo firmicutes i les gramnegatives. La seva relativa abundància també s'ha associat a alteració en la secreció dels pèptids intestinals, com el PYY i el GLP1, així com a un major aprofitament de l'energia provinent dels aliments, inflamació de baix

grau i increment de la permeabilitat intestinal als liposacàrids amb increment de la resistència a la insulina. Tots aquests factors, en conjunt, condueixen a un estat proinflamatori i pro-obesogènec <sup>(21)</sup>.

L'evidència disponible recolza que, més enllà dels factors genètics i ambientals, múltiples mecanismes fisiopatològics intervenen i interactuen de forma complexa en la gènesi de l'obesitat i les seves comorbiditats, i que la inflamació i l'estrès oxidatiu actuen com a nexes comuns en la majoria de casos.

#### **1.4. Diagnòstic**

A la pràctica clínica s'utilitza l'IMC (índex de massa corporal: pes en Kg/talla en metres al quadrat) per a diagnosticar i classificar el sobrepès i l'obesitat. Es defineix el sobrepès com un IMC  $\geq$  a 25 fins a 29,9 Kg/m<sup>2</sup>, l'obesitat com un IMC  $\geq$  a 30 Kg/m<sup>2</sup>, grau I (entre 30 i 34,9 Kg/m<sup>2</sup>), grau II (entre 35 i 39,9 Kg/m<sup>2</sup>), grau III (entre 40 i 49,9 Kg/m<sup>2</sup>) i grau IV  $\geq$  50 Kg/m<sup>2</sup> <sup>(2-4)</sup>. L'obesitat abdominal es defineix com a un perímetre de cintura  $>$  a 102 cm en els homes i  $>$  88 cm en les dones, i és una mesura d'adipositat visceral <sup>(5)</sup>.

#### **1.5. Morbimortalitat associada**

Els pacients amb obesitat tenen major risc de mortalitat per totes les causes i de morbiditat, i aquest risc s'incrementa a mesura que s'incrementen l'IMC i el perímetre de la cintura <sup>(22, 23)</sup>. A la taula 2 es recullen les alteracions que s'associen a l'obesitat. Les més freqüents i les que tenen un major impacte en la mortalitat són la malaltia cardiovascular, la síndrome d'apnees-hipopnees del son (SAHS), la DM2, la HTA i el càncer <sup>(3, 24, 25)</sup>, amb una prevalença variable en les diferents poblacions estudiades. A Espanya, recentment, s'han publicat els resultats del *Registro Informatizado de Cirugía Bariátrica* <sup>(26)</sup>, que recull les dades de 3.843 pacients amb obesitat mòrbida avaluats a 21 hospitals públics, entre els anys 2000 i 2014, abans i 1 més després de ser sotmesos a cirurgia. Segons les dades del registre, en tota la població estudiada, la prevalença global d'HTA, SAHS, DM2 i malaltia cardiovascular va ser de 48,2%, 37,7%, 25,9% i 4,5%, respectivament. Així mateix, es va observar que a major IMC hi havia major risc de patir HTA i DM2. La HTA va ser la comorbiditat més freqüent i la seva prevalença no va canviar al llarg dels anys, mentre que la prevalença de SAHS i DM2 es va incrementar, essent de 39,8% i de 33,9% en el grup de pacients estudiats entre els anys 2010 i 2014. Al mateix temps, al llarg del període d'estudi, es va observar un canvi progressiu en les característiques dels pacients amb obesitat mòrbida sotmesos a cirurgia bariàtrica. Al llarg dels anys de seguiment, es va reduir l'IMC pre cirurgia però es van incrementar progressivament l'edat i la prevalença d'homes i de



comorbiditats, fets que suggereixen que els pacients intervinguts presenten progressivament una major complexitat <sup>(26)</sup>.

Taula 2: Comorbiditats associades a l'Obesitat

<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Malaltia cardiovascular ateroescleròtica</b></li> <li>Cardiopatia isquèmica</li> <li>Malaltia vascular cerebral</li> <li>•<b>Altres alteracions cardíques i respiratòries</b></li> <li>Síndrome d'apnees-hipopnees del son</li> <li>Insuficiència ventilatòria</li> <li>Insuficiència cardíaca congestiva</li> <li>•<b>Alteracions metabòliques</b></li> <li>Resistència a la insulina i DM2</li> <li>HTA</li> <li>Dislipèmia aterogènica</li> <li>Hiperuricèmia</li> <li>•<b>Càncer</b></li> <li>home: colon, recte i pròstata</li> <li>dona: colon, recte, vesícula i vies biliars, mama i endometri a la postmenopausa</li> <li>•<b>Digestives</b></li> <li>Colelitiasi</li> <li>Esteatosi hepàtica, esteatohepatitis no alcohòlica i cirrosi</li> <li>Reflux gastroesofàgic i hèrnia d'hiat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Musculoesquelètiques</b></li> <li>Artrosi i osteoartritis</li> <li>Lesions articulars</li> <li>Deformitats òsies</li> <li>•<b>Alteracions de la dona</b></li> <li>Disfunció menstrual</li> <li>Síndrome dels ovaris poliquístics</li> <li>Infertilitat</li> <li>Augment del risc perinatal</li> <li>Incontinència urinària</li> <li>•<b>Altres alteracions</b></li> <li>Insuficiència venosa perifèrica</li> <li>Malaltia tromboembòlica</li> <li>Hipertensió endocranial benigna</li> <li>Alteracions cutànies: estries, acantosi nigricans, hirsutisme i intertrigen</li> <li>Alteracions psicològiques</li> <li>Trastorns del comportament alimentari</li> <li>Disminució de la qualitat de vida</li> </ul>
---	---

Extreta de *Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica* <sup>(3)</sup>.

## 1.6. Tractament

El tractament de l'obesitat consisteix en la pèrdua de pes, per eliminar o millorar les comorbiditats associades, millorar la qualitat de vida dels pacients i reduir la mortalitat. El tractament d'elecció és la modificació dels hàbits de vida, i si aquest fracassa, com a tractaments adjuvants disposem dels fàrmacs i de la cirurgia bariàtrica <sup>(27)</sup>.

### 1.6.1. Modificació dels hàbits de vida

Es basa en la prescripció d'una dieta hipocalòrica, d'un programa d'activitat física i en la utilització d'estratègies enfocades a facilitar-ne l'adherència. Segueix sent el pilar fonamental del tractament de l'obesitat en els seus diferents graus, i és crònic, donat que l'obesitat és una condició de per vida <sup>(28)</sup>.

#### 1.6.1.1. Dieta

S'ha de prescriure una dieta hipocalòrica, habitualment de 12-20 Kcal/Kg de pes ideal/dia. Es recomana una restricció energètica del 30% dels requeriments calòrics calculats per equació o de 500 a 750 Kcal/dia de la dieta que fa el pacient habitualment <sup>(27)</sup>. Normalment s'aconsegueix amb la ingesta diària de 1.200-1.500 Kcal en les dones i de 1.500-1.800 Kcal en els homes. La

distribució percentual d'energia i nutrients en la dieta hipocalòrica recomanada per la SEEDO i la FESNAD s'adjunta a la taula 3. Malgrat que no es recomanen aportacions calòriques menors a 1.000-1.200 Kcal/dia en dones i 1.200-1.600 Kcal/dia en homes, en casos concrets s'utilitzen dietes de molt baix contingut calòric, que aporten menys de 12 Kcal/Kg de pes ideal/dia (800-1200 Kcal/dia). Aquestes s'han d'utilitzar de forma limitada en pacients que necessiten perdre pes ràpidament, durant menys de 16 setmanes i sempre sota supervisió mèdica. Tot i que es podrien realitzar amb aliments naturals, es fan habitualment amb preparats comercials, perquè permeten cobrir totes les necessitats proteíniques i tots els requeriments de vitamines i de minerals <sup>(27, 29)</sup>.

Taula 3: Distribució percentual d'energia i nutrients en la planificació d'una alimentació hipocalòrica

Nutrients	Proporció
Hidrats de carboni	45-55 (%)
Proteïnes	15-25 (%)
Greixos totals	25-35 (%)
Saturats	< 7 (%)
Monoinsaturats	15-20 (%)
Poliinsaturats	< 7 (%)
Àcids grassos insaturats trans	< 2 (%)
Colesterol	< 200 mg
Fibra	20-40 g

Extreta de *Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica* <sup>(3)</sup>.

### 1.6.1.2. Exercici físic

Es recomana que el programa d'activitat física sigui estructurat, individualitzat i progressiu i que compregui exercici cardiovascular i neuromuscular, ja que s'ha descrit que els entrenaments que combinen exercicis aeròbics i de sobrecàrrega tenen un impacte més favorable a nivell metabòlic que l'exercici aeròbic per si sol. Una prescripció general d'exercici cardiovascular per a pacients amb obesitat mòrbida seria caminar, fer bicicleta estàtica o el·líptica, de 10 a 40 minuts, 2 a 3-5 cops/setmana i amb un intensitat moderada (assolint el 55-69% de la freqüència cardíaca màxima). L'exercici de resistència hauria de ser multiarticular, amb la participació de grans grups musculars, com les cames i els braços. Es recomana la realització de 6-8 exercicis bàsics, durant 10-20 minuts, i amb 1-2 sèries per exercici. Amb el temps es pot progressar fins a 30-45 minuts, incrementant el nombre d'exercicis i de sèries. A l'inici és aconsellable prescriure exercicis sense càrrega, amb el pacient estirat, i passar posteriorment a exercicis amb càrrega, amb el pacient en bipedestació <sup>(27, 30, 31)</sup>.

### **1.6.1.3. Tractament psicològic i/o psiquiàtric**

La psicoteràpia conductual intensiva, especialment grupal, ha demostrat ser més efectiva per a obtenir canvis en l'estil de vida que els programes de tractament convencionals, amb dieta, fàrmacs i visites programades. Així, es recomana utilitzar estratègies conductuals per a facilitar l'adherència a la dieta i a l'activitat física <sup>(4, 27)</sup>. L'atenció psicològica i/o psiquiàtrica individual també s'ha de considerar en el tractament, ja que els pacients amb obesitat mòrbida tenen major prevalença de trastorns afectius i trastorns del comportament alimentari <sup>(3)</sup>.

## **1.6.2. Tractaments adjuvants**

### **1.6.2.1. Farmacoteràpia**

El tractament farmacològic està indicat en pacients amb un IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup> o > 27 Kg/m<sup>2</sup> amb més d'una comorbiditat associada, en els què la modificació en els hàbits de vida durant sis mesos no hagi estat efectiva per perdre el pes desitjat. A Europa actualment hi ha 3 fàrmacs aprovats pel tractament de l'obesitat: l'orlistat (Xenical®), el naltrexona/bupropion (Mysimba®) i el liraglutide 3 mg (Saxenda®). No s'ha demostrat que tinguin efecte sobre la mortalitat i la morbiditat cardiovascular i no hi ha estudis que hagin avaluat el tractament combinat amb més d'un fàrmac. La seva eficàcia és limitada, en la majoria de treballs, la pèrdua de pes després de 2-4 anys de tractament és del 7-10%, en comparació al 4-6% que s'assoleix en els pacients tractats convencionalment o amb placebo <sup>(38, 39)</sup>. La taula 4 recull les característiques d'aquests fàrmacs.

Taula 4: Fàrmacs disponibles per al tractament de l'obesitat

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Dosi	Avaluació de la resposta	Diferència de pèrdua de pes respecte placebo (Kg i %)	% pacients que perden > 5% del pes habitual	Advertències de seguretat	Contraindicacions	Efectes secundaris
<b>Orlistat</b>	Inhibidor de la lipasa pancreàtica  Disminueix l'absorció del greix de la dieta	120mg via oral amb cada àpat que contingui greix	No es recull a la fitxa tècnica	Després de 4 anys de tractament amb 120mg 3 comp/24h: 2,9 Kg/2,9%	Després de 4 anys de tractament amb 120mg 3 comp/24h: 52,8%	Fallida hepàtica: rarament  Malabsorció de vitamines. Cal prescriure un complex multivitamínic i recomanar prendre'l separatament al fàrmac  Pot alterar l'absorció de la ciclosporina	Malabsorció crònica  Colelitiasi	Esteatorrea
<b>Naltrexona/ Bupropion</b>	Opioide antagonista dels receptors de la dopamina/inhibidor selectiu de la recaptació de la noradrenalina i de la dopamina  Bloqueja una via opioide que podria alentir la pèrdua de pes/disminueix la resposta de recompensa que indueixen alguns aliments a nivell cerebral	8mg/90mg via oral - 1-0-0 la 1ª setmana - 1-0-1 la 2ª setmana - 2-0-1 la 3ª setmana - 2-0-2 posteriorment	Es recomana aturar el tractament si hi ha < 5 % de pèrdua de pes a les 12 setmanes d'haver-lo iniciat	Després d'1 any de tractament amb 32mg/360 mg/24h: 4,7-4,9 Kg/4,8-5,2 %	Després d'1 any de tractament amb 32mg/360mg/24h: 48-50,5%	Increment del risc de convulsions  Increment de la freqüència cardíaca i de la TA  Glaucoma  Hepatotoxicitat  Cal aturar el tractament amb opioïdes abans de prescriure el fàrmac  Reduir la dosi a 1-0-1 si hi ha tractament concomitant amb clopidogrel. Valorar reduir la dosi d'antidepressius, antipsicòtics, betabloquejants i antiarítmics 1C  Monitoritzar pensaments suïcides (s'ha observat increment de risc de suïcidi en pacients ≤ 24 anys)	Epilèpsia  HTA incontrolada  Us crònic d'opioïdes  Gestació  Tractament amb IMAOS	Nàusees  Vòmits  Cefalea  Mareig  Insomni
<b>Liraglutide 3,0mg</b>	Agonista del receptor del GLP-1  Redueix la sensació de gana  Alenteix el buidament gàstric	Via subcutània - 1ª setmana: 0,6mg/dia Incrementar la dosi setmanalment fins a assolir 3,0mg/dia	Es recomana aturar el tractament si hi ha < 4% de pèrdua de pes a les 16 setmanes d'haver-lo iniciat	Després d'1 any de tractament amb liraglutide 3,0mg: 5,6-5,9Kg/4,0-6,1%	Després d'1 any de tractament amb liraglutide 3,0mg: 50-64%	Tumors de cèl·lules C tiroïdals en rates  Pancreatitis aguda  Colecistitis aguda  El tractament concomitant amb agents orals per a la diabetes secretagogs i/o insulina incrementa el risc d'hipoglicèmia  Increment de la freqüència cardíaca  Precaució en cas d'insuficiència renal  Hipersensibilitat	Història personal o familiar de càncer medular de tiroïde  Sd de Neoplàsia Endocrina Múltiple  Gestació	Nàusees  Vòmits  Diarrea  Estrenyiment  Dispèpsia  Dolor abdominal

### **1.6.2.2. Tractament quirúrgic**

La cirurgia bariàtrica inclou les tècniques quirúrgiques utilitzades en el tractament de l'obesitat mòrbida. És l'únic tractament que redueix la mortalitat i les comorbiditats associades a l'obesitat i que millora la qualitat de vida dels pacients. Així mateix, és el que té un major impacte en la pèrdua de pes i en el manteniment del pes perdut. Davant d'aquests fets, i donada la baixa eficàcia, a llarg termini, del tractament mèdic convencional, amb o sense farmacoteràpia, la cirurgia ha esdevingut el tractament d'elecció de la majoria de pacients amb obesitat mòrbida <sup>(28)</sup>.

#### **1.6.2.2.1. Indicacions**

La cirurgia bariàtrica està indicada en pacients, d'entre 18 i 60 anys, amb un IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup> o un IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup> amb comorbiditats majors associades, en els què el tractament mitjançant la modificació dels hàbits de vida, amb o sense farmacoteràpia, hagi fracassat <sup>(32)</sup>.

#### **1.6.2.2.2. Contraindicacions**

La cirurgia bariàtrica està contraindicada en les següents situacions <sup>(32)</sup>:

- El pacient no ha fet mai tractament mèdic.
- Trastorns psicòtics, depressió severa i/o trastorns de la conducta alimentària.
- Trastorn d'abús a drogues.
- Malalties amb risc vital.
- Obesitat per malaltia endocrinològica.
- Impossibilitat, per les característiques del pacient, de fer un seguiment a llarg termini i/o de garantir el bon compliment del tractament, després de la intervenció quirúrgica.

#### **1.6.2.2.3. Tècniques quirúrgiques**

Tradicionalment els procediments de cirurgia bariàtrica s'han classificat en restrictius, malabsortius o mixtes en funció de la influència que exerceixen sobre els aliments ingerits. Els restrictius limiten la ingesta d'aliments creant un reservori gàstric petit amb una sortida estreta, els malabsortius en limiten l'absorció mitjançant un bypass intestinal i els mixtes combinen els dos tipus de mecanismes. En els darrers anys hi ha societats científiques que s'estimen més referir-se a totes les intervencions de cirurgia bariàtrica com a cirurgia metabòlica i que preferirien classificar-les en funció del seu grau d'impacte sobre el metabolisme, perquè més enllà de l'efecte que tenen els diferents procediments sobre els aliments ingerits, tots tenen beneficis a nivells metabòlic <sup>(32)</sup>.

Les intervencions estàndards de cirurgia bariàtrica disponibles són (figura1):

- La banda gàstrica ajustable (BGA): és una tècnica restrictiva. Es disposa un anell de silicona envoltant la part superior de l'estómac de manera que es creen un reservori gàstric petit i un estoma de diàmetre estret. L'anell té un càmera d'aire interior inflable i està connectada un tub buit de 50 cm de longitud, del mateix material, que s'uneix per l'altre extrem a un reservori de titani anomenat port d'accés. Aquest es disposa a l'aponeurosi anterior, té accés subcutani i s'autosegella quan es penetra amb una agulla des de l'exterior. El diàmetre de pas de l'estoma es pot modificar fàcilment, inflant o desinflant la càmera de la banda gàstrica, mitjançant la injecció de sèrum fisiològic a través del port d'accés, via subcutània. La BGA es col·loca via laparoscòpica i el procediment és reversible. L'anell i el port d'accés es poden extreure a nivell ambulatori, sense necessitat d'ingrés hospitalari ni anestèsia general <sup>(33)</sup>.
- Gastrectomia vertical en màniga o tubular (GV): és un altre procediment restrictiu en el què s'extirpa la majoria del cos gàstric, fins a 5 cm del pílor, i es dóna forma a l'estómac de tub estret o de màniga. Aquesta tècnica, en un segon temps, es pot convertir en un Bypass gàstric en Y de Roux o en una derivació biliopancreàtica amb encreuament duodenal <sup>(33)</sup>.
- Derivació biliopancreàtica d'Scopinaro (DBP): es considera una tècnica malabsortiva. En el procediment es realitza una gastrectomia subtotal àmplia, de 300 mL de capacitat i un bypass intestinal amb una nansa comú curta. Per fer el bypass es seccionen la primera porció duodenal, a 2 cm del pílor, i l'ili, a 250 cm de la vàlvula ileo-cecal, essent aquesta porció intestinal la nansa biliopancreàtica. Aquesta s'anastomosa a 50 cm de la vàlvula ileo-cecal, creant una nansa comú de 50 cm i una alimentària de 200 cm, que s'anastomosa amb la porció proximal duodenal. La intervenció finalitza amb una colecistectomia <sup>(33)</sup>.
- Derivació biliopancreàtica amb encreuament duodenal (DBPED): es considera una tècnica malabsortiva. Es realitza una gastrectomia vertical o tubular i un bypass intestinal com el què es fa a la DBP, però amb una nansa comú de 100 cm i una d'alimentària de 200 cm <sup>(33)</sup>.
- Bypass Gastrojejunal en Y de Roux (BGYR): és una tècnica mixta. Inicialment es confecciona un reservori gàstric petit, de 15 a 30 mL, aïllat de la resta de l'estómac. Posteriorment es divideix l'intestí prim a uns 200 cm de l'angle de Treitz, a nivell de mig jejú. La porció distal, la nansa alimentària o de Roux, s'anastomosa amb el reservori gàstric i la porció distal de l'estómac i la porció proximal de l'intestí, la nansa biliopancreàtica, s'anastomosa al jejú distal. Es diu que el bypass és curt quan la longitud de la nansa alimentària és 100 cm, llarg quan és de 150-200 cm i distal quan és de 200-250 cm <sup>(41)</sup>.

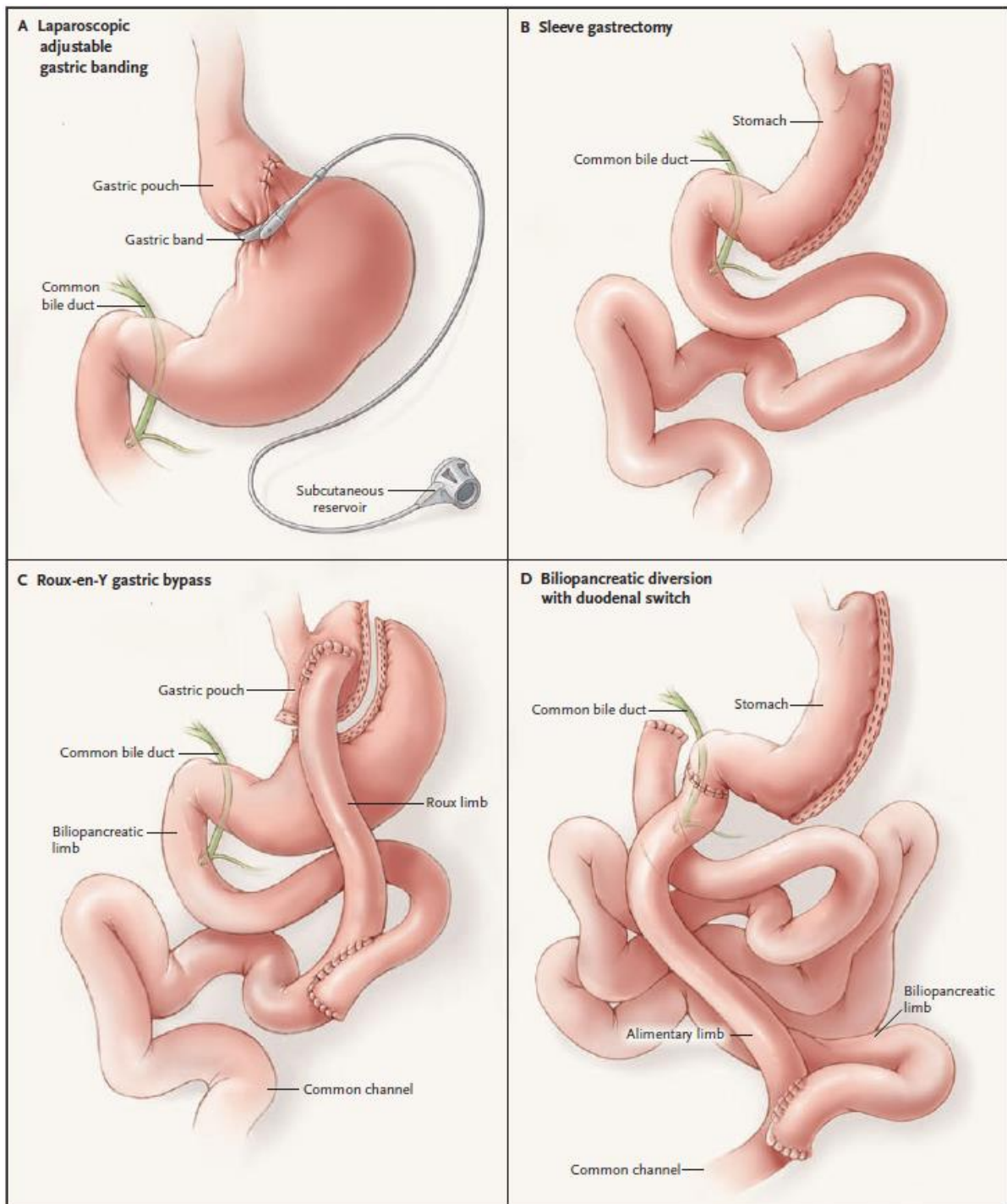


Figura 1: Tècniques quirúrgiques de la cirurgia bariàtrica

Extret de *Bariatric surgery for Morbid Obesity* <sup>(41)</sup>.

*Laparoscopic adjustable banding*: BGA; *Sleeve gastrectomy*: GV; *Roux-en-Y gastric bypass*: BGYR; *Biliopancreatic diversion with duodenal switch*: DBPED; *Gastric pouch*: reservori gàstric; *Gastric band*: banda gàstrica; *Subcutaneous reservoir*: reservori subcutani; *Common bile duct*: conducte biliar comú; *Stomach*: estómac; *Biliopancreatic limb*: nansa biliopancreàtica; *Roux limb*: nansa de Roux; *Common channel*: canal comú; *Alimentary limb*: nansa alimentària; *Biliopancreatic limb*: nansa biliopancreàtica.

Les complicacions quirúrgiques més freqüents de la BGA són la dilatació del reservori gàstric (3,6-12,5%), la inclusió de l'anella a l'estómac (0,3-2,8%) i la desconnexió, infecció i/o trencament del tub o del port subcutani (2,6-13%) <sup>(33)</sup>. En la resta de tècniques, la taxa de mortalitat postoperatòria (durant els primers 90 dies després de la intervenció) és del 0,2-0,3% en la majoria

de treballs. Així mateix, les complicacions postoperatòries oscil·len entre el 7-14%, essent les més freqüents les pulmonars, les nàusees i els vòmits, la infecció de la ferida, l'hemorràgia i la fallida de la sutura <sup>(26, 28, 32)</sup>. La DBP i la DBPED són els procediments que tenen major complexitat quirúrgica i els associats a major taxa de complicacions nutricionals a llarg termini <sup>(40)</sup>.

Actualment no existeixen recomanacions clares que indiquin quina tècnica de cirurgia bariàtrica cal assignar a cada pacient però sí que hi ha consens en què sempre que sigui possible l'abordatge ha de ser per via laparoscòpica <sup>(32)</sup>. S'ha descrit que els diferents procediments quirúrgics tenen un impacte diferent en la pèrdua de pes, el manteniment del pes perdut i la remissió de les comorbiditats associades, essent de menor a major magnitud en el següent ordre: BGA, GV, BGYR i DBP. Per contra, la complexitat quirúrgica i les complicacions nutricionals secundàries decreixen en el sentit invers <sup>(28, 32)</sup>. Per això, davant la manca de recomanacions clares, la tendència és a considerar el possible impacte beneficiós de cada tècnica i les seves complicacions a l'hora d'escollir un procediment i assignar-lo de forma individualitzada a cada pacient, en funció del seu grau d'obesitat i de les comorbiditats associades. Així, les tècniques més utilitzades en pacients amb obesitat mòrbida (IMC 35-50 Kg/m<sup>2</sup>) són la GV i el BGYR, mentre que les tècniques més malabsortives es reserven pels casos de super obesitat (IMC 50-60 Kg/m<sup>2</sup>) o super-super obesitat (IMC > 60 Kg/m<sup>2</sup>). No obstant, cal individualitzar la indicació en cada pacient en funció de les seves característiques <sup>(32)</sup>.

A Espanya el nombre de centres que ofereixen el tractament amb cirurgia bariàtrica i el nombre d'intervencions per any han augmentat marcadament al llarg de la darrera dècada <sup>(26)</sup>. Segons les dades del RICIBA, la tècnica més utilitzada és el BGYR, però en els darrers anys s'ha observat un descens progressiu en la seva pràctica a expenses d'un increment en la realització de la GV, el procediment restrictiu més realitzat. Així, de les 2360 intervencions registrades entre els 2010 i 2015 a Espanya, el 42% van ser BGYR, un 39% GV i un 11% DBP. L'abordatge laparoscòpic és el d'elecció i ha reemplaçat quasi totalment l'abordatge per via oberta, i la taxa de mortalitat i de complicacions secundàries a la cirurgia coincideixen amb les descrites prèviament en altres treballs <sup>(26, 32)</sup>.

#### **1.6.2.2.4. Impacte de la cirurgia bariàtrica en l'obesitat mòrbida**

L'estudi SOS (*Swedish Obese Subjects*) és el que ens ha proporcionat més informació de l'impacte de la cirurgia bariàtrica en l'obesitat mòrbida. Aquest estudi prospectiu va fer el seguiment de 2010 pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica, (376 a BGA, 1369 a GV i 265 a BGYR), durant 20 anys després de la intervenció. Es van avaluar la mortalitat, la qualitat de vida, la pèrdua de pes i l'evolució de les comorbiditats associades a l'obesitat, i es van comparar els *outcomes* amb els d'un grup control de 2037 obesos mòrbids sotmesos a tractament convencional. Els resultats van



mostrar que els pacients tractats amb cirurgia presentaven menor mortalitat per totes les causes, major qualitat de vida i major pèrdua de pes. La pèrdua de pes màxima, d'un 25 al 30% del pes previ, es va registrar als dos anys de la intervenció i va ser un 17-34% superior a la dels pacients del grup control. Posteriorment, es va objectivar un increment ponderal progressiu fins al 10 anys de la intervenció, moment en què es va establitzar el guany. Als 15 anys, les pèrdues de pes descrites van ser d'un 15-27% del pes inicial <sup>(28)</sup>. Pel què fa a les comorbiditats, els pacients sotmesos a tractament quirúrgic van presentar menor incidència de malaltia cardiovascular i de càncer. Al mateix temps, 2 i 10 anys després de la cirurgia, tenien major taxa de remissió de DM2, HTA, hipertrigliceridèmia, hiperuricèmia i hipo-HDL i menor incidència de DM2, hipertrigliceridèmia i hiperuricèmia. La incidència d'HTA i hipo-HDL va ser menor als 2 anys però no als 10 <sup>(34)</sup>. Cal assenyalar que malgrat que la taxa de remissió de la diabetis tipus 2 va ser del 72%, en el 50% dels pacients la malaltia va recidivar 10 anys després de la cirurgia.

Abans del SOS, diferents estudis de cohorts retrospectius ja havien demostrat una reducció de la mortalitat <sup>(35-38)</sup>, de la incidència de càncer <sup>(39)</sup> i de la malaltia cardiovascular <sup>(35-38)</sup>, després de la cirurgia bariàtrica, i unes taxes similars de remissió de DM2 als 2 anys <sup>(40-44)</sup>.

## **2. Síndrome d'Apnea-Hipopnea del son (SAHS)**

### **2.1. Definició**

La Síndrome d'Apnea-Hipopnea del son va ser descrita per primera vegada l'any 1976 per C. Guilleminault <sup>(45)</sup> per a referir-se a "una malaltia caracteritzada per episodis recurrents d'obstrucció de la via aèria superior durant el son que produïen absència de flux aeri a través del nas o boca durant un mínim de 10 segons. Aquests episodis s'acompanyaven de ronc intens, hipoxèmia i acabaven amb microdespertars que produïen fragmentació del son i disminució de la quantitat de son profund i son REM". Posteriorment, l'any 1990, l'Acadèmia Americana del Son inclou les hipopnees, reducció parcial del flux aeri, com a part de la definició de la malaltia, quedant així establerta la síndrome d'apnea-hipopnea del son (SAHS). Al 2005 es publica el *Documento Nacional de Consenso sobre el SAHS*, del grup espanyol del son <sup>(46)</sup> que defineix la SAHS com un quadre de somnolència excessiva, trastorns cognitius conductuals, respiratoris, cardiovasculars, metabòlics i inflamatoris secundaris a episodis d'obstrucció de la via aèria superior.

Un índex d'apnea-hipopnea (IAH: suma del total d'apnees i d'hipopnees/pel total d'hores de son),  $\geq 5$  episodis/hora associat a símptomes relacionats amb la malaltia i no explicats per altres causes confirmen el diagnòstic de la SAHS. No obstant, l'evidència d'efectes adversos cardiovasculars, sobre la salut i la qualitat de vida en pacients asimptomàtics amb un IAH alterat, ha portat a que el diagnòstic de la SAHS es pugui realitzar en pacients amb un IAH  $> 15$  episodis/hora, tot i

l'absència de símptomes, prioritzant la presència d'un IAH alterat per sobre de la presència de simptomatologia de la malaltia <sup>(47, 48)</sup>. Per consens, la SAHS s'ha definit com a lleu quan l'IAH és  $\geq 5$  i  $\leq 15$  episodis/hora, moderada quan és  $> 15$  i  $\leq 30$  episodis/hora i greu quan és  $> 30$  episodis/hora <sup>(48)</sup>.

## **2.2. Epidemiologia**

La SAHS és un malaltia amb una alta prevalença. El darrer estudi fet en població general, amb edats compreses entre 30 i 70 anys <sup>(49)</sup>, va mostrar que un 13% de les dones i un 6% dels homes tenien un IAH  $> 15$  episodis/hora i que un 5% de les dones i un 14% dels homes tenien un IAH  $\geq 5$  episodis/hora. La prevalença és igual en els diferents continents <sup>(50-55)</sup>. Aquestes xifres s'incrementen de forma molt significativa quan s'avaluen grups específics de població, com són els pacients amb HTA (30% dels HTA i 80% dels HTA refractaris tenen SAHS), amb malaltia coronària (un 50% tenen un IAH  $> 10$  episodis/hora), amb envelliment i amb obesitat mòrbida (80% dels pacients amb obesitat mòrbida tenen SAHS) <sup>(56)</sup>.

## **2.3. Fisiopatologia**

La Síndrome d'Apnea-Hipopnea del son es caracteritza per la presència d'episodis recorrents de col·lapse parcial (hipopnea) o complet (apnea) de la via aèria superior durant el son <sup>(45, 57)</sup>, els quals provoquen canvis en la pressió intratoràcica, períodes cíclics d'hipoxèmia/hipercàpnia, microdespertars, increment de l'activitat neurovegetativa i efectes biològics sistèmics <sup>(58)</sup>. La zona de la via aèria superior on és produeix l'obstrucció és l'orofaringe, zona especialment susceptible al col·lapse per no tenir ancoratges rígids, i el calibre de la qual està regulat per un complex sistema sensorial i neuromuscular. Per al seu desenvolupament han de coexistir factors mecànics, que predisposin al risc de col·lapse de la via aèria superior, i factors neuromusculars, que alterin la resposta compensatòria dilatadora de la faringe. Malgrat que aquests són els fets determinants s'ha suggerit que en la seva gènesi hi intervenen altres factors.

### **2.3.1. Factors mecànics**

Les alteracions estructurals o mecàniques són un factor determinant en l'obstrucció de la via aèria <sup>(59-63)</sup> quan els mecanismes de protecció neuromuscular disminueixen durant el son <sup>(64)</sup>. Els pacients amb SAHS presenten diferències anatòmiques en les estructures cranials i facials, tals com la reducció de la longitud de la mandíbula, la retrognàtia, la disposició inferior de l'os hioide, la posició en retro del maxil·lar superior <sup>(65)</sup>, la disposició de greix a l'espai parafaringi, la hipertròfia d'amígdals i l'augment de volum de la llengua, de la úvula <sup>(66)</sup> i/o del paladar tou <sup>(67)</sup>. Els estudis d'imatge mostren que, en comparació a controls sans, la via aèria dels pacients amb

SAHS té una llum menor i un major axis antero-posterior. Aquests canvis anatòmics fan que la disposició dels músculs dilatadors de la faringe no sigui òptima a nivell mecànic.

### **2.3.2. Factors neuromusculars**

L'activació dels músculs dilatadors de la faringe (geniogloss), per mantenir la via aèria permeable, és un acte reflex que es produeix quan la pressió intrafaringea és negativa. Està present durant la vigília i el son, però durant el son disminueix significativament. S'ha descrit que els pacients amb SAHS tenen una hiperactivitat dels músculs dilatadors en l'estat de vigília, probablement per compensar l'estretament de la via aèria superior, però durant el son presenten una reducció o pèrdua d'aquest estímul <sup>(57, 64)</sup>. També s'ha proposat que el reflex d'activació dels músculs dilatadors pot estar afectat per l'alteració de les vies sensorials de la via aèria superior, que són les responsables de detectar la pressió negativa <sup>(68, 69)</sup>.

### **2.3.3. Altres factors**

El volum pulmonar i el dany de la musculatura o els nervis faringis són factors que també poden intervenir en la patogènia de la SAHS. A major volum pulmonar es produeix una major tracció de la tràquea, disminuint la resistència al flux aeri i incrementant la mida de la via aèria superior, que esdevé més estable <sup>(70)</sup>. Alguns estudis han suggerit que roncar, les vibracions del ronc, la fatiga i les contraccions extrínseques podrien causar traumes i inflamació de la via aèria superior i conseqüentment, la denervació dels músculs dilatadors de la faringe, el dany dels propis músculs i/o l'alteració dels mecanismes sensorials <sup>(69, 71)</sup>.

## **2.4. SAHS i obesitat, un cercle viciós**

El vincle entre la SAHS i l'obesitat és estret i complex, l'obesitat és el factor de risc més important per a patir SAHS <sup>(72)</sup> i l'evidència recent suggereix que la SAHS agreuja l'obesitat i les seves comorbiditats, establint-se un cercle viciós que perpetua i empitjora l'evolució de les dues patologies (figura 2). S'ha estimat que la prevalença de la SAHS és major al 30% <sup>(73, 74)</sup> en els pacients obesos, i que arriba al 50-98% en la població amb obesitat mòrbida <sup>(75, 76)</sup>, essent major a major IMC i adipositat visceral <sup>(51, 55, 77, 78)</sup>. La fisiopatologia de la SAHS està estretament lligada a l'obesitat. Els pacients obesos presenten alteracions anatòmiques que predisposen al col·lapse de la via aèria superior, com el canvi en la seva forma, que és més oval <sup>(79)</sup>, la reducció en la seva llum per dipòsit de greix en les seves parets <sup>(80, 81)</sup> i la disminució del volum pulmonar per increment del greix abdominal, que redueix la tracció de la tràquea en el segment parafaringi i genera inestabilitat de la via aèria durant la inspiració <sup>(57, 70)</sup>. A més, diversos estudis han mostrat que el dipòsit de greix en els músculs dilatadors de la faringe altera la seva força i la seva funció <sup>(82, 83)</sup>. És

palès que l'obesitat juga un paper en la gènesi de la SAHS, però l'evidència dels darrers anys suggereix que la SAHS també genera obesitat, per la reducció en l'activitat física secundària a la hipersòmnia diürna i per l'increment en la resistència a la insulina present en la malaltia. De fet, s'ha objectivat que els pacients obesos amb SAHS presenten menor pèrdua de pes en resposta a la modificació dels hàbits de vida <sup>(84)</sup> i major tendència a l'increment ponderal. La SAHS i l'obesitat també comparteixen mecanismes fisiopatològics comuns, com la inflamació <sup>(85)</sup>, l'estrès oxidatiu <sup>(85)</sup> i l'increment en l'activitat simpàtica <sup>(86)</sup>, que perpetuen el cercle viciós entre les dues patologies i intervenen en la gènesi de les seves comorbiditats. La SAHS activa la inflamació sistèmica i al mateix temps la inflamació sistèmica pot agreujar la SAHS <sup>(87, 88)</sup>. Els episodis d'hipòxia intermitent empitjoren la hipòxia del teixit adipós en expansió i agreugen la inflamació i les alteracions metabòliques secundàries a l'obesitat <sup>(89-91)</sup>. Al mateix temps, s'ha suggerit que l'increment de la concentració plasmàtica de citoquines inflamatòries, com el TNF- $\alpha$  o la IL-6, té un rol en el control de l'impuls respiratori, la somnolència, el to muscular, la inflamació de la via aèria i l'edema dels teixits tous <sup>(92)</sup>. Per altra banda, la fragmentació del son pels microdespertars incrementa l'activitat simpàtica, i s'ha objectivat que tant aquesta, com la inflamació, participen en la patogènesi de la malaltia cardiovascular <sup>(93, 94)</sup> i de la resistència a la insulina <sup>(95-98)</sup>. Per tant, l'evidència disponible suggereix que l'obesitat i la SAHS interactuen potenciant les seves conseqüències.

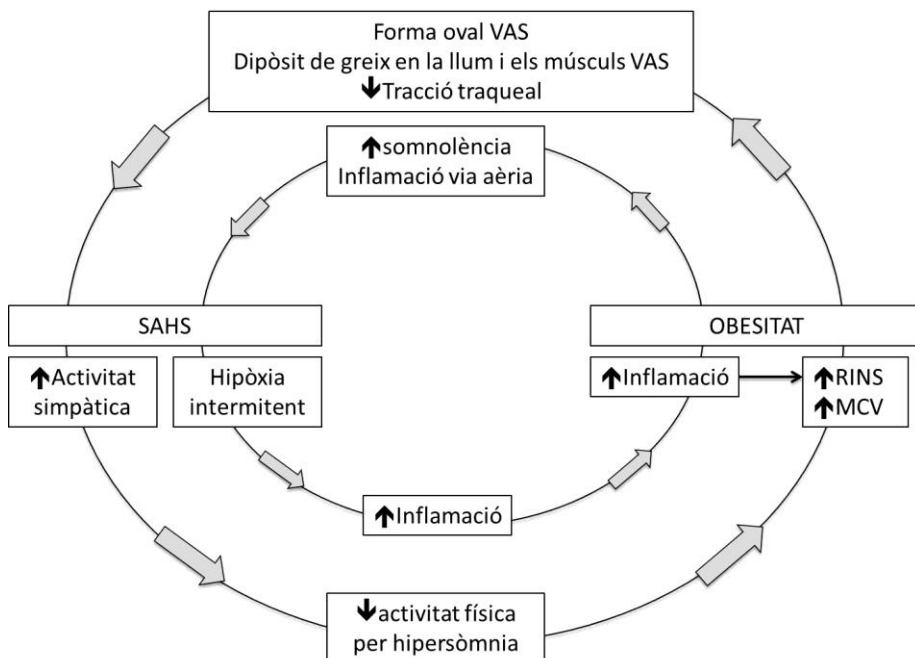


Figura 2: Cercle viciós entre la SAHS i l'obesitat: possibles mecanismes pels quals l'obesitat causa SAHS i la SAHS condueix a increment de pes i a síndrome metabòlica.

VAS: via aèria superior, RINS: resistència a la insulina, MCV: malaltia cardiovascular.

## 2.5. Diagnòstic

Per confirmar el diagnòstic de la SAHS i establir la seva gravetat cal objectivar la presència d'apnees i hipopnees durant el son i quantificar-les (IAH). Per fer-ho disposem de dos mètodes, la polisomnografia, que es realitza en un laboratori del son en un centre hospitalari i sota el control d'un tècnic, o la poligrafia respiratòria, que es realitza en el domicili del pacient mitjançant registres portàtils. La polisomnografia és el mètode de referència (*gold standard*). Consisteix en un registre continu de l'electroencefalograma (EEG), l'electrooculograma i l'electromiograma mentonià, per quantificar les fases del son i microdespertars, així com el registre de variables respiratòries com la pulsioximetria, el flux aeri nasobucal mitjançant cànula i termistor, els roncs, els moviments tóracoabdominals i l'electrocardiograma. La poligrafia respiratòria permet registrar tan sols les variables respiratòries <sup>(47)</sup>.

El diagnòstic de la SAHS es confirma quan l'IAH és  $\geq 5$  episodis/hora i el pacient presenta símptomes <sup>(46)</sup> o  $> 15$  episodis/hora sense símptomes. La severitat de la SAHS s'ha definit per consens, essent lleu quan l'IAH és  $\geq 5$  i  $\leq 15$  episodis/hora, moderada quan és  $> 15$  i  $\leq 30$  episodis/hora i greu quan és  $> 30$  episodis/hora <sup>(48)</sup>.

## 2.6. Morbimortalitat associada

La SAHS s'acompanya de diferents conseqüències que afecten a diferents òrgans i sistemes, la qual cosa ha fet evolucionar el concepte des d'una interpretació inicial simplista com a malaltia localitzada a la via aèria superior fins a l'actual consideració de malaltia sistèmica.

La SAHS s'ha associat a un deteriorament de la qualitat de vida i a un increment de la mortalitat i de la mort prematura, essent major el risc quan més greu és la malaltia. Les causes de mort més freqüents són l'accident vascular cerebral i l'infart agut de miocardi <sup>(47)</sup>.

A la taula 5 es recullen les comorbiditats de la SAHS. Els accidents de tràfic es consideren la complicació més greu. Un terç dels pacients han tingut o han estat a punt de tenir un accident de tràfic per haver-se adormit conduint <sup>(99)</sup>.

La comorbiditat més freqüent és la malaltia cardiovascular. Al voltant d'un 50% dels pacients amb SAHS són hipertensos i un 80% dels pacients amb HTA resistent tenen SAHS. Existeix una relació directa entre la gravetat del trastorn respiratori del son i la probabilitat d'HTA, essent aquest un factor de risc independent pel seu desenvolupament <sup>(100, 101)</sup>.

La SAHS també incrementa el risc de patir malalties metabòliques. Diferents estudis epidemiològics han demostrat una associació entre el trastorn respiratori del son, la resistència a la insulina <sup>(102-104)</sup> i la intolerància oral als hidrats de carboni <sup>(105)</sup>. Els individus amb SAHS tenen major prevalença i incidència de DM <sup>(105-107)</sup>, i el trastorn respiratori del son agreuja la progressió de la malaltia <sup>(108, 109)</sup> i en dificulta el control metabòlic <sup>(109, 110)</sup>, essent major l'impacte a major

gravetat de la SAHS <sup>(111)</sup>. En pacients amb obesitat mòrbida també s'ha demostrat una associació entre la SAHS i la síndrome metabòlica, independent de l'IMC <sup>(112-115)</sup>.

Taula 5: Comorbiditats associades a la SAHS

<b>Malaltia cardiovascular</b>
HTA
Insuficiència cardíaca
Accident vascular cerebral
Arítmies
Cardiopatia isquèmica
Hipertensió pulmonar
<b>Accidents de tràfic</b>
<b>Insuficiència respiratòria tipus II</b>
<b>Deteriorament cognitiu</b>
<b>Increment de la resistència a la insulina i DM2</b>
<b>Disminució de la qualitat de vida</b>

En els pacients amb obesitat mòrbida, la presència de la SAHS és un marcador pronòstic independent de mortalitat per totes les causes <sup>(116)</sup>, amplifica el risc cardiovascular present a l'obesitat <sup>(117, 118)</sup> i agreuja les alteracions metabòliques associades a la malaltia <sup>(119, 120)</sup>. En l'estudi SOS, als dos anys de la cirurgia, la incidència de diabetis ajustada per la pèrdua de pes, va ser tres cops major en els pacients amb símptomes de SAHS <sup>(121)</sup>. Així mateix, s'ha descrit que els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS tenen majors concentracions plasmàtiques de glucosa basal i d'HbA1C que els pacients amb obesitat mòrbida sense SAHS <sup>(120)</sup> i una major concentració plasmàtica d'insulina independentment de l'obesitat <sup>(122)</sup>. En pacients amb obesitat mòrbida, la presència de SAHS també s'ha associat a una major prevalença de síndrome metabòlica, independentment de l'edat, el sexe, l'IMC i el tabaquisme <sup>(119)</sup>.

## 2.7. Tractament

Els objectius del tractament són aconseguir el control dels símptomes, fonamentalment de la somnolència, i minimitzar el risc cardiovascular i de tenir accidents. El tractament d'elecció és la pressió positiva contínua a la via aèria, CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*).

### 2.7.1. Pressió positiva contínua de la via aèria (CPAP)

La CPAP es basa en l'administració d'aire a baixa pressió a la via aèria superior de forma contínua, mitjançant cànules o màscares nasals ben ajustades. L'entrada d'aire genera una pressió intraluminal positiva, respecte a la pressió atmosfèrica, que prevé el col·lapse. Per una banda actua com una "fèrula pneumàtica" de la via aèria superior, però al mateix temps, incrementa la seva mida perquè incrementa el volum pulmonar <sup>(47)</sup>.

Són susceptibles a rebre tractament amb CPAP els pacients amb IAH  $\geq 5$  episodis/hora amb somnolència diürna o son no reparador. En els pacients asimptomàtics s'ha de considerar iniciar el tractament si l'IAH  $> 15$  episodis/hora <sup>(48)</sup>.

Els beneficis del tractament amb CPAP es poden classificar en 4 categories <sup>(123, 124)</sup>: (1) millora de l'arquitectura del son, reducció de la somnolència diürna, millora de la qualitat de vida i de l'estat cognitiu; (2) millora de la qualitat de vida i de l'alteració del son del company del llit; (3) reducció dels accidents de tràfic; (4) millora de l'HTA i reducció del risc de malaltia cardiovascular i de mortalitat associada a la SAHS <sup>(125)</sup>. Pocs estudis han avaluat l'efecte de la CPAP sobre les alteracions del metabolisme i els seus resultats són contradictoris. No obstant, diferents assaigs clínics prospectius controlats han objectivat que el tractament amb CPAP redueix la resistència a la insulina, tant en pacients diabètics <sup>(126)</sup> com en no diabètics <sup>(127, 128)</sup>, disminueix les concentracions plasmàtiques basals de glucosa i d'insulina en pacients no diabètics <sup>(129)</sup> i millora la tolerància a la glucosa en pacients amb obesitat mòrbida <sup>(130)</sup>. No es disposen de dades que permetin avaluar quin és l'efecte de la CPAP sobre el control metabòlic de la diabetis.

El benefici del tractament amb CPAP sobre els símptomes i les comorbiditats és major a major durada del tractament i a major hores de compliment, així com en els pacients amb SAHS greu molt simptomàtica <sup>(131)</sup>. El compliment mínim que s'associa a una clara milloria dels símptomes és de 3,5 hores/nit <sup>(47)</sup>. L'adherència al tractament amb CPAP és molt variable, amb un rang entre el 29 i el 83% de pacients amb bon compliment <sup>(132)</sup>, tal i com han mostrat els estudis que l'han avaluada. La mala adaptació a la màscara nasal i els símptomes nasals són freqüents i són els responsables del 30-50% dels casos d'intolerància a la CPAP. La dificultat per exhalar i/o la intolerància a la pressió positiva són altres factors que limiten l'acceptabilitat del tractament <sup>(133,134)</sup>.

### **2.7.2. Pèrdua de pes: impacte de la cirurgia bariàtrica en la SAHS i en la funció pulmonar**

En els pacients amb SAHS i obesitat la pèrdua de pes, ja sigui amb dieta <sup>(135)</sup>, amb farmacoteràpia <sup>(136)</sup> o amb cirurgia <sup>(137)</sup>, redueix la gravetat del trastorn respiratori del son. En l'obesitat mòrbida, la cirurgia bariàtrica és el tractament més efectiu per reduir la prevalença i la gravetat de la SAHS, essent clarament superior al tractament mitjançant la modificació dels hàbits de vida <sup>(138)</sup>. El tractament quirúrgic produeix millores marcades de l'IAH, els paràmetres d'oxigenació i els microdespertars <sup>(137-140)</sup>. Segons els resultats d'un metanàlisi, realitzat l'any 2009, que engloba 12 treballs i 342 pacients sotmesos a estudi polisomnogràfic, abans i 12 mesos després de la cirurgia bariàtrica, el tractament quirúrgic redueix un 70% l'IAH. El mateix treball, reporta una taxa de curació de la SAHS del 20%, essent l'edat i el pes les variables que millor la prediuen, així, els més

joves i els que tenen menor pes són els que responen millor al tractament <sup>(137)</sup>. En un estudi més recent realitzat en 133 pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, controlat prospectiu i no randomitzat, la taxa de remissió un any després de la cirurgia, va ser del 66%, en comparació al 40% obtinguda amb el tractament convencional, i la variable que millor la va predir va ser l'IMC previ al tractament <sup>(138)</sup>. Els beneficis de la cirurgia bariàtrica en la SAHS sembla que persisteixen al llarg del temps. En l'estudi SOS, als 2 anys de seguiment, els pacients intervinguts presentaven menor prevalença de roncs, hipersòmnia diürna i apnees que els pacients del grup control, i la millora dels símptomes va ser proporcional a la pèrdua de pes <sup>(121)</sup>. Així mateix, en una submostra petita del SOS, es va objectivar que els pacients intervinguts presentaven menor IAH 10 anys després del tractament <sup>(141)</sup>.

La cirurgia bariàtrica també s'ha associat a una reducció dels requeriments del tractament amb CPAP <sup>(139, 140)</sup>. Els resultats d'un estudi controlat recentment publicat mostren que, entre els 6 i els 12 mesos després de la cirurgia, els pacients intervinguts aturen la CPAP més freqüentment que els pacients tractats amb mesures higiènic-dietètiques del son <sup>(142)</sup>. De moment no hi ha suficient evidència per a indicar la cirurgia bariàtrica com a tractament de la SAHS. La pèrdua de pes mitjançant la modificació en els hàbits de vida s'ha d'aconsellar en tots els pacients amb SAHS i el tractament quirúrgic s'ha de considerar com un tractament coadjuvant en aquells pacients en què estigui indicat.

La cirurgia bariàtrica també millora la funció pulmonar i els gasos arterials dels pacients amb obesitat mòrbida, i el seu efecte és superior al del tractament amb la modificació dels hàbits de vida <sup>(143-145)</sup>. L'efecte beneficiós del tractament quirúrgic sobre la funció pulmonar s'ha atribuït a la pèrdua de pes associada a la cirurgia.

### **2.7.3. Altres tractaments**

Les mesures higiènic-dietètiques del son sempre han de formar part del pla terapèutic de la SAHS. També cal valorar la presència d'altres factors coadjuvants, com l'obesitat, la posició del llit, la ingesta de sedants, el taponament nasal, les alteracions anatòmiques craniofacials, l'hipotiroïdisme o l'acromegàlia, i oferir la teràpia pertinent en cada cas. Altres tractaments que també es poden considerar en aquests pacients són els dispositius d'avançament mandibular, la cirurgia otorrinolaringològica i l'avançament maxil·lomandibular <sup>(47)</sup>.

## **3. Inflamació de baix grau**

### **3.1. Inflamació de baix grau a l'obesitat mòrbida**

El teixit adipós està format principalment pels adipòcits, però també conté teixit connectiu, teixit nerviós i cèl·lules immunes, sobretot limfòcits T col·laboradors Th2 (LTCD4Th2), limfòcits T



reguladors (LTreg), limfòcits B reguladors (LBreg), limfòcits T natural killers (LTNK), macròfags M2 (MM2) i eosinòfils. Tots aquests tipus cel·lulars secreten citoquines antiinflamatòries que reverteixen les respostes inflamatòries i que mantenen l'equilibri immunològic i endocrinològic del teixit adipós <sup>(10, 146, 147)</sup>. Els LTh2 <sup>(148)</sup>, els LTNK <sup>(148)</sup> i els MM2 <sup>(149)</sup> secreten IL-4 i IL-10, els LBreg IL-10 <sup>(150)</sup> i els eosinòfils IL-4, IL-5 i IL-13 <sup>(151)</sup>. Els eosinòfils, mitjançant la secreció d'aquestes citoquines, promouen la diferenciació dels monòcits circulants a MM2, que tenen un paper crucial en la polarització del sistema immune cap a un fenotip antiinflamatori <sup>(152)</sup>. Els adipòcits també són cèl·lules immunològicament i endocrinològicament actives. Secreten quantitats molt baixes d'IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ , i d'adipoquines, tals com, l'adiponectina, la leptina, la visfatina o el retinol-binding protein 4 (RBP4). Aquestes tenen efectes en el metabolisme dels lípids i de la glucosa, en el control de la PA i en la regulació de la inflamació <sup>(153)</sup>. L'homeòstasi del teixit adipós sa és fruit de la interacció de les cèl·lules immunes antiinflamatòries i els adipòcits <sup>(154)</sup>. En l'obesitat, aquest equilibri es perd, i es produeixen canvis dinàmics en la secreció d'adipoquines i citoquines, que condueixen a la institució d'un estat crònic d'inflamació de baix grau <sup>(155-158)</sup> (figura 3). Els mateixos adipòcits inicien el procés inflamatori, actuant com a cèl·lules presentadores d'antigen estimulants els LTCD4 via MHC classe II <sup>(150)</sup> i secretant grans quantitats d'IL-6 i TNF- $\alpha$  <sup>(159)</sup>. Paral·lelament, s'activen els LTCD4Th17 i Th22 <sup>(160)</sup>, els LTCD8 <sup>(161)</sup> i els LB madurs <sup>(150)</sup>, i el teixit adipós s'infiltra per neutròfils <sup>(162)</sup> i cèl·lules mastoïdals <sup>(163)</sup>. Totes aquestes cèl·lules interaccionen perpetuant la inflamació. Simultàniament, disminueixen els LTNK, els MM2, els LTCD4Th2, els LTreg i els eosinòfils. La reducció dels LTNK i dels eosinòfils és un fet clau en l'inici del procés inflamatori, perquè condueix a la diferenciació dels monòcits a macròfags M1 (MM1) <sup>(164)</sup>. En els pacients obesos s'ha descrit una correlació entre l'increment en l'adipositat, la mida dels adipòcits, l'IMC i el nombre de MM1 que infiltren el teixit adipós <sup>(165)</sup>. Aquests secreten nivells molt alts de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 <sup>(149, 166)</sup> i espècies reactives d'oxigen <sup>(167)</sup>, que recluten més macròfags <sup>(152)</sup>, contribueixen a la gènesi de la resistència a la insulina i incrementen el risc de malaltia CV <sup>(168)</sup>. Un dels mecanismes que contribueix a la inflamació en l'obesitat és la hipòxia dels adipòcits hipertrofiats, que es produeix quan la seva distància amb els vasos sanguinis s'incrementa, en el context d'un teixit adipós en expansió. L'apoptosi dels adipòcits per la hipòxia desencadena l'activació dels MM1 i perpetua la inflamació de baix grau <sup>(169, 170)</sup>. De fet, el 90% dels MM1 del teixit adipós es troben al voltant dels adipòcits morts, formant estructures en corona <sup>(171)</sup>. S'ha proposat que els LTCD8 i els LB madurs també tenen un paper en el reclutament dels macròfags, ja que la incubació dels monòcits amb LTCD8 provoca la seva diferenciació a MM1 <sup>(161)</sup> i la deficiència de LB madurs s'associa a una reducció dels MM1 i dels LTCD8 en models animals <sup>(172)</sup>. Els limfòcits també participen en la gènesi i la perpetuació de la inflamació secretant grans quantitats de citoquines proinflamatòries. Els LB produeixen IL-6 i TNF- $\alpha$ , la IL-6 estimula la

polarització dels limfòcits a Th17, secretors d'IL-17, i Th22, secretors d'IL-22<sup>(160)</sup>, i la IL-22 incrementa la secreció d'IL-1 $\beta$ <sup>(173)</sup>. Al mateix temps, les cèl·lules mastoïdals activen els LTCD8 i els LTh1<sup>(174, 175)</sup> mitjançant la secreció de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-8, i els neutròfils participen en l'activació dels macròfags i l'apoptosi cel·lular secretant grans quantitats de superòxids<sup>(176)</sup>. En l'obesitat, la secreció i la producció d'adipoquines per part dels adipòcits també es modifica i esdevé proinflamatòria. En el teixit adipós visceral de l'individu obès, l'expressió d'adiponectina, adipoquina antiinflamatòria, està reduïda<sup>(177)</sup> i la d'algunes adipoquines proinflamatòries, com la leptina<sup>(178)</sup>, la visfatina<sup>(179)</sup>, el TNF- $\alpha$ <sup>(180)</sup>, el RBP4<sup>(181)</sup>, la IL-8<sup>(182)</sup> i la IL-17A<sup>(183)</sup>, està incrementada. L'adiponectina antagonitza l'activació dels macròfags<sup>(184)</sup> i té efectes antioxidants, antiaterogènics i insulinsensibilitzadors<sup>(185, 186)</sup>, mentre que la leptina, la visfatina i el RBP4 activen la secreció de TNF- $\alpha$  i IL-6 per part dels limfòcits, indueixen la quimiotaxi d'altres cèl·lules proinflamatòries i incrementen la producció de ROS<sup>(187-191)</sup>.

Però en l'obesitat, la interacció entre les citoquines i les adipoquines va més enllà del teixit adipós. La IL-6 secretada pels MM1, els limfòcits i els adipòcits, indueix la transcripció i la producció hepàtica de la proteïna C reactiva (PCR)<sup>(192, 193)</sup>. La PCR és una proteïna de fase aguda que regula el sistema immune<sup>(194)</sup> i que genera i agreuja la inflamació sistèmica<sup>(195)</sup>. Els canvis que es produeixen en la secreció de citoquines i adipoquines en el teixit adipós en l'obesitat es reflecteixen a nivell plasmàtic (taula 6). Els individus obesos, respecte als controls sans, tenen un increment en la circulació sanguínia de neutròfils actius (CD66b positius) i de les seves proteïnes, tals com la mieloperoxidasa, la calprotectina i l'elastasa<sup>(196, 197)</sup>. Al mateix temps, s'ha objectivat que els pacients amb obesitat mòrbida, presenten major concentració plasmàtica de TNF- $\alpha$ <sup>(198-200)</sup>, receptor soluble del TNF- $\alpha$ <sup>(201, 202)</sup>, IL-6<sup>(160, 199, 200, 203)</sup>, IL-8<sup>(182, 202)</sup>, IL-22<sup>(160)</sup>, IL-17A<sup>(204, 205)</sup>, PCR<sup>(156, 199-202)</sup>, leptina<sup>(200, 202, 206, 207)</sup>, i retinol-binding protein 4 (RBP4)<sup>(208)</sup> i menor concentració plasmàtica d'IL-10<sup>(209)</sup> i adiponectina<sup>(185, 200-202, 207)</sup>. Els treballs que han avaluat la concentració plasmàtica de visfatina en l'obesitat han mostrat resultats contradictoris<sup>(210, 211)</sup>. L'evidència científica disponible ha objectivat una relació entre la inflamació de baix grau present a l'obesitat i l'IMC<sup>(199, 202, 212)</sup>, la resistència a la insulina<sup>(199, 201, 213)</sup>, la síndrome metabòlica<sup>(214, 215)</sup>, la disfunció endotelial i la malaltia cardiovascular<sup>(94, 216)</sup>. Aquests fets recolzen que la inflamació té un paper causal en l'obesitat, les seves comorbiditats i la seva perpetuació.

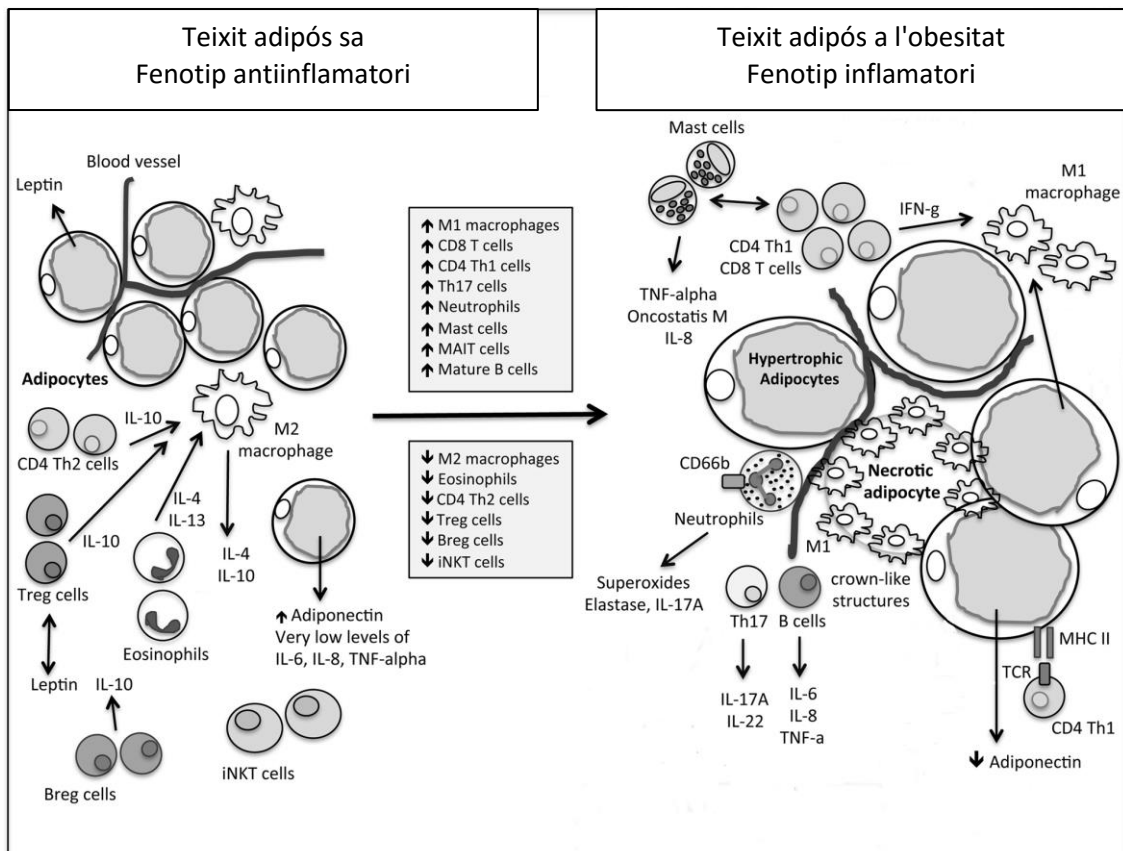


Figura 3: Interacció del sistema immunitari i dels adipòcits en el teixit adipós sa i en l'obesitat.

Extreta d'Apostolopoulos et al <sup>(10)</sup>. *Leptin*: leptina; *blood vessel*: vas sanguini; *adipocytes*: adipòcits; *macrophage*: macròfag; *cells*: cèl·lules; *leptin*: leptina; *eosinophils*: eosinòfils; *very low levels of*: nivells molt baixos de; *neutrophils*: neutròfils; *Mast cells*: cèl·lules mastoïdals; *MAIT cells (mucosal associated invariant T cells)*: cèl·lules T invariants associades a les mucoses; *mature B cells*: cèl·lules B madures; *IFN-g*: interferó gamma; *Hypertrophic adipocytes*: adipòcits hipertròfics; *necrotic adipocyte*: adipòcít necròtic; *crown-like structures*: estructures de corona; *superoxides*: superòxids; *Adiponectin*: adiponectina.

### 3.2. Efecte de la cirurgia bariàtrica sobre la inflamació de baix grau

La cirurgia bariàtrica disminueix les respostes inflamatòries associades a l'obesitat mòrbida, a nivell del teixit adipós i a nivell plasmàtic <sup>(217, 218)</sup>, i redueix la resistència a la insulina <sup>(219)</sup>, l'estrès oxidatiu <sup>(220)</sup> i el risc cardiovascular associats a la malaltia <sup>(221)</sup>. En aquest sentit, s'ha evidenciat que els pacients obesos intervinguts presenten un increment en l'expressió del mRNA d'adiponectina en el teixit adipós <sup>(222)</sup>, així com una disminució del nombre dels MM1 que l'infiltra <sup>(218)</sup>. Diferents estudis han objectivat que, en els pacients obesos mòrbids, la cirurgia bariàtrica redueix les concentracions plasmàtiques del receptor soluble del TNF- $\alpha$  <sup>(201, 212, 223, 224)</sup>, la IL-6 <sup>(199, 225-229)</sup>, la IL-8 <sup>(202)</sup>, la IL-18 <sup>(224)</sup>, la PCR <sup>(199, 201, 212, 223-229)</sup>, la leptina <sup>(207, 223, 229-232)</sup> i el retinol-binding protein 4 (RBP4) <sup>(233-236)</sup>; incrementa les d'IL-10 <sup>(223)</sup> i adiponectina <sup>(199, 201, 207, 212, 223, 225, 226, 228, 237)</sup>. Els resultats dels treballs que avaluen l'efecte de la cirurgia en la concentració plasmàtica de visfatina no són concloents, alguns mostren un increment <sup>(211, 227, 237-239)</sup>, mentre que d'altres n'evidencien una reducció <sup>(179, 201, 229)</sup> (taula 6). S'ha observat una relació directa entre la millora de la inflamació de

baix grau, després de la cirurgia bariàtrica, i la pèrdua de pes <sup>(211, 227)</sup> i/o la reducció de la resistència a la insulina <sup>(211, 227)</sup>. Aquesta relació recolza el paper que juguen les citoquines inflammatòries en la gènesi de la síndrome metabòlica i suggereix que part dels efectes beneficiosos del tractament quirúrgic estan mitjançats pel seu impacte en la inflamació.

Taula 6: Inflamació a l'obesitat mòrbida i efectes que en ella produeix la cirurgia bariàtrica

Citoquina Adipoquina	Origen	Rol en la inflamació	Resposta a l'obesitat	Resposta a la cirurgia bariàtrica
IL-4	Eosinòfils, LTh2, LTNK, MM2	•Antiinflamatòria	No avaluada	No avaluada
IL-5	Eosinòfils	•Antiinflamatòria	No avaluada	No avaluada
IL-10	LTh2, LTNK, MM2, LBreg	•Antiinflamatòria	↓ <sup>209</sup>	↑ <sup>223</sup>
IL-13	Eosinòfils	•Antiinflamatòria	No avaluada	No avaluada
IL-1β	MM1	•Proinflamatòria	No avaluada	No avaluada
IL-6	Adipòcits, MM1, Limfòcits	•Proinflamatòria	↑ <sup>160, 199, 200, 203</sup>	↓ <sup>199, 225-229</sup>
IL-8	Adipòcits, C. Mastoïdals	•Proinflamatòria	↑ <sup>182, 202</sup>	↓ <sup>202</sup>
TNF-α	Adipòcits, MM1, LB, C. Mastoïdals	•Proinflamatòria	↑ <sup>198-200</sup>	↓ <sup>201, 212, 223, 224</sup>
IL-17A	LTh17	•Proinflamatòria	↑ <sup>204, 205</sup>	No avaluada
IL-22	LTh22	•Proinflamatòria	↑ <sup>160</sup>	No avaluada
PCR	Hepatòcits	•Proinflamatòria	↑ <sup>156, 199-202</sup>	↓ <sup>199, 201, 212, 223-229</sup>
Adiponectina	Adipòcits	•Antiinflamatòria i antioxidant •Antagonitza l'expressió de TNF-α en els macròfags	↓ <sup>185, 200-202, 207</sup>	↑ <sup>199, 201, 207, 212, 223, 225, 226, 228, 237</sup>
Leptina	Adipòcits Hipotàlem	•Proinflamatòria •Activa la secreció de TNF-α i IL-6 en els LTCD4 •Incrementa la producció de ROS •Incrementa la quimiotaxi de neutròfils	↑ <sup>200, 202, 206, 207</sup>	↓ <sup>207, 223, 229-232</sup>
Visfatina	Teixit adipós visceral Limfòcits Monòcits Neutròfils Fetge	•Proinflamatòria •Indueix la quimiotaxi i l'activació dels monòcits i dels LT •Incrementa la secreció de IL-1β, TNF-α i IL-6	↑/↓ <sup>210, 211</sup>	↑/↓ <sup>179, 201, 229</sup> ( <sup>211, 227, 237-239</sup> )
Retinol-binding protein 4 (RBP4)	Teixit adipós visceral Hepatòcits	•Proinflamatòria •La seva inducció en rates incrementa la secreció d'IL-1β, TNF-α i IL-6 per part dels MM1 i estimula els LTh1 en el teixit adipós	↑ <sup>208</sup>	↓ <sup>233-236</sup>

### 3.3. Inflamació de baix grau a la SAHS

La relació entre la SAHS i la inflamació de baix grau és complexa. La SAHS activa la inflamació sistèmica modulant l'expressió i la secreció d'adipoquines en el teixit adipós, i al mateix temps, la inflamació sistèmica pot agreujar la SAHS <sup>(87, 88)</sup> o intervenir en la seva gènesi, tancant un cercle viciós que perpetua la coexistència de les dues patologies i les agreuja. En aquest sentit, s'ha suggerit que els episodis d'hipòxia intermitent de la SAHS agreugen la hipòxia del teixit adipós en expansió i la resposta inflammatòria secundària <sup>(186)</sup>. També s'ha proposat que el TNF-α i la IL-6

podrien contribuir a l'excés de somnolència present a la SAHS<sup>(240)</sup> i incrementar el risc de col·lapse de la via aèria superior per edema dels teixits tous i per alteració del seu to muscular<sup>(77)</sup>. En base a aquests fets, durant els darrers anys, hi ha hagut un interès creixent per avaluar la inflamació de baix grau en la SAHS. Diferents treballs han objectivat que els pacients amb SAHS, respecte a controls sans aparellats per IMC, presenten un increment de les concentracions plasmàtiques de TNF- $\alpha$ <sup>(241-244)</sup>, IL-6<sup>(77, 87, 92, 242, 243)</sup>, PCR<sup>(77, 245-247)</sup> i leptina<sup>(248-250)</sup>, i una menor concentració d'adiponectina<sup>(251-254)</sup>. No obstant, aquestes troballes no han estat confirmades per altres treballs de disseny similar<sup>(255-257)</sup>. La majoria d'estudis són observacionals i estan realitzats en mostres molt petites de pacients, per això els resultats no són concloents. En base a l'evidència disponible, també és difícil avaluar fins a quin punt els canvis observats en la inflamació en els pacients amb SAHS es poden atribuir al trastorn respiratori del son o són fruit de l'obesitat concomitant. Hi ha treballs que han mostrat que l'IAH<sup>(242)</sup> o la severitat de l'hipoxèmia nocturna<sup>(254, 258-261)</sup> són predictors independents de les concentracions plasmàtiques de TNF- $\alpha$ <sup>(261)</sup>, PCR<sup>(259)</sup>, IL-6<sup>(262)</sup>, leptina<sup>(259, 263)</sup> i adiponectina<sup>(254, 260)</sup>, suggerint una possible relació entre aquestes i la gravetat de la SAHS, però en altres estudis els paràmetres inflamatoris s'han relacionat tan sols amb l'obesitat<sup>(250, 256, 262, 264-266)</sup>. Fins on coneixem, només tres treballs han avaluat la inflamació de baix grau en els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, respecte a controls aparellats per IMC i/o cintura, i no han trobat diferències en les concentracions plasmàtiques de leptina, PCR, IL-6, IL-8 ni TNF- $\alpha$  entre els grups<sup>(130, 202, 254)</sup>. Les concentracions d'adiponectina també van ser avaluades, obtenint-se resultats contradictoris. Un dels treballs va objectivar que eren menors en els pacients amb SAHS<sup>(254)</sup>, però els altres dos no van confirmar aquesta troballa<sup>(130,202)</sup>. Cap estudi ha avaluat l'impacte de la gravetat de la SAHS en la inflamació de baix grau en els pacients amb obesitat mòrbida.

### **3.4. Efecte de la CPAP en la inflamació de baix grau**

Durant els darrers anys, hi ha hagut un interès creixent per estudiar quin és l'efecte de la CPAP sobre la inflamació de baix grau, i diversos estudis han avaluat quin és l'impacte del tractament sobre les concentracions plasmàtiques de PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponectina i leptina. La majoria són treballs observacionals, realitzats en mostres petites de pacients amb SAHS i sobrepès o obesitat grau I, en els que s'han determinat els paràmetres inflamatoris, abans i després de fer tractament amb CPAP durant un temps variable, essent en la majoria de casos d'entre 1 i 3 mesos. Els resultats d'un metanàlisi que inclou 1985 pacients de 35 estudis<sup>(267)</sup>, (24 van avaluar les concentracions plasmàtiques de PCR, 16 les d'IL-6 i 12 les de TNF- $\alpha$ ), mostren que el tractament amb CPAP redueix la inflamació de baix grau en els pacients amb SAHS. La millora en la inflamació és independent de la durada i el compliment del tractament, l'IMC, la concentració basal dels

paràmetres inflamatoris i la SatO<sub>2</sub> <sup>(267)</sup>. Els estudis que han avaluat l'efecte del tractament amb CPAP sobre les concentracions plasmàtiques de leptina i adiponectina han mostrat resultats inconsistents. Mentre que alguns han objectivat reduccions de la leptina <sup>(95, 249, 255, 268, 269)</sup> i increments en la d'adiponectina, entre ells l'únic estudi que coneixem realitzat en pacients amb obesitat mòrbida <sup>(253, 254)</sup>, d'altres no han confirmat aquestes troballes <sup>(95, 251, 268, 270, 271)</sup>. Així, malgrat que l'evidència existent suggereix que el tractament amb CPAP millora el patró inflamatori, la manca d'assaigs clínics, les diferències en la metodologia dels estudis disponibles i els resultats contradictoris fan difícil poder concloure quin és l'efecte de la CPAP en la inflamació de baix grau.

#### **4. Rigidesa arterial**

##### **4.1. Estudi de la rigidesa arterial per tonometria d'aplanament**

La tonometria d'aplanament és un mètode no invasiu de mesura de la rigidesa arterial que es basa en l'estudi de la propagació de l'ona del pols per l'arbre arterial. Per les característiques histològiques, moleculars i cel·lulars de la seva paret, les artèries centrals són més elàstiques i les artèries perifèriques són més rígides. La velocitat de l'ona del pols (VOP) està directament relacionada amb les propietats del vas arterial, quan més rígid és, més ràpidament es propaga l'ona del pols, perquè la resistència al flux sanguini és major. Per això, en condicions normals, la velocitat de l'ona del pols (VOP) s'incrementa de 4-5 m/s en l'aorta ascendent, a 5-6 m/s en l'aorta abdominal i a 8-9 m/s en les artèries ilíaqües i femorals, essent encara major en les petites arterioles perifèriques. La VOP aòrtica es considera el mètode *gold* estàndard per mesurar la rigidesa arterial, i està ben establert que el seu increment és predictor independent d'episodis cardiovasculars, cardiopatia isquèmica, HTA i mortalitat per totes les causes <sup>(272, 273)</sup>. Mitjançant la tonometria d'aplanament podem mesurar la VOP caròtide-femoral, que s'assumeix que representa la VOP aòrtica. Per fer-ho, es registren seqüencialment les ones del pols carotídi i les del pols femoral. Es mesura la distància entre els dos punts de registre i es calcula el temps de trànsit de l'ona del pols entre els dos punts, per monitorització simultània de l'ECG (temps de trànsit= ((temps entre ona R i peu ona femoral)-(temps entre ona R i peu ona caròtide)). La VOP aòrtica s'obté utilitzant el mètode *foot to foot*: dividint la distància (en cm) entre els dos punts, pel temps de trànsit (en segons) que transcorre entre el peu de les dues ones registrades <sup>(272)</sup> (figura 4).

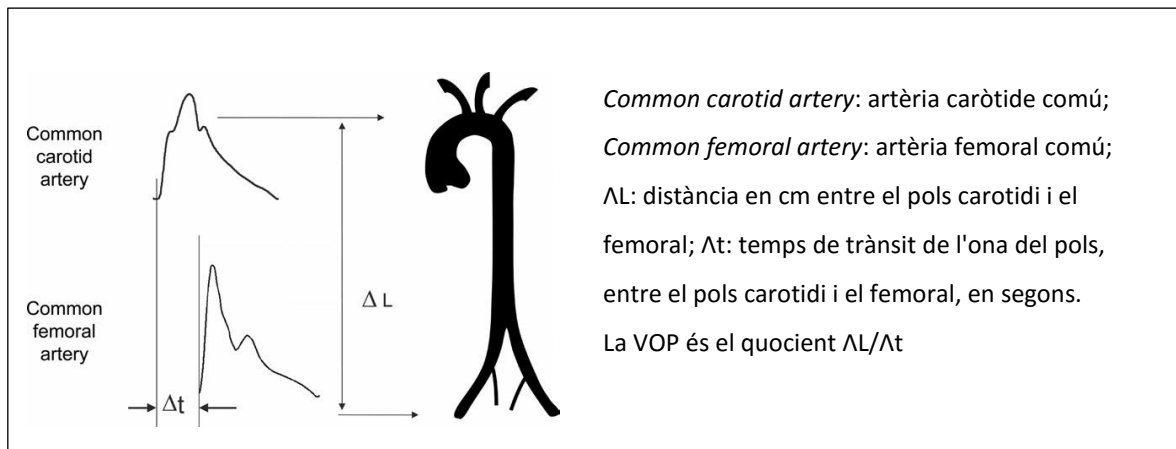


Figura 4: Mesura de la velocitat de l'ona del pols central per tonometria d'aplanament pel mètode *foot to foot*. Extreta de Laurent S et al <sup>(272)</sup>.

A part de la VOP, la tonometria d'aplanament permet obtenir una altra mesura de rigidesa arterial, l'índex d'augmentació del pols central (IA), que és una mesura del grau en què l'ona de reflexió del pols incrementa la pressió central del pols. L'ona propagativa anterògrada del pols generada pel ventricle esquerre, crea a mida que avança per l'arbre arterial, una ona de reflexió en sentit retrògrad, fruit de l'oposició que generen les múltiples bifurcacions arterials i de la major resistència de les artèries distals. A major rigidesa arterial, major és la resistència en les artèries i major velocitat pren l'ona de reflexió. Quan els vasos tenen una elasticitat normal, aquesta arriba a l'arrel aòrtica durant la diàstole. Ara bé, si la rigidesa arterial està augmentada, la velocitat de l'ona de reflexió s'incrementa i arriba abans a l'aorta, sumant-se a l'ona anterògrada de propagació i incrementant la pressió sistòlica de l'ona del pols central. L'IA, per tant, és el % d'increment en la pressió sistòlica central del pols resultat de l'arribada precoç de l'ona retrògrada. L'ona del pols central i els seus paràmetres, la pressió del pols central, la pressió sistòlica del pols central i l'IA del pols central es poden calcular mitjançant la tonometria de l'arteria radial, mitjançant algorismes de transferència validats. L'IA es modifica per la freqüència cardíaca, per això cal corregir-lo per aquest paràmetre. L'IA@75 és l'IA corregit per la freqüència cardíaca <sup>(272)</sup> (figura 5).

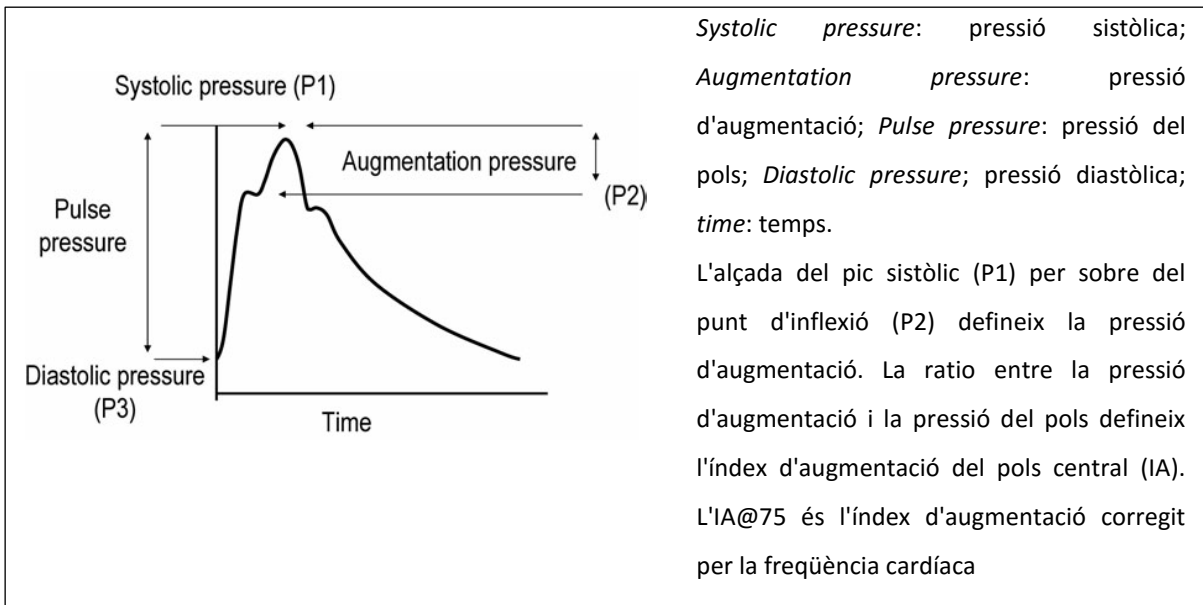


Figura 5: Mesura de l'IA de l'ona del pols central per tonometria d'aplanament. Extreta de Laurent S et al <sup>(272)</sup>.

Tant la VOP caròtide-femoral com l'IA@75 són mesures de rigidesa arterial, però els dos paràmetres mesuren elements diferents del sistema arterial. La VOP ens dóna informació del segment local estudiat, l'IA ens la dóna del segment estudiat i de l'arbre arterial distal a aquest segment. L'increment en l'IA, també és predictor d'episodis cardiovasculars i de mortalitat per totes les causes <sup>(273)</sup>.

#### 4.2. Rigidesa arterial a l'obesitat mòrbida

Els canvis estructurals i funcionals que provoca la rigidesa arterial en l'aorta es poden detectar abans de l'inici clínic de la HTA <sup>(274, 275)</sup>, per això, s'ha suggerit que la detecció precoç de la rigidesa arterial podria ser útil per a prevenir la malaltia cardiovascular en poblacions de risc, com ara els pacients amb obesitat <sup>(276)</sup>. Per aquest motiu, durant els darrers anys, hi ha hagut un interès creixent per avaluar la rigidesa arterial en els pacients obesos, amb i sense factors de risc cardiovascular. L'evidència disponible mostra que, en aquesta població, independentment de les xifres de pressió arterial, la raça i l'edat, la rigidesa arterial està incrementada, i és un fort predictor de mortalitat i de morbiditat cardiovascular <sup>(276-278)</sup>. En la gènesi de la rigidesa arterial en l'obesitat, s'hi han implicat diversos mecanismes fisiopatològics, entre ells, la inflamació de baix grau, la disfunció endotelial i l'activació del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Els resultats d'un estudi poblacional de tall transversal que ha avaluat 3505 individus de la tercera generació de l'estudi Framingham han mostrat associacions entre la VOP i diverses adipoquines, suggerint que aquestes poden influir en la funció vascular i contribuir a la relació entre l'obesitat i la HTA. En pacients obesos, s'ha descrit que la VOP i l'IA@75 s'associen amb el percentatge de teixit adipós visceral <sup>(279)</sup> i amb les concentracions plasmàtiques d'IL-6, TNF- $\alpha$  i PCR <sup>(280)</sup>. A més, en



l'obesitat, s'ha objectivat que el mateix greix perivascular participa de forma directa en la inflamació de la paret del vas. El teixit adipós que envolta les artèries té adipòcits hiperplàstics i està infiltrat per polimorfonuclears, cèl·lules mastoïdals, monòcits, macròfags M1 i LTCD4Th1 que produeixen citokines inflamatòries <sup>(281)</sup>. La inflamació del vas fragmenta les membranes elàstiques, destrueix la matriu de col·lagen <sup>(282)</sup> i genera disfunció endotelial per reducció de la biodisponibilitat de l'òxid nítric (NO). El NO inhibeix la proliferació i la migració de les cèl·lules del múscul llis, l'activació i l'adhesió plaquetar i la migració i adhesió dels leucòcits, i al mateix temps té efecte vasodilatador i antiaterogènic <sup>(283)</sup>. De fet, a l'obesitat, es produeix un desequilibri entre la producció endotelial de factors vasodilatadors, com el NO i la prostaciclina, que està reduïda, i la de factors vasoconstrictors, com ara el tromboxans i la protaglandina H2, que està incrementada <sup>(284)</sup>. L'activitat del SRAA també està augmentada en els pacients obesos, i té un paper molt important en la gènesi i la instauració de la rigidesa arterial. El mateix teixit adipós té un SRAA local que és actiu in situ i a nivell sistèmic. L'Angiotensina II incrementa en el vas la síntesi de col·lagen i redueix la de l'elastina promovent la hipertròfia vascular. També genera estrès oxidatiu, redueix la biodisponibilitat del NO i estimula la producció de citokines inflamatòries, instaurant-se un cercle viciós entre la inflamació i l'activació del SRAA que rigidifica el vas <sup>(285, 286)</sup>. Per altra banda, està ben establert que la HTA <sup>(287)</sup>, l'hipercolesterolèmia <sup>(288)</sup> i la diabetis <sup>(289)</sup>, comorbiditys freqüentment presents en els pacients obesos, també s'associen a rigidesa arterial, i que el tractament amb estatines, IECAS i ARA2 la milloren <sup>(272)</sup>. La hipercolesterolèmia redueix la biodisponibilitat del NO <sup>(290)</sup> i la hiperglicèmia i la hiperinsulinèmia incrementen l'activitat del SRAA <sup>(291)</sup>. A més, els productes finals de glicació avançada incrementen la síntesi de col·lagen en la matriu extracel·lular del vas i en redueixen la degradació, generant hipertròfia i modificant les seves propietats mecàniques <sup>(292)</sup>. Per últim, està ben establert que l'envelliment <sup>(293)</sup> i el tabaquisme <sup>(294)</sup> incrementen la rigidesa arterial.

Els pocs estudis que han avaluat la rigidesa arterial en els pacients amb obesitat mòrbida han objectivat que està incrementada en aquesta població, i que el seu augment es relaciona amb els mecanismes fisiopatològics que han estat implicats en la seva gènesi. Així, s'ha evidenciat que els obesos mòrbids, respecte a controls sans aparellats per edat, tenen una major VOP mesurada per tonometria arterial <sup>(295)</sup> i menor elasticitat aòrtica mesurada per ecocardiograma <sup>(296)</sup>. A més, s'ha objectivat en dones obeses mòrbides, una relació directe entre la VOP i l'IMC, el perímetre de la cintura i el percentatge de teixit adipós visceral, després d'ajustar l'anàlisi per l'edat, el sexe, la HTA i la DM2 <sup>(297)</sup>. La relació entre la VOP i el percentatge de greix també ha estat constatada en un altre treball, tant en homes com en dones, després d'ajustar per edat, sexe i TA. Altres estudis de tall transversal han trobat correlacions entre la rigidesa arterial i la proporció de greix visceral <sup>(295, 298, 299)</sup>, el volum dels adipòcits del teixit adipós visceral <sup>(299)</sup>, el perímetre de la cintura <sup>(299)</sup>, les

concentracions plasmàtiques de leptina <sup>(295,298)</sup>, les xifres de TA <sup>(299)</sup>, la concentració plasmàtica de glucosa <sup>(300)</sup> i la de triglicèrids <sup>(299)</sup>, però sense ajustar l'anàlisi dels paràmetres avaluats pels principals factors de confusió. Cal destacar que els treballs que avaluen la rigidesa arterial en els pacients amb obesitat mòrbida engloben mostres heterogènies de pacients, amb i sense factors de risc cardiovascular i avaluen la rigidesa arterial utilitzant mètodes diferents. A més, cap d'ells contempla la presència de SAHS com a factor etiològic concomitant. No obstant, l'evidència disponible recolza el fet que els pacients amb obesitat mòrbida tenen un augment de la rigidesa arterial i suggereix que aquest podria estar relacionat principalment amb l'adipositat, la inflamació i la resistència a la insulina.

### **4.3. Efecte de la cirurgia bariàtrica sobre la rigidesa arterial**

Donat que la cirurgia bariàtrica és l'únic tractament de l'obesitat mòrbida que s'associa a una reducció de la morbiditat i la mortalitat cardiovascular, durant els darrers anys hi ha hagut un interès creixent per avaluar el seu impacte sobre la rigidesa arterial. Diferents estudis d'intervenció prospectius, no randomitzats, han avaluat la rigidesa arterial, en pacients amb obesitat mòrbida, abans i després de ser sotmesos a tractament quirúrgic, obtenint resultats discordants (taula 7). Alguns treballs han objectivat que la cirurgia s'associa a una reducció en la rigidesa arterial <sup>(296, 300, 301)</sup>, d'altres no n'han evidenciat cap canvi <sup>(302-304)</sup>, i un sol estudi n'ha descrit un increment després del tractament <sup>(305)</sup>. Les diferències observades es podrien explicar per la gran heterogeneïtat dels treballs, que tenen diferent mida mostral, utilitzen diferents mètodes per mesurar la rigidesa arterial, apliquen diferents tècniques quirúrgiques i estudien el pacients durant un temps variable. En aquest sentit, l'únic treball que ha detectat un augment en la rigidesa arterial avalua la pressió del pols, paràmetre que estima la rigidesa arterial però no n'és una mesura directa, abans i fins a 10 anys després de la cirurgia bariàtrica <sup>(305)</sup>. Així, el mateix envelliment i l'evolució natural de la HTA, al llarg del temps, podrien justificar els resultats obtinguts. No obstant, un altre estudi en el que es va mesurar l'elasticitat arterial per ecocardiografia, un mètode de mesura directa de la rigidesa arterial, va constatar que aquesta estava millor 3 anys després de la cirurgia <sup>(296)</sup>. La resta de treballs han estudiat mostres de pacients més petites, amb predomini de dones, amb edats compreses entre els 30 i els 60 anys i durant un temps de seguiment variable, entre 4 i 12 mesos <sup>(295,298,299-305)</sup>. Els estudis engloben pacients amb obesitat mòrbida, amb i sense factors de risc cardiovascular, i comparen la rigidesa arterial abans i després de la cirurgia, tot i que, malauradament, no tots ajusten el resultats observats per l'edat, el sexe, el tabaquisme i/o la tensió arterial. Tampoc tenen en compte factors que poden influenciar la rigidesa arterial, com ara el tractament hipotensor o hipolipemiant. Globalment, la majoria dels treballs disponibles, objectiven que la cirurgia bariàtrica s'associa a

una millora de la rigidesa arterial, i que aquesta es relaciona amb la reducció de la proporció de teixit adipós visceral, la millora en la resistència a la insulina i/o la inflamació de baix grau assolides després del tractament quirúrgic. Així, malgrat que l'heterogeneïtat metodològica dels estudis no permet extreure cap conclusió, les dades disponibles suggereixen que la cirurgia bariàtrica podria tenir un efecte beneficiós sobre la rigidesa arterial.

Taula 7: Característiques dels estudis que avaluen l'impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial

Estudi	Disseny	Mètode per avaluar la RA	Resultats
Iancu ME <sup>(300)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•34 pac sotmesos a GV</li> <li>•Avaluació preGV i 6m i 12m postGV</li> </ul>	Distensibilitat i índex de rigidesa aòrtics per ecocardiografia	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Millora de la distensibilitat i de l'índex de rigidesa 6m i als 12 m</li> <li>•No diferències en els paràmetres entre els 6m i els 12m</li> </ul>
Samaras K <sup>(301)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•14 pac amb DM2 o IOG sotmesos a restricció calòrica durant 6m Als 3m de dieta es realitza BGA</li> <li>•Avaluació pre i 6 mesos postintervenció</li> </ul>	AI@75 per tonometria d'aplanament	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Reducció de l'IA@75</li> <li>•La millora de l'IA@75 es relaciona amb la millora de la resistència a la insulina i de la inflamació, (ajustat per pes i TA)</li> </ul>
Ikonomidis I <sup>(296)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•60 pac sotmesos a BGYR</li> <li>•Avaluació precirurgia i 3 anys postcirurgia</li> </ul>	Distensibilitat i índex de rigidesa aòrtics per ecocardiografia	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Millora de la distensibilitat i de l'índex de rigidesa</li> <li>•La millora dels paràmetres es relaciona amb la millora de l'IMC, (ajustat per sexe, edat, disminució concentració glucosa i lípids i TA)</li> </ul>
Yu H <sup>(298)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•42 pac xinesos amb DM2 sotmesos a BGYR</li> <li>•Avaluació preBGYR i 12m postBGYR</li> </ul>	VOP per tonometria d'aplanament	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Reducció de la VOP</li> <li>•La millora en la VOP es relaciona amb la reducció de la quantitat de teixit adipós visceral i de la concentració de leptina (ajustat per sexe i TA)</li> </ul>
Rider J <sup>(295)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•16 pac sotmesos a restricció calòrica</li> <li>•9 sotmesos a BGYR i 3 BGA</li> <li>•Avaluació preintervenció i 12 m postintervenció</li> </ul>	VOP per RMN	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Reducció de la VOP en tot el grup. No hi ha anàlisi per subgrups.</li> <li>•La millora de la VOP es relaciona amb reducció de l'IMC (no ajustat)</li> </ul>
Shargorodsky M <sup>(302)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•41 pac sotmesos a BGA: <ul style="list-style-type: none"> <li>•20 amb baix risc CV</li> <li>•21 amb alt risc CV</li> </ul> </li> <li>•Avaluats preBGA i 4m postBGA</li> </ul>	Elasticitat arterial de gran vas i de petit vas per anàlisi del pols radial	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Increment en l'elasticitat de petit vas tan sols en el grup d'alt risc CV</li> <li>•NO hi ha canvis en l'elasticitat arterial de gran vas en cap dels grups ni en la de petit vas en el grup amb baix risc CV</li> <li>•No hi ha diferències en l'elasticitat arterial de gran vas entre els dos grups</li> </ul>
Bakker JP <sup>(304)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•12 pac amb SAHS sever sotmesos a BGYR o BGA</li> <li>•Avaluació precirurgia i 6m postcirurgia</li> </ul>	AI@75 per tonometria d'aplanament	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No hi ha canvis en l'IA@75 als 12 mesos del tractament quirúrgic</li> </ul>
Gjevestad E <sup>(303)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•82 pac sotmesos BGYR</li> <li>•77 pac sotmesos a restricció calòrica i exercici físic</li> <li>•Avaluació preintervenció i 12m postintervenció</li> </ul>	VOP per tonometria d'aplanament	<ul style="list-style-type: none"> <li>•En els 2 grups no hi ha canvis en la VOP</li> <li>•No hi ha diferències en la VOP entre els dos grups</li> </ul>
Sjöstrom CD <sup>(305)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1152 pac sotmesos a cirurgia: 829 GV, 255 BGA, 68 BGYR</li> <li>•1026 controls aparellats per sexe,edat, IMC i FRCV, sotmesos a restricció calòrica i exercici</li> <li>•Avaluació abans de la intervenció i 5,5 ± 2,1 anys (de 3-10anys) postintervenció</li> </ul>	Pressió del pols (PP) (PAstòtica-PADiastòtica braquials)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•La PP s'incrementa en els dos grups al llarg del seguiment, però menys en els pacients sotmesos a cirurgia que en el grup control</li> <li>•Els canvis en la PP es van relacionar amb els canvis en el pes al llarg del seguiment (model ajustat)</li> </ul>

#### 4.4. Rigidesa arterial a la SAHS

Diversos factors implicats en la patogènesi de la rigidesa arterial estan presents en la SAHS. Els episodis d'apnea i hipopnea recorrents durant el son provoquen canvis en la pressió intratoràctica, períodes cíclics d'hipoxèmia, microdespertars, increment de l'activitat neurovegetativa i efectes biològics sistèmics <sup>(58)</sup>, entre ells la inflamació de baix grau <sup>(87, 88)</sup>. Més enllà del paper que juga la inflamació en la gènesi de la rigidesa arterial, la hipoxèmia cíclica causa disfunció endotelial <sup>(306)</sup> i els canvis en la pressió toràctica i l'increment en l'activitat simpàtica, incrementen el to muscular arterial, alteren la distensió vascular i generen HTA arterial <sup>(307)</sup>. A més, la comorbiditat més freqüent de la SAHS és la malaltia cardiovascular, al voltant d'un 50% dels pacients amb SAHS són hipertensos i un 80% dels pacients amb HTA resistent tenen SAHS. En base a aquestes consideracions, no és d'estranyar, que diferents estudis hagin avaluat la rigidesa arterial en pacients amb el trastorn respiratori del son. Els treballs disponibles, de tall transversal o de casos i controls, comparen pacients amb SAHS vs controls <sup>(307-309)</sup>, pacients amb SAHS segons la gravetat de la malaltia (lleu vs moderada vs greu, amb o sense grup control) <sup>(310-314)</sup>, pacients amb SAHS i HTA vs SAHS sense HTA i pacients amb SAHS i síndrome metabòlica vs SAHS sense síndrome metabòlica <sup>(315-319)</sup>. En tots els treballs el diagnòstic de la SAHS es realitza per polisomnografia respiratòria i la majoria utilitzen la VOP com a mesura de rigidesa arterial. Molts controlen els factors de confusió i/o realitzen anàlisis de regressió simple o multivariada per estudiar la relació entre la severitat de la malaltia, definida per l'IAH o una mesura d'hipòxia, i la rigidesa arterial, però cap no controla pel tipus de tractament hipotensor que reben els pacients. En la gran majoria d'estudis, la presència de SAHS s'associa a una major rigidesa arterial, independentment de l'edat, el sexe, l'IMC i el tabaquisme, i la magnitud de l'increment és relacionada amb la severitat de la malaltia <sup>(308-314,318,(308, 314, 320)</sup>. Els estudis que han avaluat l'associació entre la SAHS i la rigidesa arterial, controlant la HTA com a factor de confusió, han trobat resultats similars <sup>(312, 314, 315, 319)</sup>. Per últim, els pacients amb SAHS i síndrome metabòlica, respecte als SAHS sense síndrome metabòlica, també tenen major VOP, i aquesta també es relaciona amb l'IAH i la TA. Per tant, l'evidència disponible suggereix que la SAHS contribueix de forma independent i additiva a l'increment de la rigidesa arterial present en l'obesitat. En aquest sentit, l'únic estudi fins on coneixem, que ha avaluat la rigidesa arterial en pacients amb obesitat mòrbida i el trastorn respiratori del son, ha obtingut resultats consistents. Seetho et al van mesurar l'IA@75 en 47 obesos mòrbids amb SAHS i en 25 controls sense SAHS, aparellats per IMC, edat, sexe, percentatge de diabetis i consum d'alcohol i tabac. Van objectivar que l'IA@75 era major en els pacients amb SAHS, i que estava en relació amb l'IAH, després d'ajustar per TA, edat, IMC i

percentatge de greix visceral, fet que recolza la hipòtesi que la SAHS contribueix de forma independent i additiva a l'increment de la rigidesa arterial present en l'obesitat mòrbida<sup>(321)</sup>.

#### **4.5. Efecte de la CPAP en la rigidesa arterial**

L'impacte del tractament amb CPAP sobre la rigidesa arterial ha estat avaluat per una metanàlisi publicada l'any 2013 que inclou 15 estudis d'intervenció realitzats durant la darrera dècada<sup>(322)</sup>, entre ells dos assaigs clínics randomitzats amb un grup control<sup>(323, 324)</sup>. Tots els treballs van mesurar la rigidesa arterial en pacients amb SAHS moderada i/o greu, abans i després de fer tractament amb CPAP durant un temps variable, que oscil·la entre 4 dies i 24 mesos, essent de 3 a 6 mesos en la majoria de casos. Els resultats van mostrar que el tractament amb CPAP millora la rigidesa arterial, i que aquesta millora és independent dels canvis en la TA i en l'IMC, l'edat, la somnolència, el gènere i el temps de tractament. Dos treballs prospectius han avaluat l'efecte del tractament amb CPAP sobre la rigidesa arterial en pacients amb obesitat mòrbida obtenint resultats en la mateixa direcció. Els dos mesuren l'IA@75, un en 22 pacients abans i després d'un any de tractament, objectivant-ne una reducció<sup>(304, 325)</sup>, i l'altre en 15 pacients abans i després de 6 mesos de tractament, objectivant-ne un descens, però no significatiu.

#### **5. Heme Oxigenasa - 1 (HO-1)**

L'HO-1 és un enzim que té propietats antioxidant, antiinflamatòries i antiapoptòtiques i que té un paper en el metabolisme<sup>(326)</sup> i en el sistema vascular<sup>(327)</sup>. La seva principal funció és realitzar el catabolisme oxidatiu del grup hem, formant quantitats equimolars de biliverdina, monòxid de carboni (CO) i ferro lliure<sup>(328)</sup>. Just després de la seva producció, la biliverdina (BV) és reduïda a bilirubina (BR) per l'acció de la biliverdina reductasa i el ferro és segregat per la ferritina a nivell intracel·lular (figura 6). L'enzim s'expressa en tots els teixits corporals però en condicions basals és indetectable, induint-se tan sols en resposta a l'estrès cel·lular<sup>(329)</sup>. La importància que té el sistema de l'HO-1 en la fisiologia, el metabolisme i el sistema vascular es posa en evidència en els estudis en humans amb deficiència congènita d'HO-1. Els pacients presenten anèmia hemolítica severa, degradació endotelial, disminució de les concentracions de BR, acumulació hepàtica i renal de ferro i un fenotip proinflamatori i prooxidant<sup>(329)</sup>. Igualment, s'ha evidenciat que la deleció del gen de l'HO-1 en rates incrementa la inflamació de baix grau, la sensibilitat cel·lular a l'estrès oxidatiu i produeix acumulació de ferro en els teixits<sup>(330)</sup>.

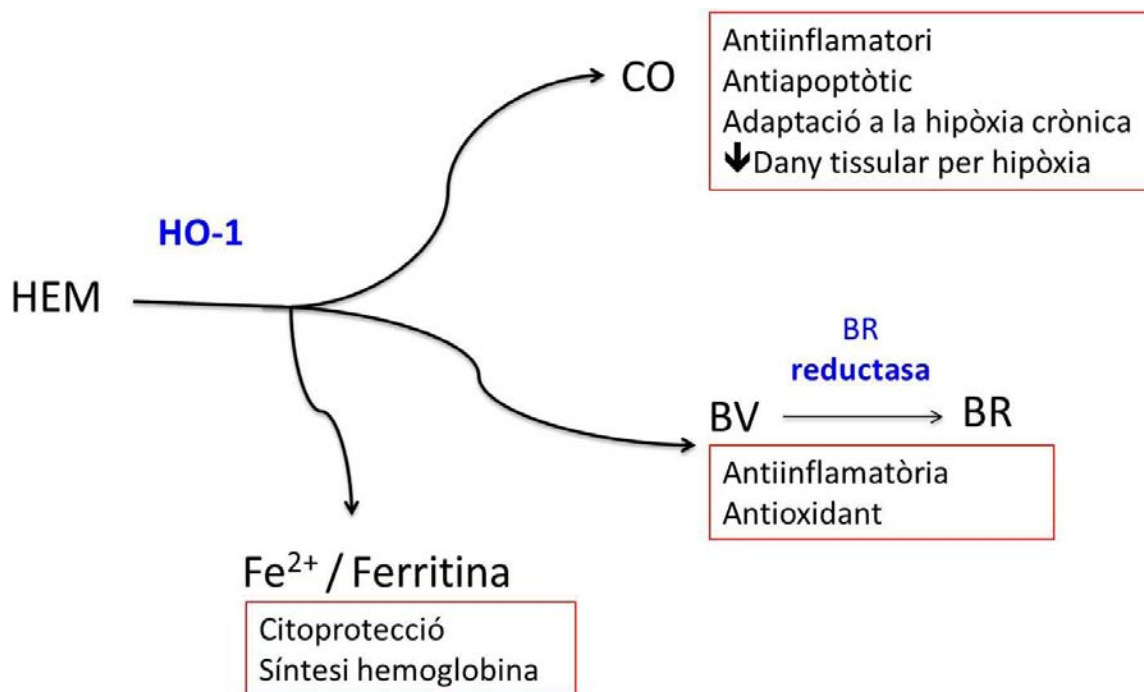


Figura 6: Efectes de l'HO-1.

HEM; grup hem, CO: diòxid de carboni; BV: biliverdina; BR: bilirubina; BR reductasa: bilirubina reductasa;  $\text{Fe}^{2+}$ : ferro en estat ferrós.

### 5.1. Efectes antioxidants, antiinflamatoris i antiapoptòtics del sistema de l'HO-1

L'HO-1 s'indueix en resposta a l'estrès oxidatiu, les citoquines, els metalls pesats, la hipòxia i les endotoxines bacterianes<sup>(331)</sup>. Els mecanismes pels quals la seva inducció s'associa a protecció cel·lular en cada context encara no estan del tot aclarits, però s'han atribuït a l'activitat biològica dels productes finals del catabolisme del grup hem, la BV, la BR i el CO, i a l'eliminació del ferro lliure per se, que és prooxidant (Figura 6).

La BR i la BV tenen efectes antioxidants i antiinflamatoris. Els efectes antioxidants s'han demostrat *in vitro*<sup>(332)</sup> i *in vivo*, tant en models animals<sup>(333)</sup> com en humans<sup>(333)</sup>. Els individus amb hiperbilirubinèmia tenen menor concentració de productes finals de glicació avançada, fet que recolza el paper protector de la BR contra l'oxidació de la glucosa, les proteïnes i l'ADN<sup>(334)</sup>. A més, durant els darrers anys, s'ha evidenciat que la BR modula la resposta immune. En aquest sentit s'ha objectivat una associació entre la hiperbilirubinèmia i la disminució de les concentracions plasmàtiques de PCR i IL-6<sup>(335)</sup>. Els mecanismes pels quals la BR exerceix els seus efectes beneficiosos no són coneguts.

El CO té acció antiinflamatòria, antiapoptòtica i antioxidant<sup>(336)</sup>. En models animals d'endotoxèmia la inhalació de baixes dosis de CO redueix la producció de TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$  i IL-6 i, al mateix temps, incrementa la producció d'IL-10, redueix el dany orgànic i allarga la supervivència<sup>(337)</sup>. El sistema HO-1/CO també juga un paper important en l'adaptació a la hipòxia

crònica i intermitent. En resposta a la hipòxia crònica s'activa l'HIF-1 $\alpha$  (factor induïble per la hipòxia 1- $\alpha$ ) i aquest induïx al mateix temps l'eritropoietina i l'HO-1, per incrementar la síntesi d'hemoglobina. L'obtenció del ferro lliure mitjançant la degradació del grup hem per l'acció de l'HO-1 és un pas clau en la síntesi d'hemoglobina en aquestes circumstàncies <sup>(337)</sup>. Així mateix, la hipòxia també induïx l'expressió d'HO-1 a nivell del SNC, incrementant el to simpàtic i les respostes respiratòries secundàries <sup>(338)</sup>, i a nivell de l'aorta pulmonar, on té efectes vasodilatadors <sup>(339)</sup>. Per altra banda, l'HO-1/CO actua com mecanisme protector enfront les repercussions de la hipòxia en els teixits. En models de dany tissular per isquèmia-reperfusió, l'exposició a HO-1 i a CO redueix la hipòxia tissular, incrementa la disponibilitat a l'oxigen i disminueix la inflamació i la mort cel·lular <sup>(340)</sup>. Aquestes propietats s'han atribuït a la seva capacitat de modular la respiració i la biogènesi mitocondrial i el metabolisme dels hidrats de carboni, equilibrant la bionergètica cel·lular, optimitzant l'ús cel·lular d'oxigen i reduint la inflamació <sup>(341)</sup> i l'apoptosi <sup>(336)</sup>. El ferro lliure és un producte tòxic per se, perquè a través de la seva reacció amb el peròxid d'hidrogen i el peròxid de lípids, genera una gran quantitat de radicals lliures. Per això, un cop produït induïx ràpidament la transcripció de la cadena pesada de la ferritina i s'hi fixa, perdent la seva capacitat oxidant. L'adiponectina regula el magatzem de ferro lliure a través de la inducció de l'HO-1 <sup>(342)</sup>.

## **5.2. Efectes de l'HO-1 en el sistema cardiovascular**

S'ha descrit que l'HO-1 protegeix les cèl·lules endotelials de l'apoptosi, intervé en la relaxació dels vasos sanguinis regulant el to vascular, redueix la resposta inflamatòria de la paret vascular i participa en la formació de nous vasos mitjançant l'angiogènesi <sup>(343)</sup>. Aquestes funcions confereixen al sistema de l'HO-1 efectes beneficiosos en l'arteriosclerosi, la HTA, l'infart agut de miocardi i l'accident vascular cerebral, malalties molt relacionades amb l'obesitat mòrbida i la SAHS <sup>(342)</sup>. Així, s'ha objectivat que la inducció i l'increment en l'expressió d'HO-1 en models animals prevenen l'aparició d'HTA i produeixen reduccions a llarg termini en la pressió arterial, i que en rates amb HTA induïda la concentració plasmàtica d'HO-1 està elevada <sup>(344-346)</sup>. En animals amb infart agut de miocardi la inducció i l'increment en l'expressió d'HO-1 redueix la mida de l'infart i prevé l'estrès oxidatiu, la inflamació, l'apoptosi dels miòcits cardíacs i la fibrosi secundària als fenòmens d'isquèmia-reperfusió. Així mateix, la transferència del gen de l'HO-1 a artèries de porc danyades per la isquèmia incrementa la vasodilatació i inhibeix la proliferació del múscul llis <sup>(347)</sup>. Els efectes beneficiosos de l'HO-1 en la malaltia cardiovascular també estan mitjançats pels productes del catabolisme del grup hem. El CO té efectes vasodilatadors, redueix l'apoptosi de les cèl·lules endotelials i la proliferació de les cèl·lules musculars llises dels vasos <sup>(347)</sup>. S'ha evidenciat que la inhalació de CO en rates prevé l'arteriosclerosi associada al transplantament d'aorta <sup>(348)</sup> i el



desenvolupament d'HTA depenent d'angiotensina 2. Per altra banda, els resultats de diferents estudis poblacionals en humans han objectivat una correlació entre l'elevació moderada de BR i la reducció del risc de patir malaltia vascular cardíaca i cerebral <sup>(349)</sup>. L'hiperbilirubinèmia també s'ha associat a una millora de la funció vascular <sup>(350)</sup> (figura 7).

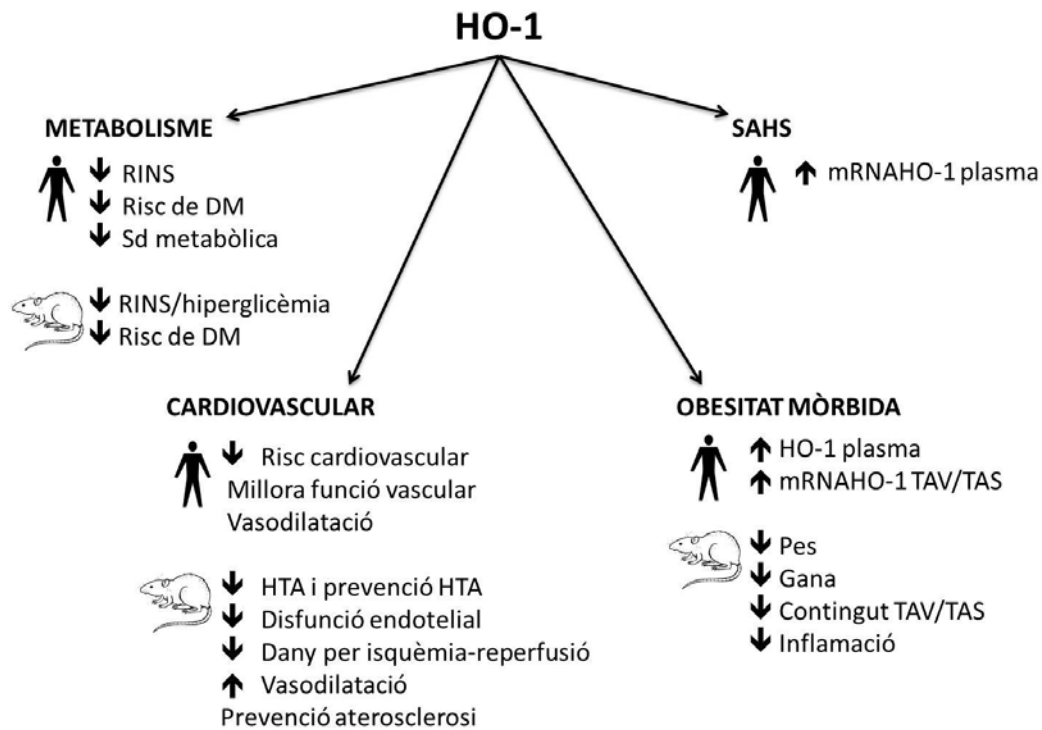


Figura 7: HO-1 en el metabolisme, la malaltia cardiovascular, l'obesitat mòrbida i la SAHS  
RINS: resistència a la insulina, DM: diabetis mellitus; TAV: teixit adipós visceral; TAS: teixit adipós subcutani

### 5.3. Efectes de l'HO-1 en el metabolisme

L'evidència disponible suggereix que el sistema de l'HO-1 podria tenir un paper beneficiós en les alteracions del metabolisme. S'ha objectivat que la inducció de l'HO-1 en diferents models de rates obeses disminueix la hiperglicèmia i la resistència a la insulina <sup>(351-354)</sup>, incrementant els receptors de la insulina i el transportador de glucosa tant en el múscul com en el teixit adipós. La millora de la resistència a la insulina és independent de la pèrdua de pes <sup>(355)</sup>.

S'ha objectivat que els individus amb sobrepès i obesitat tenen menor concentració de BR, i que aquesta es relaciona negativament amb la glucosa basal, la insulina i l'obesitat abdominal <sup>(356)</sup>. Per altra banda, l'increment en la concentració de BR s'ha associat a un descens de l'HbA1C, a millora de la resistència a la insulina <sup>(357)</sup> i a reducció de la prevalença de síndrome metabòlica <sup>(335)</sup>.

El CO també té efectes beneficiosos en el metabolisme. Modula la glicòlisi i la respiració mitocondrial, produint proporcions majors d'ATP/ADP i disminuint la producció de lactat, fets que suggereixen que en la seva presència, la producció d'ATP és efectiva fins i tot en situacions de baixa disponibilitat de glucosa. També s'ha objectivat que el CO potencia la secreció d'insulina en resposta a la glucosa <sup>(358)</sup> (figura 7).

Pel què fa al ferro lliure, la seva eliminació per se és beneficiosa a nivell metabòlic, atenent a que la seva acumulació causa diabetis i hepatopatia. De fet s'ha evidenciat que, en pacients obesos, hi ha una relació negativa entre els nivells de ferritina i la incidència de diabetis <sup>(359)</sup>.

#### **5.4. HO-1 en l'obesitat mòrbida**

L'any 2011, l'HO-1 va ser identificada com a una nova adipoquina mitjançant l'anàlisi proteòmic del secretoma dels adipòcits humans. Es va objectivar que l'HO-1 s'expressa i es secreta com a factor primari pels adipòcits *in vitro*. L'expressió proteica d'HO-1 s'incrementa a mesura que avança la diferenciació cel·lular, essent màxima als 7 dies de diferenciació, i disminueix lleugerament en les cèl·lules madures. També es va evidenciar que la incubació dels adipòcits amb TNF- $\alpha$  disminueix la secreció d'HO-1, sense tenir cap efecte en la seva expressió <sup>(360)</sup>.

Durant els darrers anys, s'ha suggerit que l'activitat de l'HO-1 està incrementada en l'obesitat i que la modulació de la seva expressió i de la seva activitat podria ser una potencial estratègia terapèutica en el tractament de les malalties metabòliques. En models animals d'obesitat i diabetis, la inducció d'HO-1, tant a nivell sistèmic com a nivell del SNC, s'associa a una pèrdua sostinguda del 20 al 25% del pes <sup>(353, 361-363)</sup> i a una reducció del 60-80% de la ingesta durant els primers 30 dies <sup>(361, 362)</sup>. Al mateix temps, la inducció sistèmica crònica d'HO-1 redueix la massa de teixit adipós visceral i subcutani, disminueix el nombre i la mida dels adipòcits i redueix la inflamació de baix grau associada a l'obesitat, disminuint la secreció i la concentració plasmàtica de TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL1- $\beta$  <sup>(353, 355)</sup> i incrementant la secreció i la concentració d'adiponectina <sup>(352, 355, 363, 364)</sup>.

Atenent a que l'HO-1 és una nova adipoquina que redueix l'estrès cel·lular i que té un paper beneficiós en el metabolisme i en el sistema vascular, i considerant els resultats dels estudis d'intervenció en animals, caldria esperar que el sistema de l'HO-1 jugués un paper important en els pacients amb obesitat. No obstant, són escassos els treballs que han estudiat l'HO-1 en humans amb obesitat mòrbida. El grup que va identificar l'HO-1 com a adipoquina va descriure que els individus obesos mòrbids, respecte a controls sans, presenten major concentració plasmàtica d'HO-1 i que aquesta es correlaciona amb la mida dels adipòcits del teixit adipós subcutani <sup>(360)</sup>. Dos treballs han objectivat que l'expressió del mRNA d'HO-1 en el teixit adipós visceral està incrementada, en pacients amb obesitat mòrbida respecte a controls sans <sup>(365, 366)</sup> i en

pacients obesos mòrbids amb resistència a la insulina respecte a aquells amb sensibilitat a la insulina no alterada <sup>(365)</sup>. Ambdós estudis van avaluar la relació entre l'adipositat central i l'expressió de l'HO-1 obtenint resultats contradictoris. Mentre que el primer va evidenciar una relació inversa entre l'expressió de l'HO-1 al teixit adipós visceral i l'índex cintura-maluc <sup>(365)</sup>, el segon va mostrar una relació directe entre els dos paràmetres en els obesos mòrbids amb resistència a la insulina <sup>(365)</sup> (figura 7).

Fins a on coneixem, no existeixen treballs que hagin avaluat quin és l'efecte de la cirurgia bariàtrica en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la seva relació amb els paràmetres antropomètrics, de resistència a la insulina, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial.

### **5.5. HO-1 en la SAHS**

Malgrat que els efectes positius de l'HO-1 en la hipòxia i en l'estrès cel·lular fan pensar que la inducció de l'HO-1 pot tenir efectes beneficiosos i jugar un paper destacat en la SAHS, només tres treballs han estudiat el seu paper en el trastorn respiratori del son. Tots tres han avaluat les concentracions plasmàtiques de BR, CO o HO-1 en grups petits de pacients amb SAHS greu o moderada, durant una sola nit, abans d'anar a dormir i a l'aixecar-se, i les han comparades amb les d'un grup control. Així Kobayashi et al no van trobar diferències en la concentració plasmàtica d'HO-1 entre els pacients i els controls, però van objectivar que els pacients amb SAHS greu presentaven major concentració plasmàtica de CO al matí i un major increment nocturn de BR indirecta i de CO. També van evidenciar una relació directa entre l'increment de CO i el grau d'hipoxèmia nocturna. El tractament amb CPAP durant una nit va reduir tant l'increment nocturn com la concentració de CO al matí. Chin et al van determinar els nivells de BR indirecta en pacients amb SAHS moderada o greu trobant resultats similars. Els pacients amb SAHS van presentar major concentració plasmàtica al matí i major increment nocturn de BR indirecta, i ambdues es van relacionar amb el grau d'hipoxèmia nocturna. Igualment, el tractament amb CPAP durant una nit es va associar a una reducció dels dos paràmetres. Malgrat que els resultats d'aquests dos treballs suggereixen que els pacients amb SAHS moderada-greu presenten un increment de l'activitat de l'HO-1 durant el son, els resultats aportats per un altre estudi són contradictoris. Així, Hoffman et al van objectivar que els pacients amb SAHS greu i obesitat grau II presentaven majors nivells en sang total de mRNA d'HO-1, però que aquests disminuïen durant el son, de tal manera que al matí no hi havia diferències entre els SAHS i el grup control <sup>(367)</sup> (figura 7).

Fins a on coneixem, no existeixen estudis que hagin avaluat les concentracions plasmàtiques d'HO-1 en pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, i la seva relació amb la inflamació i la resistència a la insulina, i que hagin estudiat el possible efecte del tractament amb CPAP a llarg termini sobre

aquestes concentracions. En aquesta població, tampoc no hi ha cap estudi que hagi avaluat la relació entre les concentracions plasmàtiques d'HO-1, els índexs de gravetat de la SAHS, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial.



# **HIPÒTESI I OBJECTIUS**



## HIPÒTESI

- En una població de pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, la gravetat del trastorn respiratori del son s'associarà a major concentració plasmàtica d'HO-1, inflamació de baix grau i rigidesa arterial.
- En aquesta població la cirurgia bariàtrica millorarà els índexs de gravetat de la SAHS, els paràmetres antropomètrics i de resistència a la insulina, i també la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial.
- El tractament amb CPAP podria tenir efecte beneficiós en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau.





## OBJECTIUS

### Objectiu principal:

- Avaluar, en una població de pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, l'impacte de la gravetat del trastorn respiratori del son sobre la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial i com aquestes es veuen influenciades per l'efecte de la cirurgia bariàtrica.

### Objectius específics

- Descriure el perfil de gravetat de la SAHS, abans i després de la cirurgia bariàtrica, en la població d'obesitat mòrbida estudiada.

- Determinar la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial de la població a estudi, en funció de la gravetat de la SAHS, abans i als 12 mesos de la cirurgia bariàtrica.

- Avaluar l'impacte de la cirurgia bariàtrica sobre la gravetat de la SAHS i la funció pulmonar.

- Avaluar l'impacte de la cirurgia bariàtrica sobre la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial i estudiar la seva relació amb els paràmetres antropomètrics i de resistència a la insulina.

- Avaluar l'impacte de la cirurgia bariàtrica sobre la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial en funció de la gravetat de la SAHS.

- Avaluar l'impacte de la cirurgia bariàtrica sobre la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau en funció de la tècnica quirúrgica.

- Caracteritzar el perfil de tractament amb CPAP en la nostra mostra.

- Avaluar en els pacients tractats amb CPAP, i en funció del temps d'adherència al tractament, la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la resistència a la insulina.

- Avaluar en els pacients tractats amb CPAP l'impacte de la cirurgia bariàtrica sobre la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau.



# **METODOLOGIA**



## **METODOLOGIA**

### **1. Disseny de l'estudi**

Estudi unicèntric longitudinal prospectiu a temps real.

### **2. Subjectes d'estudi**

Pacients amb obesitat mòrbida ( $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$  o  $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$  amb comorbiditats) i SAHS (IAH  $\geq 5$  episodis/hora) sotmesos a cirurgia bariàtrica a l'Hospital de Sabadell entre l'octubre del 2008 i l'abril del 2013.

Tenint en compte l'escassa literatura científica, la incertesa dels resultats previstos i la naturalesa de l'estudi a nivell exploratori, (tant l'estudi longitudinal, com el transversal), es va determinar reclutar una mostra d'aproximadament 100 pacients que complissin els criteris d'inclusió. Aquesta mostra es va considerar suficient per avaluar les hipòtesis en les submostres analitzades.

### **3. Criteris d'exclusió**

- edat  $< 18$  anys.
- endocrinopatia o síndrome associat a obesitat.
- contraindicacions per a la cirurgia bariàtrica.
- intervenció quirúrgica o ingrés hospitalari durant els darrers 6 mesos.
- insuficiència respiratòria crònica:  $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$  i/o  $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ .
- hipoventilació alveolar associada a l'obesitat:  $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$  associada a un  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ .
- insuficiència cardíaca: classe III i IV de l'escala de la NYHA.
- insuficiència renal: aclariment de creatinina  $< 60 \text{ ml/min}$ .
- malalties infeccioses de qualsevol tipus en el moment de l'avaluació. En aquest cas els pacients es revaluaven un més després de la resolució de la infecció.
- hipertiroïdisme o hipotiroïdisme (els pacients amb hipotiroïdisme s'inclouïen si en el darrer any la seva funció tiroïdal havia estat normal i no havien necessitat cap canvi en la dosi del tractament hormonal).
- malalties neoplàsiques en els darrers 5 anys.
- malalties inflamatòries agudes o cròniques.
- malalties immunològiques.
- tractament amb glucocorticoides els darrers 6 mesos.
- malaltia cardiovascular coneguda en base a la documentació clínica i a l'exploració física.
- complicacions durant el post operatori de la cirurgia bariàtrica

#### **4. Reclutament i consentiment informat**

L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica de la nostra institució (codi de referència: CIR 2014/005). Es va obtenir el consentiment informat de tots els pacients que van expressar el seu desig de participar a l'estudi i totes les investigacions es van portar a terme segons els principis de la Declaració de Helsinki.

#### **5. Avaluació dels pacients**

Els pacients acudien a les 8:00 al Servei d'Endocrinologia i Nutrició i se'ls realitzava l'anamnesi, l'exploració física, l'extracció sanguínia i la mesura de rigidesa arterial. Totes les exploracions es feien després de 8h de dejú, d'abstinència de consum de tabac i de repòs. La polisomnografia es realitzava un altre dia a la Unitat Multidisciplinar del Son del nostre hospital. Totes les variables es van avaluar un mes abans de la cirurgia bariàtrica i 12 mesos després.

##### **5.1. Anamnesi**

Es va obtenir una detallada història mèdica i personal de tots els participants en l'estudi, que incloïa l'edat, el sexe, els tractaments farmacològics, els hàbits tòxics, els antecedents personals, els patològics i els quirúrgics. Es van anotar tots els tractaments farmacològics que feien els pacients, tipus i dosi, fent especial atenció al tractament amb ARA2, IECAS, AAS, estatines i metformina. Segons el consum de tabac els pacients es van classificar com a no fumadors, fumadors o ex-fumadors (> 1 any sense consum de tabac). També es va realitzar una detallada història mèdica de l'obesitat i de les seves comorbiditats, registrant-se la presència d'HTA, DM2, dislipèmia i malaltia cardiovascular.

##### **5.2. Paràmetres antropomètrics i clínics**

A tots els pacients se'ls va fer una exploració detallada per òrgans i sistemes.

El pes corporal es va mesurar amb una bàscula romana, ajustant per intervals de 0,1 Kg, i la talla amb una barra mesuradora d'alçada incorporada a la bàscula, ajustant per intervals de 0,1 cm. L'IMC es va calcular segons la fórmula: pes (Kg) dividit pel quadrat de la talla (metres). El diagnòstic d'obesitat mòrbida es va fer quan el pacient presentava un  $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$  o  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$  amb comorbiditats majors de l'obesitat. El perímetre de la cintura es va mesurar amb el pacient en bipedestació, al final d'una espiració normal i amb els braços relaxats al cantó dels malucs. Vam fer la mesura amb una cinta mètrica, sobre la pell, en el punt mig entre la part inferior de la darrera costella i la part superior de la cresta ilíaca, ajustant per intervals de 0,1 cm. Totes les mesures es van realitzar per duplicat, pel mateix observador, amb el pacient en roba interior cobert per una bata fina i descalç. Es va utilitzar la mitja de les dues determinacions.

La composició corporal es va obtenir mitjançant impedància bio-elèctrica (TANITA, BC-418 MA *Biologica Tecnologia Médica* SL- BCN). El pacient acudia en dejú i després d'haver buidat la bufeta urinària.

La tensió arterial (TA) es va obtenir mitjançant el sistema de mesura automàtic *Critikon Dinamap*, utilitzant sempre el mateix dispositiu validat. Es va ajustar la talla del maneguet a la circumferència del braç dret del pacient (s'utilitzava el braç esquerre si hi havia una diferència de TA sistòlica superior a 10 mmHg, mantinguda, entre els dos braços, essent superior la del braç esquerre). Les mesures es feien amb els pacients asseguts i després d'haver fet 5 minuts de repòs en una habitació tranquil·la. Se'ls realitzava tres preses de pressió sobre l'artèria braquial a intervals de 5 min i la mitjana de les dues darreres mesures es registrava com a TA. Es van diagnosticar d'hipertensió arterial aquells pacients amb xifres de TA sistòlica i/o TA diastòlica majors a 140 mmHg i/o 90 mmHg, respectivament, o aquells amb tractament hipotensor <sup>(368)</sup>.

A l'any de la intervenció quirúrgica es va calcular l'excés de pes perdut (EPP) <sup>(369, 370)</sup>.

### **5.3. Anàlisis de laboratori**

#### **5.3.1. Estudi de la resistència a la insulina i de les concentracions de lípids**

Es realitzava el mateix dia de l'extracció al servei de laboratori de la UDIAT, centre de diagnòstic de l'Hospital de Sabadell. Es van determinar la glucosa pel mètode glucosa hexoquinasa (CV: 1,7% (128 mg/dL); 1,9 (66 mg/dL); 1,9% (274 mg/dL)) i la insulina per electroquimioluminiscència (CV: 4,6% (26,9 mcU/mL); 2,6 % (78,3 mcU/mL)), i per avaluar la resistència a la insulina es va calcular l'índex HOMA-IR segons el mètode descrit per Matthews <sup>(371)</sup>. El colesterol total es va determinar pel mètode enzimàtic colorimètric (colesterol oxidasa; CV: 1,6% (89 mg/dL); 1,6% (188 mg/dL)), el colesterol LDL per la fórmula de Friedewald, el colesterol HDL pel mètode enzimàtic colorimètric homogeni (colesterol esterasa, colesterol oxidasa acoblats amb PEG; CV: 1,5% (34 mg/dL); 0,9% (52 mg/dL)) i els triglicèrids pel mètode enzimàtic colorimètric (Wahlefeld; CV: 2% (123 mg/dL); 1,6% (206 mg/dL)).

#### **5.3.2. Estudi de les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i de la inflamació de baix grau**

Una part de les mostres era centrifugada 10 min a 2500 rpm, just després de l'extracció, per tal de separar el plasma del paquet cel·lular. Tot seguit el plasma era emmagatzemat a -80°C, fins al moment en què es determinaven les adipoquines i els paràmetres inflamatoris. L'anàlisi de les mostres es va realitzar al laboratori de la Unitat Científico-Tècnica de la Fundació Parc Taulí. Les concentracions plasmàtiques d'HO-1 es van determinar mitjançant ELISA (*Human heme oxygenase 1 (HO-1) ELISA Kit*, MBS887805, bioNova científica, s.l., Madrid), la sensibilitat de la tècnica era 0.129 ng/ml i els coeficients de variació intra i interassaig eren de 9% i 11%. Per a estudiar la



inflamació de baix grau es van mesurar les concentracions plasmàtiques de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , PCR i adiponectina. Les de TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 $\beta$  es van determinar per milliplex (*Milliplex Catalog ID. HCYTOMAG-60K. Human IL-1Beta, IL-6, TNF-Alpha*. Merck Millipore, Madrid), amb una sensibilitat de la tècnica de 0,8 pg/mL, 0,9 pg/mL i 0,7 pg/mL, respectivament, i amb uns coeficients de variació intra i interassaig de 2,3%, 6,7% i 2%, i 18,3%, 2,6% i 13%, respectivament. L'adiponectina també es va determinar per Milliplex (*Milliplex Catalog ID. HADK1MAG-61K. Adiponectin*. Merck Millipore, Madrid), la sensibilitat de la tècnica era 11 pg/mL i els coeficients de variació intra i interassaig eren 4% i 10%, respectivament. La PCR es va mesurar per immunoturbidometria potenciada amb làtex (Proteïna C-reactiva. *Roche Diagnostics GmbH*). La sensibilitat de la tècnica era de 0,088 mg/dL, i els coeficients de variació intraassaig eren de 2,76% (0,34 mg/dL), 1,96% (2,18 mg/dL) i 1,77% (5,11 mg/dL), i els d'interassaig de 4,61% (0,35 mg/dL), 2,81% (2,20 mg/dL) i 1,86% (5,04 mg/dL).

## **5.4. Estudis pneumològics**

### **5.4.1. Polisomnografia convencional de diagnòstic**

Per mesurar i enregistrar els paràmetres fisiològics durant el son tots els pacients van ser sotmesos a un estudi polisomnogràfic nocturn al laboratori de patologia del son de l'Hospital de Sabadell. Aquest es realitzava mitjançant un sistema de gravació digital (*Compumedics E-Series, Abbots-ford, Austràlia*), per un tècnic especialista entrenat i seguint les recomanacions de les guies clíniques de l'*American Academy of Sleep Medicine* <sup>(48)</sup>. Per monitoritzar les fases del son es van enregistrar sis canals d'electroencefalograma, a nivell de les regions frontals, centrals i occipitals (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), així com l'electromiograma del múscul submentonià bilateral i l'electrooculograma dret i esquerre. Els moviments de les cames es van enregistrar per electromiografia del múscul tibial anterior bilateral i l'activitat cardíaca es va obtenir mitjançant ECG unipolar. Es va mesurar la saturació arterial d'oxigen de forma contínua per pulsioximetria, i es van enregistrar simultàniament els moviments toràcics i abdominals, utilitzant bandes elàstiques amb sensors piezoelèctrics, i el flux aeri respiratori, mitjançant un sensor tèrmic oronasal i una cànula nasal connectada a un transductor de pressió. La mateixa cànula nasal i un micròfon es van utilitzar per a enregistrar els roncs. També es va monitoritzar la posició corporal, i tot l'estudi va ser gravat per una càmera de vídeo. Un cop feta la polisomnografia els registres de l'electroencefalograma i els paràmetres respiratoris eren avaluats per un pneumòleg de l'equip de la unitat del son, segons els criteris establerts per l'*American Academy of Sleep Medicine* <sup>(48)</sup>. A la taula 8 es recullen les variables de la polisomnografia que es van estudiar.

Es va definir que els pacients tenien SAHS si presentaven un IAH  $\geq$  de 5 episodis/hora, i es van classificar en SAHS lleu si l'IAH era  $\geq 5$  i  $\leq 15$  episodis/hora, en SAHS moderada si l'IAH era  $> 15$  i  $\leq 30$  episodis/hora i en SAHS greu si l'IAH era  $> 30$  episodis/hora.

Taula 8: Paràmetres avaluats a la polisomnografia respiratòria

Paràmetres del son	
Temps total de son (minuts)	Suma de totes les etapes del son enregistrades per l'EEG
Eficiència del son (%)	Temps total de son dividit pel temps total de registre
Microdespertars (episodis/hora)	Canvi bruscat en la freqüència de l'EEG, que dura com a mínim 3 segons, i que és precedit per un mínim de 10 segons de son estable
Índex de microdespertars (episodis/hora)	Nombre de microdespertars per hora de son
Paràmetres respiratoris	
Apnea obstructiva (episodis)	Reducció $\geq 90\%$ de la senyal respiratòria sobre la línia de base prèvia a l'event, mesurada per sensor tèrmic oronasal. Durada $\geq 10$ segons. Esforç inspiratori continuat o incrementat detectat per bandes toracoabdominals
Apnea central (episodis)	Reducció $\geq 90\%$ de la senyal respiratòria sobre la línia de base prèvia a l'event, mesurada per sensor tèrmic oronasal. Durada $\geq 10$ segons. Esforç inspiratori absent detectat per bandes toracoabdominals
Apnea mixta (episodis)	Reducció $\geq 90\%$ de la senyal respiratòria sobre la línia de base prèvia a l'event, mesurada per sensor tèrmic oronasal. Durada $\geq 10$ segons. Absència d'esforç inspiratori en la primera part de l'event i presència de l'esforç inspiratori en la segona part de l'event, detectat per bandes toracoabdominals
Hipopnea (episodis)	Reducció $\geq 30\%$ de la senyal respiratòria sobre la línia de base prèvia a l'event, mesurada per sensor de cànula de pressió nasal associada a una desaturació d'oxigen $\geq 3\%$ i/o a un microdespertar. Durada $\geq 10$ segons.
IAH (episodis/hora)	Suma del total d'apnees i d'hipopnees dividit pel total d'hores de son.
Paràmetres d'oxigenació	Es mesuren durant el temps de son la saturació d'oxigen mitjana (SatO2 mitjana), la saturació d'oxigen mínima (SatO2mínima), el percentatge del temps de son amb saturació d'oxigen $< 90\%$ (CT90) i la disminució de la saturació d'oxigen del 3% (IDH3).

#### 5.4.2. Estudi de titulació del nivell òptim de CPAP

L'estudi de titulació de la CPAP es va realitzar mitjançant un dispositiu de pressió positiva auto ajustat (APAP) (Autoset ResMed), al llarg de dos nits, en el domicili del pacient, i seguint les recomanacions de l'*American Academy of Sleep Medicine* <sup>(372)</sup> i el manual de procediments de la SEPAR <sup>(47)</sup>. Es va considerar com a nivell de CPAP òptim aquell nivell de pressió que cobria i impedia els episodis obstructius de la via aèria superior en el 90% del traçat de pressió, evitant els períodes de fuga aèria (fuga inferior a 24 L/min). La indicació del tractament amb CPAP es va realitzar segons la normativa de la SEPAR <sup>(47)</sup>. En aquells pacients tractats amb CPAP en el moment de la inclusió es va repetir l'estudi de titulació, per assegurar el nivell òptim de pressió, quan referien excessiva somnolència diürna, roncs i apnees tot i l'ús de la CPAP, o quan presentaven variacions de pes superiors al 10%. En els altres casos el nivell de pressió positiva utilitzat es va considerar l'òptim. A l'estudi es va revalorar el nivell de pressió òptima amb el mateix sistema. Després de la cirurgia bariàtrica els pacients eren avaluats cada tres mesos a la consulta monogràfica d'infermeria per

control del tractament amb CPAP. En tots els casos es va registrar la data d'inici, les hores de compliment i la data de cessament del tractament.

### 5.4.3. Proves de funció respiratòria

#### 5.4.3.1. Espirometria simple

Tots els pacients es van sotmetre a una espirometria simple que es va realitzar per un tècnic especialitzat utilitzant l'espiròmetre *Breezesvite, Medical Graphics Corporation, Saint Paul, Minnessota, USA*, i seguint les indicacions de la SEPAR <sup>(373)</sup>. Abans d'iniciar l'exploració l'equip es calibrava amb una xeringa de 3L certificada i es donaven instruccions clares al pacients de com fer les maniobres d'inspiració i espiració forçades. L'espirometria es feia amb el pacient assegut còmodament amb l'esquena recta i sense creuar les cames i s'obtenia un registre de bona qualitat. Els paràmetres avaluats s'inclouen a la taula 9. Es van expressar en valor absolut i com a percentatge dels valors de referència <sup>(374)</sup>.

#### 5.4.3.2. Gasometria arterial basal

A tots els pacients se'ls va realitzar una gasometria arterial basal. Es feia amb el pacient assegut, després d'haver reposat 10 minuts i prèviament a la realització de l'espirometria. La mostra de sang s'obtenia mitjançant la punció de l'artèria radial seguint les recomanacions de la normativa SEPAR <sup>(375)</sup> i la seva lectura es feia immediatament després de la seva obtenció (*Analizador ABL800FLEX, Radiometer Iberica, Madrid. España*). Els paràmetres avaluats s'inclouen a la taula 9.

Taula 9: Paràmetres avaluats a l'espirometria i la gasometria arterial

Paràmetres de l'espirometria	
CVF (L)	Capacitat Vital Forçada. Volum màxim d'aire exhalat en una maniobra espiratòria d'esforç màxim, iniciada després d'una maniobra d'inspiració màxima
CVF pred (%)	CVF predita. Ràtio entre la CVF del pacient i la mitjana de la CVF de la població
VEF1 (L)	Volum espiratori forçat en el primer segon. Volum màxim d'aire exhalat en el primer segon de la maniobra de la CVF
VEF1 pred (%)	VEF1 predit. Ràtio entre el VEF1 del pacient i la mitjana del VEF1 de la població
VEF1/CVF (%)	Ràtio entre el VEF1 i la CVF
Paràmetres de la gasometria	
PaO2 (mmHg)	Pressió arterial d'oxigen
PaCO2 (mmHg)	Pressió parcial arterial de diòxid de carboni

### 5.5. Estudi de la rigidesa arterial per tonometria d'aplanament

Per estudiar la rigidesa arterial es van mesurar la velocitat de l'ona del pols aòrtica (VOP) i l'índex d'augmentació de l'ona del pols central (IA) mitjançant tonometria d'aplanament i seguint les recomanacions de l'*European Society of Cardiology* <sup>(272)</sup>. Es va utilitzar el tonòmetre d'aplanament Millar SPC-301 (*Millar Instruments, Houston, Texas, USA*) acoblat a un ordinador portàtil que feia tots els càlculs necessaris mitjançant el programa *SphygmoCor* (versió 7.0, *AtCor Medical, Sidney, Austràlia*). La prova es realitzava després de l'anamnesi i l'exploració física i abans de l'extracció de sang. Als pacients se'ls demanava que no consumissin alcohol ni tabac durant les 10h prèvies a l'exploració i que no s'adormessin ni parlessin durant tota l'estona. La prova es realitzava en decúbit supí i després de 10 minuts de repòs en la mateixa posició. Abans es descartava la presència d'arítmies cardíques realitzant un ECG a tots els pacients, i a aquells amb diabetis se'ls mesurava la glicèmia capil·lar per descartar hiperglicèmia, (tots van presentar xifres de glicèmia capil·lar < 160 mg/dL i cap d'ells no havia tingut cap descompensació aguda en el darrer mes). Posteriorment, es procedia a la mesura de la rigidesa arterial. Primer es registrava l'ona del pols central, per obtenir-la es localitzava l'artèria radial dreta, s'hi col·locava el tonòmetre i s'obtenia el registre de l'ona del pols radial. L'ona del pols central i els seus paràmetres, la pressió del pols central, la pressió sistòlica del pols central i l'IA del pols central, es calculaven a partir del registre de l'ona radial aplicant una funció de transferència inversa inclosa al software de l'*SphygmoCor*. L'IA de tots els registres es va corregir per la freqüència cardíaca per obtenir l'IA@75 (índex d'augmentació corregit per la freqüència cardíaca).

En segon lloc es mesurava la VOP aòrtica. Per fer-ho es col·locaven al pacient tres elèctrodes que es connectaven a l'ordinador i que permetien obtenir un registre continu de l'ECG. Posteriorment, es localitzaven i marcaven el pols carotídi dret i el femoral dret i es mesurava amb una cinta mètrica la distància entre ambdós punts. Aquesta distància s'introduïa en el programa. Tot seguit es col·locava seqüencialment el tonòmetre sobre l'artèria caròtide dreta i l'artèria femoral dreta, per obtenir els registres de l'ona del pols corresponent. El software calculava la VOP aòrtica utilitzant el mètode *foot to foot*.

Dels dos paràmetres es van obtenir dos registres de bona qualitat i es va utilitzar la mitjana dels dos resultats. El dispositiu permetia avaluar la qualitat de cada registre, i es van utilitzar aquells amb un índex de qualitat  $\geq 80\%$ . Donat que la distància caròtide-femoral als 12 mesos de la cirurgia bariàtrica diferia de la dels 0 mesos, per la pèrdua de pes que presentaven els pacients, vam considerar oportú utilitzar la distància caròtide-femoral dels 12 mesos per al càlcul de la VOP tant als 0 com als 12 mesos, per ser la més semblant a la realitat. Per això, acabat el període d'estudi, la

VOP dels 0 mesos es va re-calcular en tots els pacients utilitzant la distància caròtide-femoral dels 12 mesos.

## 5.6. Monitorització ambulatoria de la pressió arterial (MAPA)

La monitorització ambulatoria de la rigidesa arterial (MAPA) es va fer amb la gravadora ultralleugera 90217 i 90207, maneguet Spacelabs, cable de connexió 012-0097-02 i software per la programació i processament de les dades 92506 (*Spacelabs Medical, Plataforma logística, Saragossa*). La prova es feia un dia laborable i seguint les recomanacions de l'*European Society of HTA* <sup>(376)</sup>. Una auxiliar clínica instruïda s'encarregava de col·locar el dispositiu, a les consultes externes del Servei d'Endocrinologia i Nutrició, i 24h més tard el retirava i feia la descàrrega i la impressió de les dades. El maneguet es posava al braç no dominant (s'utilitzava el dominant si aquest tenia xifres de TA 10 mmHg superiors a les del no dominant). S'escollia la mida del maneguet apropiada segons la circumferència del braç i es col·locava sobre el braç nu i amb la càmera d'aire a l'alçada de l'artèria humeral. Es posava a l'avantbraç de forma excepcional, quan la mida del braç del pacient era massa gran fins i tot pel maneguet de major talla (> 50 cm de circumferència). El monitor es fixava al maluc oposat fent ús d'un cinturó. Després, es prenia el tub, es vorejava l'espatlla homolateral al braç del maneguet, es creuava l'esquena del pacient, i es connectava al monitor, finalitzant la instal·lació. Posteriorment, es feien tres mesures de la TA, per comprovar el bon funcionament del sistema i per mostrar als pacients com eren les preses de pressió. A aquests, se'ls demanava que fessin la seva vida normal però que en el moment de les mesures aturessin el què estiguessin fent i posessin el braç, o l'avantbraç segons correspongués, relaxat a l'alçada del cor. Se'ls instruïa per a què fossin capaços de re-col·locar el maneguet en el cas que aquest es mogués, de finalitzar una lectura de TA si aquesta era incòmoda i d'aturar el monitor quan no funcionava correctament, com per exemple en el cas que hi haguessin inflacions repetides. Se'ls mostrava com posar el monitor a la tauleta o sota el coixí durant la nit i es donaven totes les instruccions als pacients per oral i per escrit.

El monitor es programava per fer una mesura de la TA cada 30 minuts, tant en el període diürn (7h a 23h) com en el període nocturn (23h a 7h). En els pacients sense HTA coneguda, es diagnosticava HTA si la mitjana de la TA durant les 24h era  $\geq 130/80$  mmHg i/o si la mitjana de la TA diürna era  $\geq 135/85$  mmHg i/o si la de la TA nocturna era  $\geq 120/70$  mmHg <sup>(376)</sup>. Es considerava que el patró de la TA era normal, *dipper*, si la TA sistòlica i/o la diastòlica es reduïen més del 10% o més de 10 mmHg durant la nit, *no-dipper* quan no hi havia una reducció en la TA nocturna i *riser* quan aquesta s'incrementava. Si no hi havia dues mesures vàlides de la TA per hora en el període diürn i/o una per hora en el període nocturn el registre no es considerava vàlid i es repetia <sup>(368)</sup>.

## 6. Intervenció i reavaluació

Un cop feta la valoració inicial tots els pacients es sotmetien a cirurgia bariàtrica, a una gastrectomia vertical (GV) o a un bypass gastrojejunal en Y de Roux (BGYR), segons el protocol del nostre centre: GV quan l'IMC es  $\geq 35$  i  $< 40$   $\text{kg/m}^2$ ; BGYR quan l'IMC és  $\geq 40$  i  $< 55$   $\text{kg/m}^2$ ; i en els pacients amb  $\text{IMC} \geq 55$   $\text{kg/m}^2$ , GV en un primer temps amb l'objectiu de completar la cirurgia amb una DBPED en un segon temps. La intervenció es realitzava via laparoscòpica i un mes després de la valoració inicial. El seguiment clínic i analític i el tractament dels pacients es feia segons les indicacions del protocol existent al nostre centre. A l'any de la intervenció es repetien totes les exploracions esmentades a tots els pacients.

## 7. Anàlisi estadística

Per avaluar la significació estadística de les diferències en mitjana de paràmetres continus com la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial, entre els 3 grups de SAHS, (lleu, moderada i greu), es va utilitzar la prova ANOVA. Posteriorment, per les comparacions dos a dos, es va utilitzar el test de la t-student per a mostres independents amb la correcció de Bonferroni. Aquesta anàlisi es va realitzar abans de la cirurgia bariàtrica i 12 mesos després.

Per avaluar la possible relació de la cirurgia bariàtrica i la gravetat de la SAHS es va realitzar el test de Xi-quadrat.

Per avaluar la relació o canvis després de la cirurgia bariàtrica sobre la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial, es va fer el test de la t-d'Student per mostres aparellades. Aquestes anàlisis es van realitzar per a tota la mostra de pacients, i estratificant en funció del grup de la SAHS (lleu, moderada i greu). També en funció del tipus de tècnica quirúrgica. Com a mesura del canvi es va estimar la mitjana de la variable diferència, (variable 0m-12m), junt amb el seu interval de confiança al 95% segons l'aproximació normal.

Per examinar abans de la cirurgia si el tractament amb CPAP es relacionava amb la resistència a la insulina, les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau, es van seleccionar els pacients amb SAHS greu i es van subdividir, en funció del tractament amb CPAP. Posteriorment, es va realitzar el test T d'Student per a dades independents per a aquestes variables. Per valorar si hi havia diferències en funció del temps d'adherència al tractament, es va dividir el grup de CPAP en dos subgrups,  $> 3$  anys de tractament i  $\leq 3$  anys de tractament, i es van comparar amb el test de la t-student per a mostres independents.

Per avaluar la relació o canvis després de la cirurgia bariàtrica sobre la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau en els pacients tractats amb CPAP, es va fer el test de la t-d'Student per mostres aparellades.

Els resultats de les variables quantitatives s'expressen en mitjanes +/- desviacions estàndard per a variables contínues i en freqüències i percentatges per a les variables categòriques. Per examinar la relació lineal entre els paràmetres quantitius es van calcular el coeficient de correlació de Pearson i el corresponent test de significació. A més es van realitzar models de regressió lineal múltiple per a valorar l'associació ajustada de les variables a estudi sobre la VOP, l'IA@75, l'HO-1 i/o altres paràmetres considerats d'interès. Totes les anàlisis van ser realitzades mitjançant la versió 19 de SPSS i el nivell de significació considerat va ser del 5%.

# RESULTATS





## RESULTATS

### 1. Descripció de la població sotmesa a estudi

Es van avaluar 105 pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, reclutats al servei d'endocrinologia i nutrició (figura 8). En el moment de la inclusió, 82 no havien iniciat tractament amb CPAP i 23 sí. Es va decidir estudiar els dos grups per separat, ja que segons la literatura existent el tractament amb CPAP podia influir en els paràmetres sotmesos a estudi. Del grup no tractat es van excloure 16 pacients, 7 per manca de disponibilitat de valors d'HO-1 i 9 perquè van iniciar tractament amb CPAP just després de la intervenció quirúrgica. Els 66 pacients restants es van avaluar abans i després de la cirurgia, i en un subgrup de 30 es va estudiar la rigidesa arterial.

El grup tractat amb CPAP també es va avaluar abans i després del tractament quirúrgic, però l'impacte de la cirurgia es va estudiar en 12 dels 23 pacients, ja que es van perdre 11 pacients que van aturar el tractament amb CPAP durant el període de seguiment per iniciativa pròpia.

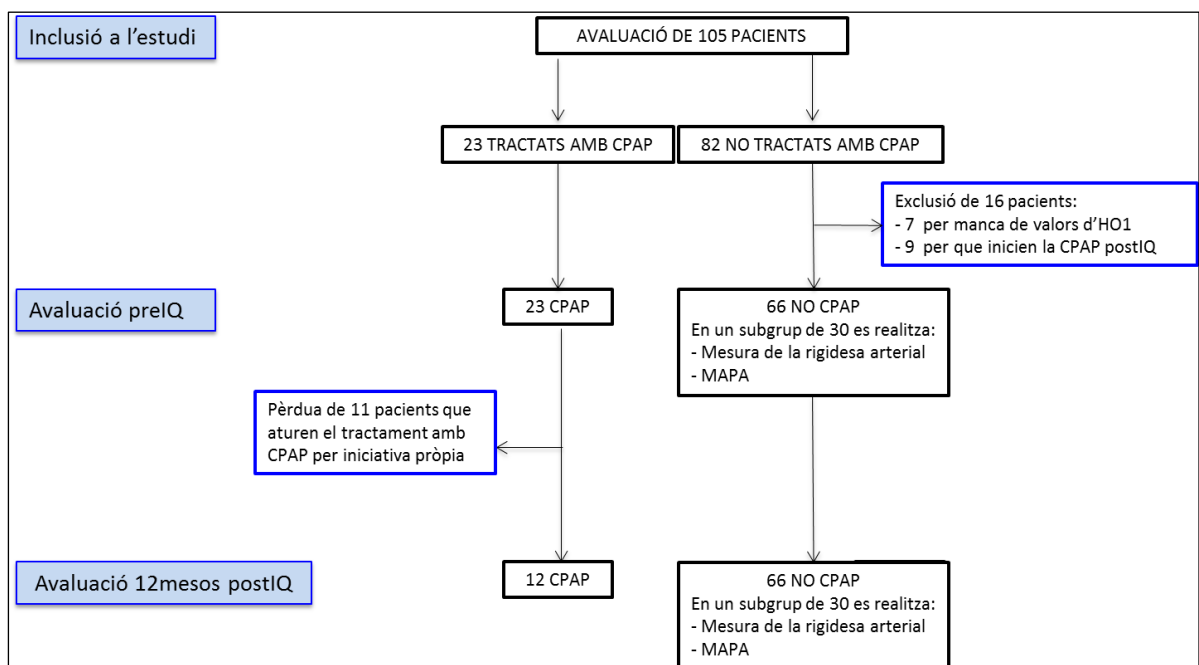


Figura 8: Diagrama de flux on es descriu la mostra sotmesa a estudi

### 2. Pacients no tractats amb CPAP

Els 66 pacients no tractats amb CPAP eren 12 homes (18%) i 54 dones (82%), amb un edat de  $42,3 \pm 10,2$  anys. Es van estudiar abans i després del tractament quirúrgic, segons la gravetat de la SAHS, i es va avaluar l'impacte de la cirurgia bariàtrica en tot el grup.

## 2.1. Abans del tractament quirúrgic

La taula 10 recull les característiques dels 66 pacients no tractats amb CPAP abans de la cirurgia.

En ella podem observar el perfil de gravetat de la SAHS: en 20 pacients (30%) és lleu, en 16 pacients (24%) és moderada i en 30 pacients (46%) és greu. Els pacients amb SAHS greu i/o moderada tributaris de rebre tractament amb CPAP no havien iniciat el tractament perquè no havien seguit correctament els circuits assistencials establerts abans de la cirurgia.

Taula 10: Característiques basals dels pacients no tractats amb CPAP

SAHS lleu/moderada/greu	20 (30%)/16 (24%)/30 (46%)
HTA	36 (55%)
DM2	18 (27%)
DLP	26 (39%)
Fumadors	23 (35%)
Ex fumadors	16 (24%)
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	24 (36%)
Pacients tractats amb estatines	14 (21%)
Pacients tractats amb metformina	16 (24%)
Pacients tractats amb AAS	4 (6%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	45,6 ± 6,21
Perímetre de la cintura (cm)	133,1 ± 12,55
Proporció de greix per impedància (%)	49,5 ± 5,59
Glucosa (mg/dL)	113,2 ± 47,41
Insulina (mU/mL)	19,1 ± 10,5
HOMA	4,14 ± 2,14
TA sistòlica (mmHg)	135,9 ± 17,1
TA diastòlica (mmHg)	80,3 ± 10,1
Temps total de son (minuts)	321,9 ± 54,8
Eficiència del son (%)	76,2 ± 13,4
Índex de microdespertars (episodis/hora)	19,9 ± 16,9
Índex de microdespertars respiratoris (episodis/hora)	12,6 ± 16,4
IAH (episodis/hora)	33,8 ± 26,1
SatO2 mitjana (%)	93,3 ± 2,38
SatO2 mínima (%)	80,4 ± 9,01
CT90 (%)	9,91 ± 16,4
IDH3 (episodis/hora)	33,1 ± 26,1
PaO2 (mmHg)	88,5 ± 9,80
PaCO2 (mmHg)	39,2 ± 3,33
CVF (L)	3,44 ± 0,86
CVFpred (%)	89,2 ± 13,6
VEF1 (L)	2,82 ± 0,68
VEF1pred (%)	91,9 ± 13,5
VEF1/CVF (%)	81,9 ± 4,62

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives

### **2.1.1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS**

La taula 11 descriu la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i les característiques dels 66 pacients, abans de la cirurgia, en funció de la gravetat de la SAHS. Entre els grups es van observar diferències significatives en les concentracions plasmàtiques de TNF- $\alpha$ , l'edat, les xifres de TA sistòlica, el percentatge de pacients amb HTA i els paràmetres respiratoris. També es va observar una associació lineal entre la proporció de pacients tractats amb IECAS/ARA2 i/o estatines i la severitat de la SAHS. No es van detectar diferències en la concentració plasmàtica d'HO-1, en la de la resta de paràmetres d'inflamació de baix grau, en els paràmetres antropomètrics, en els de resistència a la insulina ni en les concentracions de lípids. Els pacients amb SAHS moderada tenien major concentració plasmàtica de TNF- $\alpha$  que els SAHS lleu i greu, els SAHS lleu eren més joves que els moderats i els greus, i els pacients amb SAHS greu tenien xifres de TA sistòlica majors que els SAHS lleu. Pel què fa als paràmetres respiratoris, com era d'esperar, es va observar que a major gravetat de la SAHS hi havia major hipoxèmia i major fragmentació del son indicat per l'índex de microdespertars (taula 12).

La diferència en les concentracions plasmàtiques de TNF- $\alpha$  entre els grups es va explicar tan sols per la diferència en l'IAH (taula 13). Cap de les variables incloses en un model explicatiu per a les concentracions de TNF- $\alpha$  va ser significativa (taula 14). Les concentracions plasmàtiques d'IL-6 es van relacionar amb el CT90 (figura 9) i les d'adiponectina negativament amb els índexs de microdespertars (figura 10). Per altra banda, la concentració plasmàtica d'HO-1 no es va correlacionar amb cap dels paràmetres de gravetat de la SAHS, però es va relacionar amb l'HOMA (figura 11).

Taula 11: Paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, abans de la cirurgia

Variable	SAHS lleu	SAHS moderada	SAHS greu	p
N	20 (30%)	16 (24%)	30 (46%)	
Sexe (homes/dones)	2 (10%)/18 (90%)	2 (12%)/14 (88%)	8 (27%)/22 (73%)	0.39
Edat (anys)	35,8 ± 8,43	45,6 ± 9,08	44,5 ± 11,0	< 0,001
HTA	6 (30%)	10 (62%)	20 (67%)	< 0,01
DM2	5 (25%)	5 (31%)	8 (27%)	0.95
DLP	5 (25%)	7 (44%)	14 (47%)	0.20
Fumadors	11 (55%)	4 (25%)	8 (27%)	0.09
Ex fumadors	5 (25%)	5 (31%)	6 (20%)	0.09
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	4 (20%)	6 (37%)	14 (47%)	0,07*
Pacients tractats amb estatines	1 (5%)	4 (25%)	9 (30%)	0,07*
Pacients tractats amb metformina	4 (20%)	4 (25%)	8 (27%)	0.61
Pacients tractats amb AAS	0 (0%)	2 (12%)	2 (7%)	0.28
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	46,3 ± 7,05	43,1 ± 4,43	46,4 ± 6,18	0.19
Perímetre de la cintura (cm)	132,9 ± 10,9	126,9 ± 12,1	137,1 ± 12,9	0.16
Proporció de greix per impedància (%)	49,9 ± 4,63	48,7 ± 2,89	49,6 ± 7,13	0.45
Glucosa (mg/dL)	116,9 ± 56,2	104,8 ± 26,6	115,4 ± 51,2	0.78
Insulina (mcU/mL)	20,0 ± 8,91	21,8 ± 14,6	16,8 ± 8,44	0.68
HOMA	4,60 ± 2,90	4,31 ± 1,47	3,66 ± 1,85	0.67
Colesterol total (mg/dL)	176,5 ± 40,9	198,1 ± 33,2	194,1 ± 34,0	0.13
c-LDL (mg/dL)	104,7 ± 30,9	126,7 ± 31,1	119,7 ± 31,7	0.09
c-HDL (mg/dL)	45,4 ± 15,1	46,8 ± 11,0	46,2 ± 10,2	0.94
Triglicèrids (mg/dL)	131,7 ± 89,3	149,1 ± 66,4	141,4 ± 55,8	0.75
TA sistòlica (mmHg)	127,9 ± 17,2	138,7 ± 15,1	140,2 ± 15,6	0.02
TA diastòlica (mmHg)	78,5 ± 13,2	81,4 ± 8,57	80,9 ± 10,2	0.74
HO-1 (ng/mL)	6,33 ± 1,72	7,07 ± 2,49	7,64 ± 3,78	0.32
TNF-α (pg/mL)	2,33 ± 0,72	3,57 ± 2,55	2,33 ± 1,04	0.02
IL-6 (pg/mL)	0,54 ± 0,45	0,63 ± 0,38	0,71 ± 0,91	0.70
IL1-β (pg/mL)	0,52 ± 0,39	0,96 ± 0,80	0,63 ± 0,60	0.10
PCR (mg/dL)	2,38 ± 5,46	0,84 ± 0,63	1,05 ± 0,73	0.32
Adiponectina (µg/mL)	11,5 ± 7,34	11,2 ± 7,79	13,3 ± 10,4	0.68
Temps total de son (minuts)	332,0 ± 41,7	334,2 ± 50,2	318,7 ± 58,7	0.33
Eficiència del son (%)	80,2 ± 10,2	78,1 ± 12,6	74,7 ± 13,9	0.32
Índex de microdespertars (episodis/hora)	9,20 ± 6,33	13,9 ± 8,05	33,8 ± 22,5	< 0,001
Índex de microdespertars respiratoris (episodis/hora)	3,11 ± 3,19	7,94 ± 5,03	27,9 ± 23,6	< 0,001
IAH (episodis/hora)	10,1 ± 3,17	22,2 ± 5,18	56,6 ± 22,5	< 0,001
SatO2 mitjana (%)	94,2 ± 2,23	93,7 ± 2,04	92,3 ± 2,63	< 0,001
SatO2 mínima (%)	86,0 ± 5,67	80,6 ± 7,82	75,1 ± 9,65	< 0,001
CT90 (%)	4,76 ± 12,9	3,93 ± 7,43	16,3 ± 19,7	< 0,01
IDH3 (episodis/hora)	11,4 ± 4,94	19,8 ± 7,55	54,7 ± 23,6	< 0,001
PaO2 (mmHg)	89,7 ± 10,1	91,8 ± 13,5	84,0 ± 9,05	0.06
PaCO2 (mmHg)	37,1 ± 2,69	40,0 ± 3,05	39,9 ± 2,90	0.02
CVF (L)	3,69 ± 0,81	3,43 ± 0,84	3,19 ± 0,93	0.15
CVFpred (%)	91,9 ± 11,1	92,8 ± 11,2	83,9 ± 13,7	0.07
VEF1 (L)	3,01 ± 0,70	2,86 ± 0,66	2,61 ± 0,70	0.11
VEF1pred (%)	91,6 ± 12,2	98,0 ± 12,55	88,3 ± 15,5	0.08
VEF1/CVF (%)	80,6 ± 5,09	82,6 ± 3,59	82,2 ± 6,80	0.51

\* Associació lineal per lineal: pacients tractats amb IECAS i/o ARA2 p=0,036; pacients tractats amb estatines p=0,025. Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p < 0,05.

Taula 12: Comparació 2 a 2 dels grups SAHS lleu, SAHS moderada i SAHS greu abans de la cirurgia

Variable dependent	Tipus de SAHS	Tipus de SAHS	Diferència mitjanes	Error Estàndard	p
Edat (anys)	SAHS lleu	SAHS moderada	-9,85	3,27	< 0,01
		SAHS greu	-8,71	2,78	< 0,001
TA sistòlica (mmHg)	SAHS greu	SAHS lleu	12,20	4,47	0,02
		SAHS moderada	1,49	4,72	1,00
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	SAHS moderada	SAHS lleu	1,30	0,50	0,04
		SAHS greu	1,15	0,45	0,04
Índex de microdespertars (episodis/hora)	SAHS greu	SAHS lleu	24,70	4,78	< 0,001
		SAHS moderada	20,00	5,06	< 0,001
Índex de microdespertars respiratoris (episodis/hora)	SAHS greu	SAHS lleu	24,90	4,86	< 0,001
		SAHS moderada	20,00	5,15	< 0,001
IAH (episodis/hora)	SAHS greu	SAHS lleu	51,30	5,59	< 0,001
		SAHS moderada	38,80	5,90	< 0,001
SatO2 mitjana (%)	SAHS greu	SAHS lleu	-1,94	0,67	0,02
		SAHS moderada	-1,49	0,73	0,13
SatO2 mínima (%)	SAHS greu	SAHS lleu	-11,00	2,33	< 0,001
		SAHS moderada	-5,57	2,51	0,09
CT90 (%)	SAHS greu	SAHS lleu	13,4	4,92	0,02
		SAHS moderada	11,8	5,30	0,09
IDH3 (episodis/hora)	SAHS greu	SAHS lleu	46,9	5,72	< 0,001
		SAHS moderada	36,6	6,16	< 0,001
PaCO2 (mmHg)	SAHS greu	SAHS lleu	2,76	1,02	0,02
		SAHS moderada	-0,15	0,94	1,00

Es va considerar significativa p < 0,05.

Taula 13: ANOVA per TNF- $\alpha$

Variables	Mitjana	Desviació Estàndard	p
TNF- $\alpha$ *IAH (episodis/hora)			0,02
LLEU	2,33	0,73	
MODERADA	3,63	2,47	
GREU	2,48	1,22	
TNF- $\alpha$ *Sexe			0,25
DONES	2,79	1,46	
HOMES	2,20	1,52	
TNF- $\alpha$ *HTA			0,21
NO	2,97	2,00	
SI	2,50	1,12	
TNF- $\alpha$ *DM2			0,86
NO	2,72	1,72	
SI	2,64	1,04	
TNF- $\alpha$ *DLP			0,33
NO	2,85	1,72	
SI	2,48	1,30	
TNF- $\alpha$ *METFORMINA			0,95
NO	2,57	1,47	
SI	2,68	1,67	
TNF- $\alpha$ *AAS			0,64
NO	2,67	1,57	
SI	3,01	1,58	
TNF- $\alpha$ *TABAC			0,93
NO FUMADORS	2,78	1,96	
EX FUMADORS	2,62	0,96	
FUMADORS	2,65	1,46	
TNF- $\alpha$ *IECAS/ARA2			0,10
NO	2,95	1,78	
SI	2,31	1,06	
TNF- $\alpha$ *ESTATINES			0,89
NO	2,68	1,63	
SI	2,75	1,33	

Es va considerar significativa p < 0,05.

Taula 14: Model lineal multivariable per a la variable TNF- $\alpha$

Variables independents	Coeficients no estandarditzats		
	B	Error estàndard	p
IAH (episodis/hora)	0.02	0.03	0.42
Edat (anys)	-0.09	0.05	0.12
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-0.02	0.12	0.86
Perímetre de la cintura (cm)	-0.01	0.05	0.85
HOMA	0.11	0.16	0.50
IL1- $\beta$ (pg/mL)	0.92	0.72	0.22
HO-1 (ng/mL)	0.37	0.22	0.12

Es va considerar significativa  $p < 0,05$ .

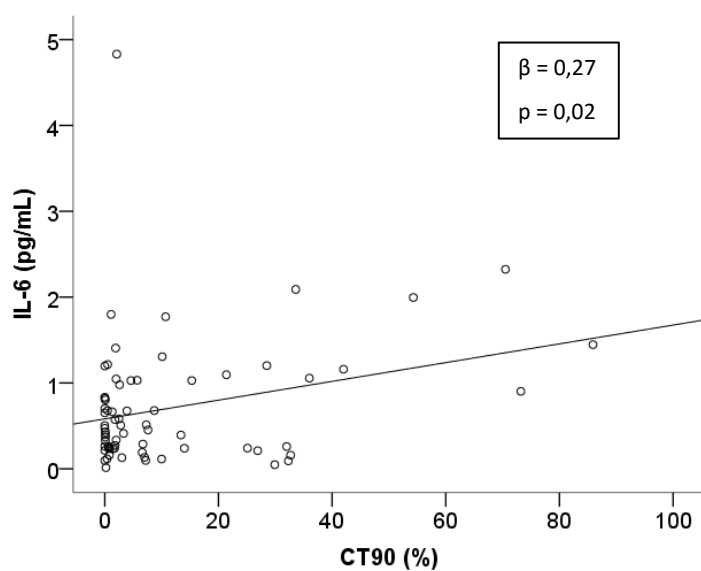


Figura 9: Relació entre les concentracions plasmàtiques d'IL-6 i el CT90.

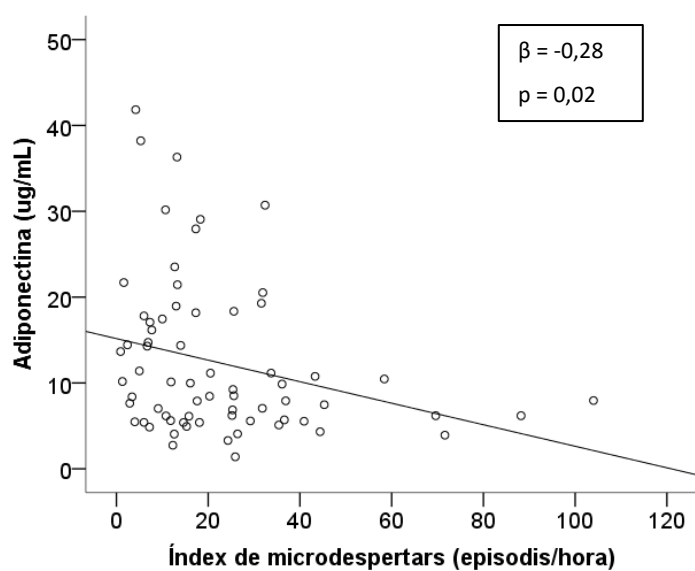


Figura 10: Relació entre les concentracions plasmàtiques d'adiponectina i els índexs de microdespertars

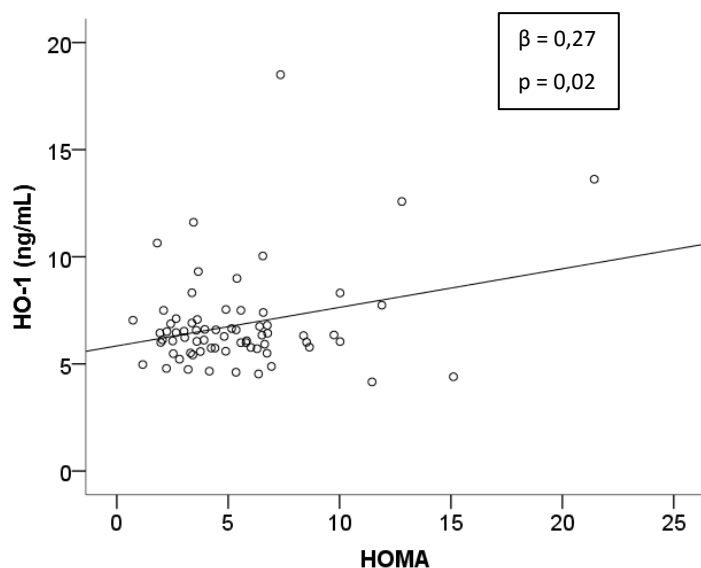


Figura 11: Relació entre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i l'HOMA

### 2.1.2. Rigidesa arterial en funció de la gravetat de la SAHS

Es va mesurar la rigidesa arterial i es va fer una MAPA a 30 dels 66 individus no tractats amb CPAP. La taula 15 descriu la rigidesa arterial, la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i les característiques d'aquests pacients, abans de la cirurgia, en funció de la gravetat de la SAHS. Onze (37%) tenien SAHS lleu, 7 (23%) SAHS moderada i 12 (40%) SAHS greu. Entre els grups es van observar diferències en l'IA@75, en la VOP i en la TA mitjana, essent majors en els pacients amb SAHS greu respecte als pacients amb SAHS lleu. En aquest subgrup de pacients, la funció pulmonar va ser menor a major gravetat de la SAHS. No es van detectar diferències significatives en el patró de la MAPA ni en la concentració plasmàtica d'HO-1. La resta de variables sotmeses a estudi es van comportar de forma semblant a l'anàlisi de la mostra de 66 pacients (taules 15 i 16). La VOP es va correlacionar positivament amb l'IAH ( $r=0,489$ ,  $p=0,007$ ), l'HOMA ( $r=0,5$ ,  $p=0,006$ ) i la TA mitjana ( $r=0,414$ ,  $p=0,04$ ), i tant la VOP com l'IA@75 es van correlacionar amb l'edat ( $r=0,694$ ,  $p<0,001$  i  $r=0,639$ ,  $p<0,001$ , respectivament). També vam objectivar una relació negativa entre la rigidesa arterial i la funció pulmonar: VOP amb FEV1 ( $r=-0,448$ ,  $p<0,015$ ); VOP amb CVF ( $r=-0,452$ ,  $p<0,014$ ); IA@75 amb FEV1 ( $r=-0,51$ ,  $p=0,05$ ) i IA@75 amb FVC ( $r=-0,6$ ,  $p<0,001$ ). No obstant, en el model explicatiu, el tractament hipotensor va ser el que millor va explicar les diferències en la VOP i l'edat les diferències en l'IA@75 (taules 17 i 18). No es van objectivar diferències estadísticament significatives en la VOP, l'IA@75 i l'IAH en funció del patró de la MAPA, però numèricament els patrons no *dipper* i *riser* van presentar un perfil més desfavorable que el patró *dipper* (taula 19).



Taula 15: Paràmetres avaluats, inclosos la rigidesa arterial, la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, abans de la cirurgia

Variable	SAHS lleu	SAHS moderada	SAHS greu	p
N	11 (37%)	7 (23%)	12 (40%)	
Sexe (homes/dones)	1 (9%)/10 (91%)	0 (0%)/7 (100%)	1 (8%)/11 (92%)	
Edat (anys)	33,2 ± 7,92	43,9 ± 10,5	47,9 ± 9,88	< 0,01
HTA	1 (9%)	4 (57%)	9 (75%)	< 0,01
Patrò Dipper	4 (36%)	1 (14%)	2 (17%)	0.64
Patrò No Dipper	6 (54%)	6 (86%)	9 (75%)	0.64
Patrò Riser	1 (9%)	0 (0%)	1 (8%)	0.64
DM2	1 (9%)	2 (29%)	5 (42%)	0.21
DLP	1 (9%)	1 (14%)	5 (42%)	0.15
Fumadors	6 (54%)	2 (29%)	3 (25%)	0.07
Ex fumadors	4 (36%)	2 (29%)	3 (25%)	0.07
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	1 (9%)	2 (29%)	5 (42%)	0.21
Pacients tractats amb estatines	0 (0%)	1 (14%)	4 (33%)	0.10
Pacients tractats amb metformina	0 (0%)	2 (29%)	5 (42%)	0.08
Pacients tractats amb AAS	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	0.08
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	45,3 ± 3,80	43,1 ± 3,32	45,5 ± 6,21	0.55
Perímetre de la cintura (cm)	132,1 ± 10,8	126,0 ± 10,0	135,3 ± 12,6	0.27
Proporció de greix per impedància (%)	49,6 ± 4,95	49,9 ± 1,60	50,2 ± 6,54	0.98
Glucosa (mg/dL)	103,1 ± 36,2	112,7 ± 33,1	117,8 ± 28,6	0.56
Insulina (mU/mL)	168 ± 8,60	15,7 ± 4,31	14,4 ± 7,66	0.74
HOMA	4,34 ± 2,64	4,31 ± 1,47	4,28 ± 2,88	1.00
Colesterol total (mg/dL)	166,5 ± 45,4	190,2 ± 44,3	192,9 ± 30,6	0.25
c-LDL (mg/dL)	97,3 ± 37,3	118,9 ± 40,9	113,9 ± 29,6	0.39
c-HDL (mg/dL)	49,1 ± 11,2	46,8 ± 6,09	51,1 ± 10,2	0.69
Triglicèrids (mg/dL)	110,5 ± 81,1	146,1 ± 76,9	125,25 ± 36,9	0.56
HO-1 (ng/mL)	6,11 ± 0,94	7,02 ± 2,67	6,59 ± 1,80	0.57
TNF-α (pg/mL)	2,46 ± 0,66	4,79 ± 3,16	2,62 ± 1,07	0.02
IL-6 (pg/mL)	0,38 ± 0,23	0,67 ± 0,44	0,88 ± 1,31	0.40
IL1-β (pg/mL)	0,48 ± 0,45	0,88 ± 0,95	0,33 ± 0,32	0.14
PCR (mg/dL)	3,35 ± 8,23	0,67 ± 0,25	0,94 ± 0,60	0.57
Adiponectina (µg/mL)	14,5 ± 7,47	11,88 ± 4,53	17,9 ± 11,3	0.34
TA mitjana (mmHg)	97,9 ± 2,73	106,7 ± 9,05	108,2 ± 14,4	0.10
TA sistòlica mitjana (mmHg)	112,7 ± 3,39	122,6 ± 10,5	126,6 ± 16,2	0.05
TA diastòlica mitjana (mmHg)	68,3 ± 4,77	74,8 ± 7,31	74,9 ± 10,8	0.19
IA@75	15,4 ± 11,6	26,7 ± 11,3	26,6 ± 8,97	0.03
VOP (m/s)	6,61 ± 1,51	6,72 ± 1,67	8,21 ± 1,15	0.02
IAH (episodis/hora)	10,8 ± 3,06	23,7 ± 5,56	48,3 ± 13,4	< 0,001
SatO2 mitjana (%)	95,2 ± 1,66	94,1 ± 1,57	92,7 ± 2,31	0.02
SatO2 mínima (%)	88,1 ± 3,70	80,4 ± 3,69	74,6 ± 10,7	< 0,001
CT90 (%)	0,44 ± 0,97	5,16 ± 9,7	13,1 ± 13,6	0.02
IDH3 (episodis/hora)	10,4 ± 4,75	20,9 ± 7,24	50,6 ± 12,0	< 0,001
PaO2 (mmHg)	93,3 ± 7,11	91,0 ± 9,91	84,4 ± 10,7	0.23
PaCO2 (mmHg)	37,9 ± 2,38	38,7 ± 2,08	39,2 ± 2,63	0.62
CVF (L)	3,84 ± 0,70	3,25 ± 0,48	2,82 ± 0,42	< 0,001
CVFpred (%)	94,1 ± 10,7	93,6 ± 10,3	82,2 ± 12,2	< 0,001
VEF1 (L)	3,18 ± 0,53	2,78 ± 0,40	2,30 ± 0,49	< 0,001
VEF1pred (%)	94,9 ± 10,9	98,0 ± 12,37	86,3 ± 18,5	0.21
VEF1/CVF (%)	82,0 ± 5,31	83,7 ± 2,14	81,1 ± 8,58	0.71

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.

Taula 16: Comparació 2 a 2 de les mesures de rigidesa arterial i MAPA dels grups SAHS lleu, SAHS moderada i SAHS greu abans de la cirurgia

Variable dependent	Tipus de SAHS	Tipus de SAHS	Diferència mitjanes	Error Estàndard	p
TA sistòlica mitjana (mmHg)	SAHS greu	SAHS lleu	14,00	5,38	0,05
		SAHS moderada	3,97	6,08	1,00
IA@75	SAHS greu	SAHS lleu	11,20	4,39	0,05
		SAHS moderada	-0,05	5,00	1,00
VOP (m/s)	SAHS greu	SAHS lleu	1,60	0,58	0,03
		SAHS moderada	1,49	0,70	0,13

Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

Taula 17: Model lineal multivariable per a la variable VOP

Variables independents	Coeficients no estandarditzats		p
	B	Error estàndard	
IAH (episodis/hora)	0.02	0.01	0.26
HOMA	0.21	0.15	0.18
TA mitjana (mmHg)	0.03	0.02	0.27
Edat (anys)	0.05	0.03	0.07
Tractament amb estatines	-2.7	1.5	0.08
Tractament amb IECAS i/o ARA2	2.5	1.2	0.04
Fumadors	-0.73	0.57	0.22
Exfumadors	-0.73	0.52	0.18

R quadrat= 0,732. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$

Taula 18: Model lineal multivariable per a la variable IA@75

Variables independents	Coeficients no estandarditzats		p
	B	Error estàndard	
IAH (episodis/hora)	-0.08	0.13	0.53
HOMA	0.25	0.25	0.22
TA mitjana (mmHg)	0.19	0.23	0.41
Edat (anys)	0.75	0.24	0.01
Tractament amb IECAS i/o ARA2	18.1	11.2	0.07
Tractament amb estatines	-29.1	12.5	0.13
Fumadors	-3.51	5.58	0.54
Exfumadors	-1.23	4.77	0.80

R quadrat= 0,56. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$

Taula 19: VOP, IA@75 i IAH en funció del patró de la MAPA

Variable	Patró No-Dipper i Riser	Patró dipper	p
N	23	7	
IAH (episodis/hora)	31,0 ± 19,4	22,1 ± 17,2	0,29
IA@75	23,6 ± 12,1	19,3 ± 9,74	0,40
VOP (m/s)	7,36 ± 1,70	7,09 ± 1,13	0,70

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

## 2.2. Impacte de la cirurgia bariàtrica

Dels 66 pacients estudiats, 49 es van sotmetre a un BGYR i 17 a una GV, essent l'EPP a l'any de la cirurgia bariàtrica, en tota la mostra, de  $69,98 \pm 13,30\%$  (34,3-112,3).

### 2.2.1. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la SAHS i en la funció pulmonar

La cirurgia bariàtrica va millorar els paràmetres de la SAHS, d'oxigenació nocturna i diürna, així com els paràmetres de funció pulmonar (taula 20).

Taula 20: Evolució de les variables respiratòries als 12 mesos de la cirurgia

Variable	0 mesos	12 mesos	p
Temps total de son (minuts)	322,0 ± 54,7	362,8 ± 47,2	< 0,001
Eficiència del son (%)	76,2 ± 13,4	84,8 ± 8,74	< 0,001
Índex de microdespertars (episodis/hora)	20,0 ± 16,9	14,1 ± 8,44	0,02
Índex de microdespertars respiratoris	12,5 ± 16,4	5,90 ± 7,49	< 0,01
IAH (episodis/hora)	33,8 ± 26,1	9,14 ± 9,71	< 0,001
SatO2 mitjana (%)	93,3 ± 2,38	95,6 ± 1,59	< 0,001
SatO2 mínima (%)	80,3 ± 9,01	88,5 ± 4,55	< 0,001
CT90 (%)	9,82 ± 16,4	1,14 ± 3,94	< 0,001
IDH3 (episodis/hora)	33,1 ± 26,0	7,63 ± 7,35	< 0,001
PaO2 (mmHg)	88,5 ± 9,80	92,1 ± 10,06	0,05
PaCO2 (mmHg)	39,2 ± 3,33	39,5 ± 4,34	0,54
CVF (L)	3,44 ± 0,86	3,72 ± 0,90	< 0,001
CVFpred (%)	89,2 ± 13,6	97,5 ± 13,8	< 0,001
VEF1 (L)	2,82 ± 0,68	3,01 ± 0,76	< 0,001
VEF1pred (%)	91,9 ± 13,5	99,6 ± 16,2	< 0,001
VEF1/CVF (%)	81,9 ± 4,62	81,2 ± 8,01	0,52

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

El tractament quirúrgic també va modificar el perfil de gravetat de la SAHS. Un any després de la cirurgia un 47% dels pacients no presentaven SAHS, el percentatge de pacients amb SAHS lleu es va incrementar un 20% i el de pacients amb SAHS moderada i SAHS greu es va reduir un 50% i un 90%, respectivament. Dels 20 pacients amb SAHS lleu als 0m, als 12 mesos un 65% es van guarir i un 35% van persistir SAHS lleu. Dels 16 pacients amb SAHS moderada als 0 mesos, als 12 mesos un 57% no eren SAHS, un 31% van esdevenir SAHS lleu i un 6% van persistir SAHS moderada. Dels 30 pacients amb SAHS greu als 0 mesos, als 12 mesos un 30% es van guarir, un 40% es van convertir en SAHS lleu, un 23% en moderada i un 7% van continuar igual (taula 21 i figura 12).

Taula 21: Impacte de la cirurgia bariàtrica sobre la gravetat de la SAHS

Classificació de la SAHS als 0 mesos	Classificació de la SAHS als 12 mesos			
	No SAHS	SAHS lleu	SAHS moderada	SAHS greu
20 SAHS lleu (30%)	13 (65%)	7 (35%)	0 (0%)	0 (0%)
16 SAHS moderada (24%)	9 (57%)	5 (31%)	1 (6%)	1 (6%)
30 SAHS greu (46%)	9 (30%)	12 (40%)	7 (23%)	2 (7%)
66 (100%)	31 (47%)	24 (36%)	8 (12%)	3 (5%)

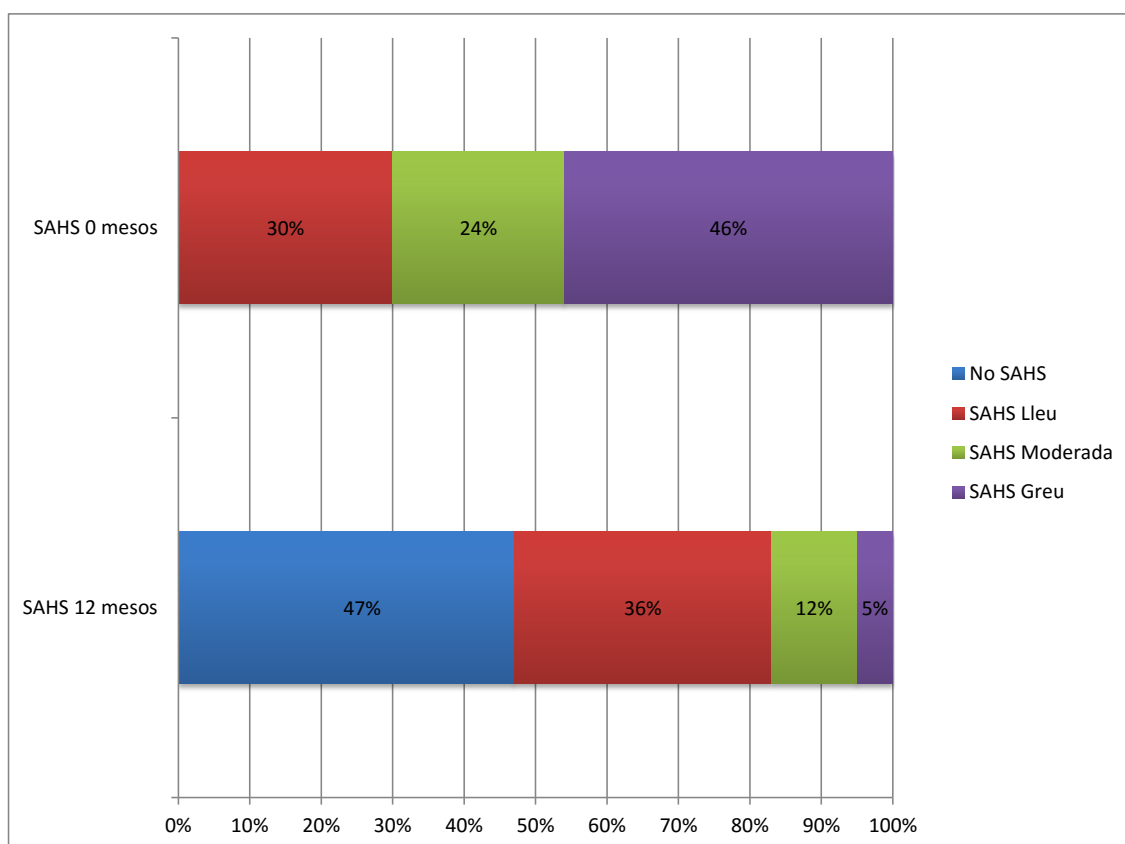


Figura 12: Classificació dels pacients segons la gravetat de la SAHS abans (0 mesos) i 12 mesos després de la cirurgia bariàtrica

### 2.2.2. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau

Als 12 mesos de la intervenció, la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau van disminuir i els paràmetres antropomètrics i de resistència a la insulina van millorar. També es va observar una reducció del nombre de pacients hipertensos, dislipidèmics i diabètics, i conseqüentment de la proporció d'individus tractats amb IECAS, ARA2, estatines i metformina (taula 22). La disminució de la concentració plasmàtica d'HO-1 es va correlacionar amb la disminució de l'HOMA (figura 13), però no es va relacionar amb el fet de fer tractament amb IECAS, ARA2 i/o estatines, ni amb la millora de la inflamació de baix grau, dels paràmetres antropomètrics

o dels índexs de gravetat de la SAHS. Tampoc es va objectivar cap relació entre les concentracions plasmàtiques basals d'HO-1 i els paràmetres esmentats abans del tractament quirúrgic. Donada la correlació entre la disminució en les concentracions d'HO-1 i la millora en l'HOMA es van comparar les concentracions plasmàtiques d'HO-1 entre els pacients diabètics i els no diabètics, sense objectivar-se diferències entre els dos grups ( $7,43 \pm 2,64$  ng/mL vs  $6,99 \pm 3,14$  ng/mL,  $p=0,59$ ). Pel què fa a la inflamació de baix grau, la millora de les concentracions d'IL-6 es va relacionar amb la disminució del perímetre de cintura ( $r=0,289$ ,  $p=0,013$ ), de l'IMC ( $r=0,278$ ,  $p=0,017$ ) i del CT90 (figura 14); i la de PCR amb la disminució de l'HOMA ( $r=0,254$ ,  $p=0,03$ ) i l'increment de la PaO<sub>2</sub> (figura 15).

Respecte a la millora dels paràmetres respiratoris, l'IAH es va correlacionar tan sols amb la TA sistòlica en el moment basal ( $r=0,675$ ,  $p<0,01$ ). No vam objectivar cap relació entre l'IAH i l'edat, els paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, les concentracions plasmàtiques d'HO-1 ni la inflamació de baix grau. La milloria de l'IAH i de la funció pulmonar després de la IQ no es van correlacionar amb l'EPP ni amb la millora de cap dels paràmetres avaluats.

Taula 22: Impacte de la cirurgia bariàtrica en les característiques dels pacients, els paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau

Variable	0 mesos	12 mesos	p
HTA	36 (55%)	11 (17%)	< 0,001
DM2	18 (27%)	4 (6%)	< 0,001
DLP	26 (39%)	7 (11%)	< 0,001
Fumadors	23 (35%)	22 (33%)	1,00
Ex fumadors	16 (24%)	14 (21%)	1,00
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	24 (36%)	9 (14%)	< 0,001
Pacients tractats amb estatines	14 (21%)	3 (5%)	< 0,01
Pacients tractats amb metformina	16 (24%)	4 (6%)	< 0,001
Pacients tractats amb AAS	4 (6%)	4 (6%)	1,00
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	45,6 ± 6,19	29,0 ± 3,69	< 0,001
Perímetre de la cintura (cm)	133,1 ± 12,5	100,9 ± 10,6	< 0,001
Proporció de greix per impedància (%)	49,5 ± 5,59	31,8 ± 8,74	< 0,001
Glucosa (mg/dL)	113,2 ± 47,4	84,8 ± 22,2	< 0,001
Insulina (mU/mL)	19,1 ± 10,5	5,92 ± 2,43	< 0,001
HOMA	4,14 ± 2,14	1,36 ± 0,95	< 0,001
TA sistòlica (mmHg)	135,9 ± 17,1	122,2 ± 17,2	< 0,001
TA diastòlica (mmHg)	80,4 ± 10,1	74,4 ± 9,8	< 0,001
HO-1 (ng/mL)	7,11 ± 2,99	6,59 ± 2,47	< 0,01
TNF-α (pg/mL)	2,62 ± 1,53	2,13 ± 1,24	< 0,01
IL-6 (pg/mL)	0,64 ± 0,69	0,39 ± 0,58	< 0,001
IL1-β (pg/mL)	0,67 ± 0,61	0,46 ± 0,47	< 0,01
PCR (mg/dL)	1,38 ± 3,10	0,19 ± 0,26	< 0,01
Adiponectina (µg/mL)	12,3 ± 8,93	26,2 ± 15,3	< 0,001

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

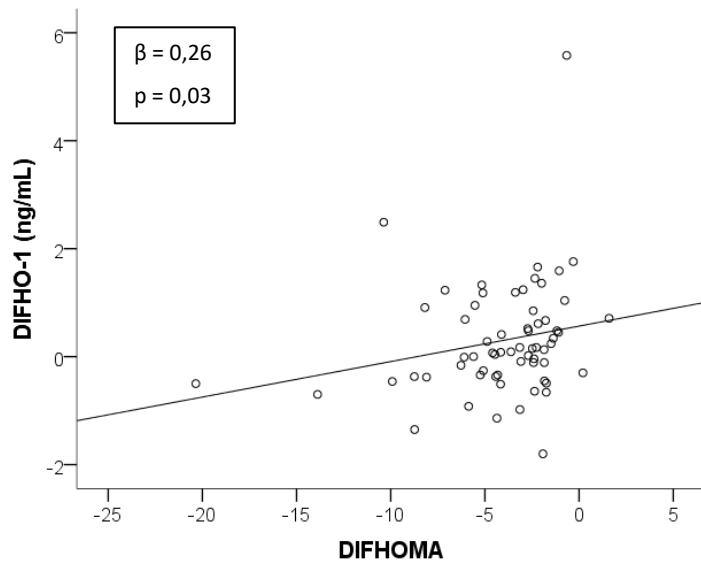


Figura 13: Relació entre la millora en la concentració plasmàtica d'HO1 i la millora en l'HOMA assolides després de la cirurgia bariàtrica

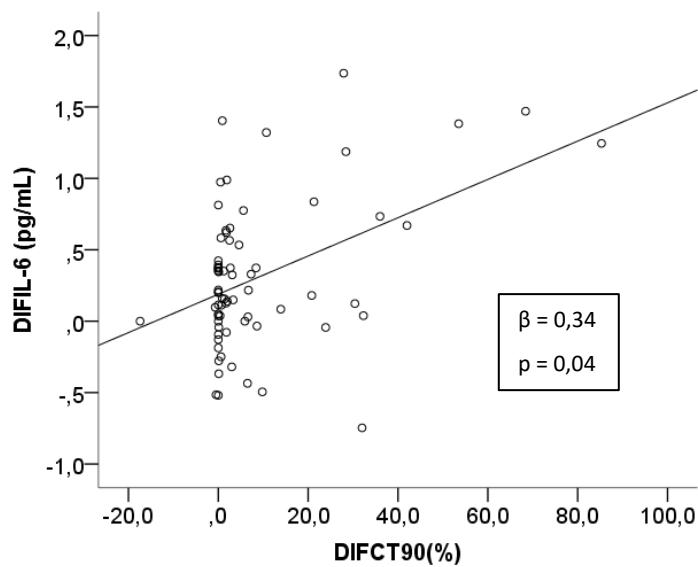


Figura 14: Relació entre la millora en la concentració plasmàtica d'IL-6 i la millora del CT90 assolides després del tractament quirúrgic

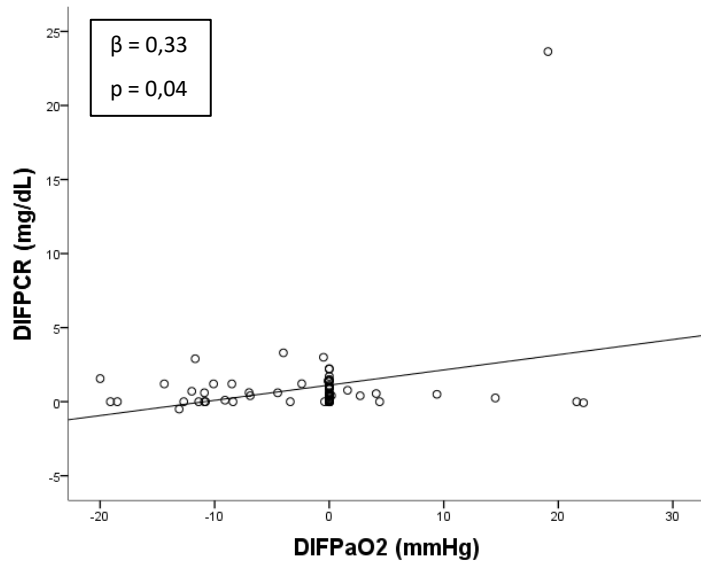


Figura 15: Relació entre la millora en la concentració plasmàtica de PCR i la millora en la PaO<sub>2</sub> assolides després del tractament quirúrgic

### 2.2.2.1. En funció de la gravetat de la SAHS

En els tres grups per separat, SAHS lleu, moderada i greu, un any després de la cirurgia, també es va observar una millora dels paràmetres antropomètrics, de resistència a la insulina i de gravetat de la SAHS. La concentració plasmàtica d'HO-1 tan sols va disminuir en els pacients amb SAHS greu, mentre que la inflamació de baix grau va millorar en tots els grups, essent l'impacte major en els pacients amb SAHS greu (Taula 23). En aquest subgrup, la millora de les concentracions d'HO-1 es va associar a la reducció de les concentracions de PCR ( $r=0,43$ ,  $p=0,04$ ) i a la millora de l'HOMA ( $r=0,373$ ,  $p=0,03$ ). Així mateix, la millora del TNF- $\alpha$  es va relacionar amb la disminució de la proporció de greix ( $r=0,47$ ,  $p=0,02$ ), i l'increment del CT-90 amb la disminució del perímetre de la cintura ( $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ) i amb el descens de les concentracions d'IL-6 ( $r=0,46$ ,  $p=0,02$ ).

Taula 23: Evolució dels paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i els índexs de gravetat de la SAHS, als 12 mesos de la cirurgia, en funció de la gravetat de la SAHS

Variable	Pacients amb SAHS lleu (N 20)			Pacients amb SAHS moderada (N 16)			Pacients amb SAHS greu (N 30)		
	0 mesos	12 mesos	p	0 mesos	12 mesos	p	0 mesos	12 mesos	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	46,3 ± 7,05	28,7 ± 4,59	< 0,001	43,0 ± 4,43	27,3 ± 2,38	< 0,001	46,4 ± 6,18	30,1 ± 3,30	< 0,001
Perímetre de la cintura (cm)	132,9 ± 10,9	100,0 ± 10,4	< 0,001	126,9 ± 12,0	97,4 ± 11,6	< 0,001	137,1 ± 12,9	103,9 ± 9,80	< 0,001
Proporció de greix per impedància (%)	49,9 ± 4,63	32,0 ± 7,31	< 0,001	48,7 ± 2,89	30,9 ± 5,78	< 0,001	49,6 ± 7,13	32,1 ± 10,9	< 0,001
Glucosa (mg/dL)	116,9 ± 56,2	82,2 ± 9,51	< 0,01	104,9 ± 26,6	86,3 ± 32,8	0,09	115,4 ± 51,2	85,8 ± 21,6	< 0,01
Insulina (mcU/mL)	19,9 ± 8,91	5,92 ± 2,22	< 0,001	21,8 ± 14,6	5,82 ± 2,14	< 0,001	16,8 ± 8,44	5,99 ± 2,80	< 0,001
HOMA	4,60 ± 2,90	1,22 ± 0,55	< 0,001	4,31 ± 1,47	1,11 ± 0,32	< 0,001	3,66 ± 1,85	1,63 ± 1,37	< 0,001
HO-1 (ng/mL)	6,33 ± 1,72	6,03 ± 1,44	0,13	7,07 ± 2,49	6,75 ± 2,66	0,14	7,64 ± 3,78	6,88 ± 2,88	0,02
TNF-α (pg/mL)	2,33 ± 0,72	2,12 ± 0,99	0,24	3,57 ± 2,55	2,67 ± 1,84	0,02	2,33 ± 1,04	1,88 ± 0,97	< 0,01
IL-6 (pg/mL)	0,54 ± 0,45	0,39 ± 0,35	0,11	0,63 ± 0,38	0,40 ± 0,41	0,02	0,71 ± 0,91	0,39 ± 0,75	< 0,001
IL1-β (pg/mL)	0,52 ± 0,39	0,55 ± 0,52	0,70	0,96 ± 0,80	0,54 ± 0,59	0,06	0,63 ± 0,60	0,36 ± 0,34	< 0,01
PCR (mg/dL)	2,45 ± 5,73	0,17 ± 0,26	0,13	0,90 ± 0,72	0,20 ± 0,30	< 0,01	1,04 ± 0,75	0,22 ± 0,25	< 0,001
Adiponectina (µg/mL)	11,5 ± 7,34	23,4 ± 11,1	< 0,001	11,2 ± 7,8	27,0 ± 13,1	< 0,001	13,3 ± 10,4	27,6 ± 18,6	< 0,001
IAH (episodis/hora)	10,0 ± 3,17	3,67 ± 3,83	< 0,001	22,1 ± 5,18	8,43 ± 9,52	< 0,001	56,6 ± 22,5	13,3 ± 10,8	< 0,001
CT90	4,76 ± 12,9	0,30 ± 1,06	0,15	3,93 ± 7,43	2,22 ± 5,74	0,47	16,3 ± 19,7	1,20 ± 4,14	< 0,001
IDH3	11,4 ± 4,94	3,64 ± 4,32	< 0,001	19,8 ± 7,55	8,28 ± 7,20	< 0,001	54,7 ± 23,6	10,1 ± 8,09	< 0,001

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.



### **2.2.2.1. En funció de la tècnica quirúrgica**

A 49 pacients, 7 homes (14%) i 42 dones (86%), d'edat mitjana  $42,3 \pm 10,2$  anys, se'ls va realitzar un BGYR i a 17 pacients, 3 homes (18%) i 14 dones (82%), d'edat mitjana similar,  $42,1 \pm 10,5$  anys, una GV. El número i la proporció de SAHS lleu, moderada i greu va ser de 18 (37%), 12 (24%) i 19 (39%) en els pacients als que es va fer el BGYR i de 2 (20%), 4 (23%) i 11 (65%) en els que es va fer GV. Abans de la intervenció quirúrgica, el grup sotmès a GV tenia major IMC, major concentració plasmàtica d'HO-1, major hipoxèmia, major proporció de pacients dislipèmics i menor concentració plasmàtica d'adiponectina que el grup sotmès a BGYR (taula 24).

Taula 24: Característiques basals dels individus en funció de la tècnica quirúrgica

Variable	BGYR	GV	p
HTA	25 (51%)	12 (71%)	0.16
DM2	14 (29%)	4 (24%)	0.66
DLP	15 (31%)	12 (71%)	< 0,01
Fumadors	18 (37%)	13 (26%)	0.49
Ex fumadors	5 (30%)	3 (17%)	0.49
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	17 (35%)	7 (41%)	0.63
Pacients tractats amb estatines	9 (19%)	5 (30%)	0.33
Pacients tractats amb metformina	12 (25%)	4 (24%)	0.52
Pacients tractats amb AAS	2 (4%)	2 (12%)	0.67
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	44,7 ± 4,34	48,2 ± 9,39	0.04
Perímetre de la cintura (cm)	131,5 ± 10,6	137,2 ± 16,2	0.13
Proporció de greix per impedància (%)	49,2 ± 5,31	48,8 ± 8,15	0.84
Glucosa (mg/dL)	110,7 ± 38,7	116,9 ± 64,5	0.63
Insulina (mcU/mL)	19,1 ± 11,3	19,7 ± 8,49	0.83
HOMA	4,01 ± 2,19	3,60 ± 1,87	0.72
Colesterol total (mg/dL)	180,5 ± 37,2	189,2 ± 39,8	0.67
c-LDL (mg/dL)	114,3 ± 31,6	118,5 ± 35,5	0.75
c-HDL (mg/dL)	44,8 ± 11,5	40,4 ± 8,45	0.34
Triglicèrids (mg/dL)	145,4 ± 60,3	150,4 ± 71,5	0.32
TA sistòlica (mmHg)	133,1 ± 15,8	143,9 ± 18,3	0.02
TA diastòlica (mmHg)	79,8 ± 10,5	82,0 ± 8,87	0.42
HO-1 (ng/mL)	6,65 ± 1,86	8,43 ± 4,84	0.03
TNF-α (pg/mL)	2,56 ± 1,02	2,78 ± 2,49	0.61
IL-6 (pg/mL)	0,64 ± 0,72	0,62 ± 0,59	0.93
IL1-β (pg/mL)	0,62 ± 0,57	0,81 ± 0,72	0.29
PCR (mg/dL)	1,43 ± 3,56	1,26 ± 1,1	0.85
Adiponectina (µg/mL)	13,5 ± 9,12	8,58 ± 7,42	0.04
Temps total de son (minuts)	332,6 ± 50,4	318,2 ± 60,1	0.34
Eficiència del son (%)	78,7 ± 12,0	73,0 ± 14,2	0.11
Índex de microdespertars (episodis/hora)	18,3 ± 18,8	25,2 ± 12,5	0.18
Índex de microdespertars respiratoris (episodis/hora)	13,0 ± 18,9	17,1 ± 15,6	0.42
IAH (episodis/hora)	32,6 ± 27,0	42,8 ± 29,6	0.19
SatO2 mitjana (%)	93,6 ± 2,01	91,1 ± 3,45	0.04
SatO2 mínima (%)	80,5 ± 9,0	77,5 ± 11,0	0.27
CT90 (%)	7,0 ± 10,4	19,9 ± 27,6	< 0,01
IDH3 (episodis/hora)	32,6 ± 27,7	40,4 ± 27,8	0.32
PaO2 (mmHg)	87,1 ± 9,05	88,5 ± 13,3	0.65
PaCO2 (mmHg)	39,7 ± 3,18	39,4 ± 4,41	0.37
CVF (L)	3,43 ± 0,95	3,17 ± 0,65	0.35
CVFpred (%)	88,9 ± 13,5	85,5 ± 12,5	0.63
VEF1 (L)	2,79 ± 0,74	2,66 ± 0,54	0.54
VEF1pred (%)	91,2 ± 15,2	93,4 ± 14,0	0.74
VEF1/CVF (%)	80,9 ± 6,01	84,0 ± 4,58	0.56

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.

Després de la cirurgia, els dos grups van presentar una millora dels paràmetres antropomètrics, de l'HOMA, de la concentració de lípids, de les variables respiratòries i de les xifres de TA. La concentració plasmàtica d'HO-1 va disminuir significativament en els pacients sotmesos a BGYR i va mostrar una tendència en els pacients sotmesos a GV. La inflamació de baix grau va millorar en els dos grups (taula 25). A igualtat de percentatge d'excés de pes perdut, les dues tècniques van mostrar efectes similars en la resistència a la insulina, la concentració plasmàtica d'HO-1, els paràmetres inflamatoris i l'IAH (taula 26).

Un any després de la intervenció, entre els dos grups, només van persistir les diferències en la proporció de pacients dislipèmics i en la concentració plasmàtica d'HO-1 ( $6,23 \pm 1,76$  ng/mL en el grup del BGYR vs  $7,60 \pm 3,73$  ng/mL en el grup de la GV;  $p=0,04$ ).

Taula 25: Evolució de tots els paràmetres, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, als 12 mesos de la cirurgia, en funció de la tècnica quirúrgica

Variable	BGR			GV		
	0 mesos	12 mesos	p	0 mesos	12 mesos	p
HTA	25 (51%)	6 (12%)	< 0,001	12 (71%)	5 (30%)	< 0,001
DM2	14 (29%)	3 (6%)	< 0,001	4 (24%)	1 (6%)	0.25
DLP	15 (31%)	3 (6%)	< 0,001	12 (71%)	6 (35%)	0.03
Fumadors	18 (37%)	18 (37%)	0.99	13 (26%)	13 (26%)	0.99
Ex fumadors	5 (30%)	5 (30%)	0.99	3 (17%)	3 (17%)	0.99
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	17 (35%)	5 (10%)	< 0,001	7 (41%)	4 (23%)	< 0,001
Pacients tractats amb estatines	9 (19%)	3 (6%)	< 0,001	5 (30%)	2 (11%)	0.25
Pacients tractats amb metformina	12 (25%)	1 (20%)	0.03	4 (24%)	0 (0%)	0.04
Pacients tractats amb AAS	2 (4%)	2 (4%)	0.99	2 (12%)	2 (12%)	0.99
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	44,7 ± 4,34	28,5 ± 3,05	< 0,001	48,2 ± 9,39	30,3 ± 4,91	< 0,001
Perímetre de la cintura (cm)	131,5 ± 10,6	100,1 ± 8,77	< 0,001	137,2 ± 16,2	104,8 ± 13,2	< 0,001
Proporció de greix per impedància (%)	49,2 ± 5,31	31,1 ± 8,54	< 0,001	48,8 ± 8,15	32,2 ± 9,36	< 0,001
Glucosa (mg/dL)	110,7 ± 38,7	84,1 ± 17,1	< 0,001	116,9 ± 64,5	86,8 ± 33,6	0.11
Insulina (mcU/mL)	19,1 ± 11,3	5,87 ± 2,13	< 0,001	19,7 ± 8,49	6,07 ± 3,20	< 0,001
HOMA	4,01 ± 2,19	1,26 ± 0,83	< 0,001	3,60 ± 1,87	1,56 ± 1,49	< 0,01
Colesterol total (mg/dL)	180,5 ± 37,2	171,7 ± 39,8	< 0,001	189,2 ± 39,8	174,4 ± 40,7	0.14
c-LDL (mg/dL)	114,3 ± 31,6	95,8 ± 34,2	< 0,001	118,5 ± 35,5	99,2 ± 38,0	0.03
c-HDL (mg/dL)	44,8 ± 11,5	56,8 ± 11,4	< 0,001	40,4 ± 8,45	52,64 ± 13,3	< 0,001
Triglicèrids (mg/dL)	145,4 ± 60,3	91,8 ± 71,7	< 0,001	150,4 ± 71,5	97,6 ± 44,6	0.64
TA sistòlica (mmHg)	133,1 ± 15,8	119,8 ± 15,1	< 0,001	143,9 ± 18,3	129,2 ± 21,5	0.02
TA diastòlica (mmHg)	79,8 ± 10,5	73,2 ± 9,01	< 0,001	82,0 ± 8,87	77,6 ± 11,6	0.11
HO-1 (ng/mL)	6,65 ± 1,86	6,23 ± 1,76	< 0,01	8,43 ± 4,84	7,60 ± 3,73	0.07
TNF-α (pg/mL)	2,56 ± 1,02	2,02 ± 0,92	< 0,001	2,78 ± 2,49	2,46 ± 1,88	0.29
IL-6 (pg/mL)	0,64 ± 0,72	0,42 ± 0,64	< 0,001	0,62 ± 0,59	0,31 ± 0,30	0.03
IL1-β (pg/mL)	0,62 ± 0,57	0,41 ± 0,45	0.02	0,81 ± 0,72	0,58 ± 0,50	0.11
PCR (mg/dL)	1,43 ± 3,56	0,15 ± 0,16	0.03	1,26 ± 1,10	0,29 ± 0,36	< 0,01
Adiponectina (µg/mL)	13,5 ± 9,12	27,4 ± 14,7	< 0,001	8,58 ± 7,42	22,6 ± 16,8	< 0,001
Temps total de son (minuts)	332,6 ± 50,4	367,4 ± 49,6	< 0,001	318,2 ± 60,1	346,7 ± 35,7	< 0,01
Eficiència del son (%)	78,7 ± 12,0	84,9 ± 8,75	< 0,001	73,0 ± 14,2	82,6 ± 9,98	< 0,01
Índex de microdespertars (episodis/hora)	18,3 ± 18,8	14,3 ± 8,36	0.28	25,2 ± 12,5	16,2 ± 8,21	< 0,01
Índex de microdespertars respiratoris (episodis/hora)	13,0 ± 18,9	5,73 ± 7,57	0.02	17,13 ± 15,6	6,19 ± 6,77	0.02
IAH (episodis/hora)	32,6 ± 27,0	9,15 ± 10,17	< 0,001	42,8 ± 29,6	9,14 ± 8,55	< 0,001
SatO2 mitjana (%)	93,6 ± 2,01	95,6 ± 1,56	< 0,001	91,1 ± 3,45	95,7 ± 1,67	< 0,001
SatO2 mínima (%)	80,5 ± 9,0	88,2 ± 4,64	< 0,001	77,5 ± 11,0	89,5 ± 4,12	< 0,001
CT90 (%)	7,00 ± 10,4	0,96 ± 3,27	< 0,001	19,9 ± 27,6	1,58 ± 5,46	0.02
IDH3 (episodis/hora)	32,6 ± 27,7	7,88 ± 7,71	< 0,001	40,4 ± 27,8	6,50 ± 6,19	< 0,001
PaO2 (mmHg)	87,1 ± 9,05	93,0 ± 10,7	< 0,001	88,5 ± 13,3	91,7 ± 6,68	< 0,001
PaCO2 (mmHg)	39,7 ± 3,18	39,5 ± 4,46	0.09	39,4 ± 4,41	38,8 ± 3,24	0.45
CVF (L)	3,43 ± 0,95	3,79 ± 0,94	< 0,001	3,17 ± 0,65	3,56 ± 0,65	< 0,001
CVFpred (%)	88,9 ± 13,5	98,6 ± 14,5	< 0,001	85,5 ± 12,5	96,1 ± 10,3	< 0,001
VEF1 (L)	2,79 ± 0,74	3,06 ± 0,79	< 0,001	2,66 ± 0,54	2,91 ± 0,57	< 0,001
VEF1pred (%)	91,2 ± 15,2	100,6 ± 17,6	< 0,001	93,4 ± 14,0	100,3 ± 11,8	< 0,001
VEF1/CVF (%)	80,9 ± 6,01	81,1 ± 8,47	< 0,001	84,0 ± 4,58	81,7 ± 6,06	0.35

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.

Taula 26: Impacte de les dues tècniques quirúrgiques en els paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, la concentració d'HO-1 i la inflamació de baix grau

Variable	BGYR	GV	p
EPP (%)	70,5 ± 13,3 (46,9-83,3)	68,4 ± 13,42 (34,3-86,6)	0.58
DIFHOMA	-2,97 ± 2,01	-1,72 ± 0,45	0.06
DIFHO-1 (ng/mL)	-0,41 ± 1,10	-0,82 ± 1,80	0.26
DIFTNF-α (pg/mL)	-0,54 ± 0,90	-0,32 ± 1,23	0.44
DIFIL-6 (pg/mL)	-0,22 ± 0,37	-0,32 ± 0,60	0.43
DIFIL1-β (pg/mL)	-0,20 ± 0,53	-0,22 ± 0,55	0.87
DIFPCR (mg/dL)	-1,45 ± 3,95	-0,87 ± 0,92	0.60
DIFAdiponectina (μg/mL)	13,84 ± 10,0	11,51 ± 10,33	0.95
DIFIAH (episodis/hora)	-22,9 ± 21,8	-29,9 ± 25,6	0.30

DIF: variable 12mesos-variable0mesos. Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE, i l'EPP en mitjanes ± DE i rang quartil 5% i 95%. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

### 2.2.3. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial

Dels 30 pacients als que es va mesurar la rigidesa arterial, 26 es van sotmetre a un BGYR i 4 a una GV. L'EPP en tot el grup va ser de  $67,2 \pm 13,5\%$  (37,1-89,2). Als 12 mesos de la cirurgia bariàtrica es va observar una millora en l'IA@75 mentre que la VOP no es va modificar significativament. Així mateix es va observar una disminució de les xifres de TA mitjana i TA sistòlica mitjana, de la proporció de pacients hipertensos i amb patró *dipper* i *riser*, i dels tractats amb hipotensors i metformina. La inflamació de baix grau va millorar però no es van observar canvis en la concentració plasmàtica d'HO-1. La resta de variables sotmeses a estudi es van comportar com en l'anàlisi de tota la mostra de 66 pacients (taula 27).

La disminució en l'IA@75 es va correlacionar positivament amb el descens de l'IMC (figura 16), del % de greix corporal (figura 17) i l'EPP (figura 18). L'IAH i el % de greix corporal en el moment basal van ser les variables que millor van explicar la diferència en l'IA@75 en un model explicatiu (taula 28). Per altra banda, la diferència en la VOP es va correlacionar amb la millora de la concentració plasmàtica de PCR ( $r = 0,556$ ,  $p = 0,001$ ). No vam trobar cap altre relació entre la millora de la rigidesa arterial i la millora dels paràmetres avaluats.

Vam decidir avaluar la influència de la gravetat de la SAHS en la millora de la rigidesa arterial observada després de la cirurgia bariàtrica. Vam constatar que l'IA@75 va millorar significativament en els pacients amb SAHS moderada ( $27,0 \pm 12,3$  abans vs  $20,2 \pm 11,1$  després,  $p = 0,04$ ), mentre que en els pacients amb SAHS lleu i greu la disminució de l'IA@75 no va ser significativa (SAHS lleu:  $16,7 \pm 9,3$  abans vs  $12,1 \pm 9,2$  després,  $p = 0,07$ ; SAHS greu:  $27,5 \pm 9,1$  abans vs  $26,8 \pm 10,0$  després,  $p = 0,80$ ).

Taula 27: Impacte de la cirurgia en la rigidesa arterial i en la resta de paràmetres avaluats en la submostra de pacients amb mesura de rigidesa arterial

Variable	0 mesos	12 mesos	p
HTA	14 (47%)	7 (23%)	< 0,01
Patrò Dipper	7 (23%)	15 (50%)	< 0,01
Patrò No Dipper	21 (70%)	13 (43%)	< 0,01
Patrò Riser	2 (7%)	2 (7%)	0.30
DM2	8 (27%)	2 (7%)	0.06
DLP	7 (23%)	2 (7%)	0.06
Fumadors	11 (37%)	11 (37%)	1
Ex fumadors	9 (30%)	9 (30%)	1
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	8 (27%)	4 (13%)	0.06
Pacients tractats amb estatines	5 (17%)	2 (7%)	0.25
Pacients tractats amb metformina	7 (23%)	0 (0%)	0.02
Pacients tractats amb AAS	3 (10%)	3 (10%)	1
EPP (%)	-	67,2 ± 13,5	-
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	44,8 ± 4,79	29,0 ± 3,13	< 0,001
Perímetre de la cintura (cm)	131,7 ± 11,7	101,0 ± 9,80	< 0,001
Proporció de greix per impedància (%)	50,6 ± 3,83	33,8 ± 7,06	< 0,001
Glucosa (mg/dL)	111,2 ± 32,1	89,2 ± 19,9	< 0,001
Insulina (mcU/mL)	15,6 ± 7,26	5,63 ± 2,53	< 0,001
HOMA	4,31 ± 2,45	1,30 ± 0,91	< 0,001
Colesterol total (mg/dL)	182,6 ± 40,4	157,9 ± 30,5	< 0,001
c-LDL (mg/dL)	108,4 ± 35,4	82,3 ± 24,6	< 0,001
c-HDL (mg/dL)	48,7 ± 10,1	56,7 ± 11,4	< 0,001
Triglicèrids (mg/dL)	124,6 ± 67,9	78,7 ± 33,9	< 0,001
HO-1 (ng/mL)	6,52 ± 1,77	6,13 ± 1,56	0.07
TNF-α (pg/mL)	3,07 ± 1,89	2,47 ± 1,30	0.02
IL-6 (pg/mL)	0,64 ± 0,87	0,45 ± 0,76	< 0,01
IL1-β (pg/mL)	0,51 ± 0,58	0,39 ± 0,42	0.28
PCR (mg/dL)	2,09 ± 5,60	0,12 ± 0,09	0.17
Adiponectina (µg/mL)	15,3 ± 8,83	30,4 ± 14,6	< 0,001
TA mitjana (mmHg)	102,3 ± 9,02	95,1 ± 8,97	0.02
TA sistòlica mitjana (mmHg)	117,8 ± 10,5	108,4 ± 10,93	< 0,01
TA diastòlica mitjana (mmHg)	71,4 ± 7,21	68,5 ± 6,56	0.16
IA@75	22,6 ± 11,5	19,0 ± 12,8	0.04
VOP (m/s)	7,29 ± 1,56	7,11 ± 1,29	0.31
IAH (episodis/hora)	29,2 ± 19,5	8,17 ± 10,48	< 0,001
SatO2 mitjana (%)	94,0 ± 2,19	95,6 ± 1,50	< 0,001
SatO2 mínima (%)	81,3 ± 9,19	88,3 ± 4,72	< 0,01
CT90 (%)	6,60 ± 11,31	1,21 ± 4,11	< 0,01
IDH3 (episodis/hora)	29,3 ± 20,9	8,00 ± 8,27	< 0,001
PaO2 (mmHg)	89,05 ± 10,4	89,5 ± 12,8	0.89
PaCO2 (mmHg)	38,5 ± 2,21	39,4 ± 3,22	0.25
CVF (L)	3,4 ± 0,72	3,61 ± 0,75	< 0,001
CVFpred (%)	91,3 ± 12,7	97,9 ± 11,7	< 0,001
VEF1 (L)	2,83 ± 0,58	2,93 ± 0,66	0.19
VEF1pred (%)	93,8 ± 14,3	98,5 ± 15,9	0.04
VEF1/CVF (%)	82,7 ± 4,86	80,7 ± 8,08	0.23

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.

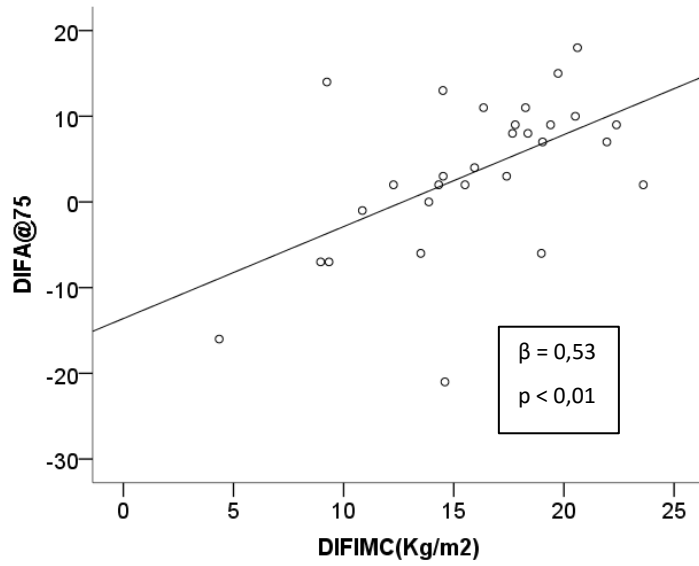


Figura 16: relació entre la millora en l'IA@75 i l'IMC assolides després de la cirurgia bariàtrica

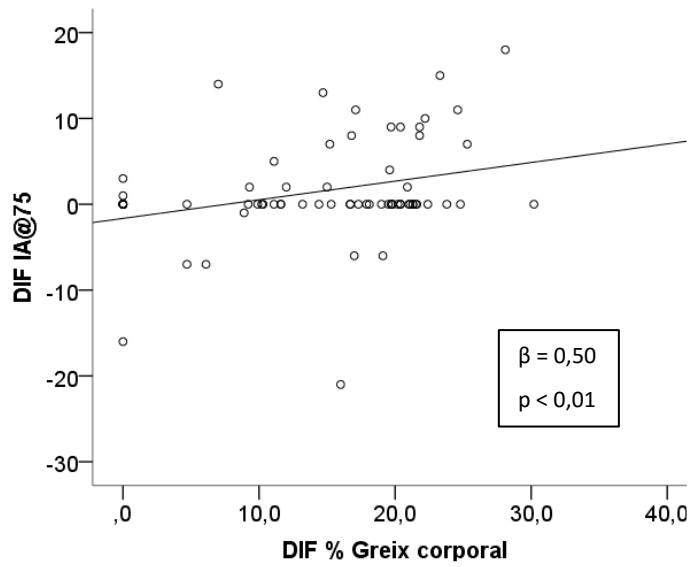


Figura 17: Relació entre la millora en l'IA@75 i la millora en el % de greix corporal assolides després de la cirurgia.

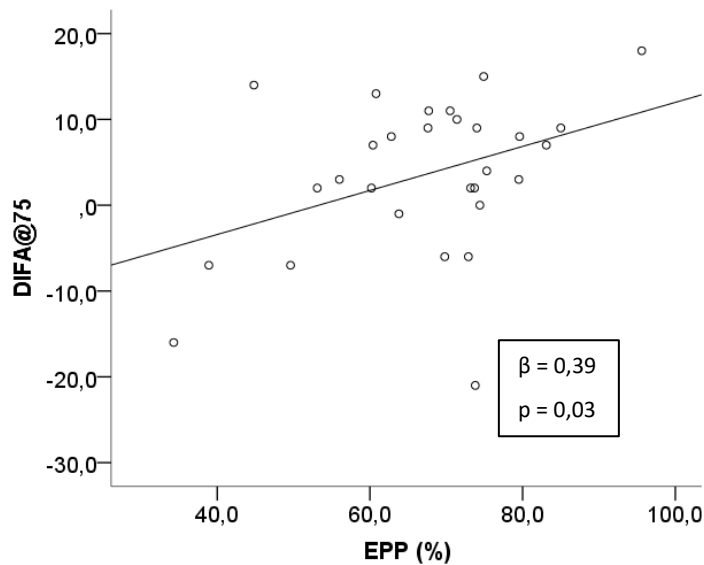


Figura 18: : Relació entre la millora en l'IA@75 i l' EPP a millora en el % de greix corporal assolits després de la cirurgia.

Taula 28: Model lineal multivariable per a la variable DIFIA@75

Variables independents	Coeficients no estandarditzats		
	B	Error estàndard	p
Edat (anys)	-0.2	0.17	0.3
TA mitjana	0.28	0.17	0.12
Proporció de greix per impedància (%)	0.49	0.32	0.01
IAH (episodis/hora)	-0.5	0.10	0.04

R quadrat: 0,50. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

### 2.3. Després del tractament quirúrgic

#### 2.3.1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat del SAHS

Un any després de la cirurgia bariàtrica, dels 66 pacients, 31 (47%) no tenien SAHS, 24 (36%) tenien SAHS lleu, 8 (12%) SAHS moderada i 3 (5%) SAHS greu. Amb la nova distribució dels individus entre els grups, les diferències en l'edat i en la HTA van persistir, van desaparèixer les diferències en la concentració plasmàtica de TNF- $\alpha$  i en van aparèixer de noves en el percentatge de diabetis i en el valor d'HOMA, que van ser majors en els pacients amb SAHS greu. No es van detectar diferències significatives en l'EPP entre els grups, en la concentració plasmàtica d'HO-1 ni en la inflamació de baix grau (taula 29).

#### 2.3.2. Rigidesa arterial en funció de la gravetat del SAHS

Un any després de la intervenció quirúrgica, dels 30 pacients 17 (57%) no tenien SAHS, 8 (27%) tenien SAHS lleu, 4 (13%) SAHS moderada i 1 (3%) SAHS greu. Amb la nova distribució dels



individus, entre els grups, les diferències significatives en l'IA@75 i la VOP van desaparèixer, les de la TA sistòlica mitjana es van mantenir, i en van aparèixer de noves en el patró de la MAPA de la TA. L'individu amb SAHS greu era el més hipertens, amb patró *riser*, i els grups no SAHS i SAHS lleu eren els que tenien major proporció d'individus amb patró *dipper*. No es van detectar diferències significatives en l'EPP, en la concentració plasmàtica d'HO-1 ni en la inflamació de baix grau, i la resta de les variables sotmeses a estudi es van comportar com en l'anàlisi de la mostra de 66 pacients (taula 30).

Taula 29: Paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, després de la cirurgia

Variable	NO SAHS	SAHS lleu	SAHS moderada	SAHS greu	p
N	31 (47%)	24 (36%)	8 (12%)	3 (5%)	
Sexe (homes/dones)	4 (13%)/27 (87%)	6 (25%)/18 (75%)	2 (25%)/6 (75%)	0 (0%)/3 (100%)	0.56
Edat (anys)	37,1 ± 9,20	42,7 ± 8,85	51,6 ± 6,02	55,3 ± 3,05	< 0,01
HTA	3 (10%)	5 (21%)	2 (25%)	1 (33%)	0.52
DM2	0 (0,0%)	1 (4%)	1 (12%)	2 (66%)	< 0,01
DLP	2 (6%)	3 (12%)	1 (12%)	1 (33%)	0.34
Fumadors	9 (29%)	11 (46%)	1 (12,5%)	1 (33%)	0.13
Ex fumadors	8 (26%)	5 (21%)	0 (0,0%)	1 (33%)	0.13
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	3 (10%)	3 (12%)	2 (25%)	1 (33%)	0.56
Pacients tractats amb estatines	0 (0,0%)	2 (8%)	0 (0,0%)	1 (33%)	0.07
Pacients tractats amb metformina	0 (0,0%)	1 (4%)	1 (12,5%)	2 (67%)	0.06
Pacients tractats amb AAS	1 (3%)	2 (8%)	0 (0,0%)	1 (33%)	0.21
EPP (%)	70,5 ± 11,9	72,6 ± 13,2	64,6 ± 11,3	58,5 ± 19,6	0.22
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,3 ± 4,44	28,2 ± 2,26	30,0 ± 3,57	30,5 ± 5,20	0.56
Perímetre de la cintura (cm)	100,5 ± 11,0	99,4 ± 7,62	106,7 ± 9,05	98,0 ± 3,20	0.39
Proporció de greix per impedància (%)	31,7 ± 7,16	30,4 ± 7,64	31,4 ± 10,22	38,9 ± 16,2	0.57
Glucosa (mg/dL)	82,0 ± 10,6	80,0 ± 13,6	87,8 ± 17,7	185,0 ± 24,0	< 0,01
Insulina (mU/mL)	5,58 ± 1,95	6,53 ± 2,74	4,67 ± 2,03	10,7 ± 0,47	< 0,01
HOMA	1,08 ± 0,32	1,60 ± 1,25	1,15 ± 0,01	4,56 ± 1,84	< 0,01
TA sistòlica (mmHg)	116,8 ± 15,7	128,6 ± 18,5	124,0 ± 13,3	126,0 ± 24,0	0.13
TA diastòlica (mmHg)	69,9 ± 9,47	79,6 ± 9,33	78,0 ± 9,78	81,3 ± 6,03	< 0,01
HO-1 (ng/mL)	6,90 ± 3,34	6,32 ± 1,30	6,13 ± 0,64	6,39 ± 0,71	0.81
TNF-α (pg/mL)	2,51 ± 1,57	1,71 ± 0,80	2,02 ± 1,01	2,42 ± 0,57	0.20
IL-6 (pg/mL)	0,38 ± 0,35	0,48 ± 0,92	0,30 ± 0,17	0,36 ± 0,27	0.90
IL1-β (pg/mL)	0,60 ± 0,60	0,40 ± 0,30	0,40 ± 0,42	0,32 ± 0,41	0.42
PCR (mg/dL)	0,18 ± 0,22	0,26 ± 0,33	0,17 ± 0,14	0,10 ± 0,07	0.69
Adiponectina (μg/mL)	27,1 ± 18,2	22,2 ± 12,2	32,5 ± 14,1	21,1 ± 6,34	0.42
Temps total de son (minuts)	376,6 ± 40,7	355,9 ± 47,4	349,8 ± 35,4	306,6 ± 81,0	0.05
Eficiència del son (%)	87,0 ± 7,23	83,3 ± 10,0	79,5 ± 11,2	78,1 ± 5,68	0.12
Índex de microdespertars (episodis/hora)	10,8 ± 6,48	12,9 ± 5,53	19,2 ± 5,50	36,4 ± 1,32	< 0,01
Índex de microdespertars respiratoris (episodis/hora)	1,62 ± 1,54	5,83 ± 3,25	11,6 ± 3,50	31,3 ± 4,59	< 0,01
IAH (episodis/hora)	2,18 ± 1,58	10,1 ± 3,20	20,5 ± 2,83	38,8 ± 9,67	< 0,01
SatO2 mitjana (%)	96,0 ± 1,36	96,0 ± 0,58	95,1 ± 1,98	94,6 ± 0,58	0.17
SatO2 mínima (%)	90,6 ± 3,86	88,0 ± 4,18	86,9 ± 2,91	83,5 ± 0,70	< 0,01
CT90 (%)	0,10 ± 0,28	0,63 ± 0,65	0,91 ± 0,80	2,58 ± 6,29	0.05
IDH3 (episodis/hora)	2,7 ± 3,19	8,12 ± 4,51	18,0 ± 5,10	22,3 ± 9,44	< 0,01
PaO2 (mmHg)	95,4 ± 8,40	95,0 ± 4,53	88,7 ± 11,5	79,3 ± 2,30	0.11
PaCO2 (mmHg)	39,7 ± 3,69	38,6 ± 5,48	41,6 ± 4,68	41,8 ± 2,65	0.64
CVF (L)	3,80 ± 0,70	3,99 ± 1,07	3,07 ± 0,58	2,89 ± 0,70	0.07
CVFpred (%)	98,1 ± 12,4	100,4 ± 12,5	93,0 ± 13,23	92,2 ± 25,6	0.66
VEF1 (L)	3,06 ± 0,58	3,20 ± 0,94	2,61 ± 0,71	2,43 ± 0,70	0.26
VEF1pred (%)	100,2 ± 15,1	103,2 ± 16,7	98,0 ± 24,25	94,0 ± 20,8	0.77
VEF1/CVF (%)	83,7 ± 3,77	81,4 ± 7,18	81,2 ± 9,62	78,3 ± 10,0	0.85

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

Taula 30: Paràmetres avaluats, inclosos la rigidesa arterial, la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS, després de la cirurgia

Variable	NO SAHS	SAHS lleu	SAHS moderada	SAHS greu	p
N	17 (57%)	8 (27%)	4 (13%)	1 (3%)	
Sexe (homes/dones)	1 (6%)/16 (94%)	1 (12%)/7 (88%)	0 (0%)/4 (100%)	0 (0%)/1(100%)	
Edat (anys)	36,7 ± 10,5	44,4 ± 9,04	53,7 ± 2,99	58	< 0,01
HTA	2 (12%)	2 (25)	2 (50%)	1 (100%)	0,34
Patrò Dipper	10 (59%)	5 (62%)	0 (0%)	0 (0%)	0,04
Patrò No Dipper	7 (41%)	2 (25%)	4 (100%)	0 (0%)	0,04
Patrò Riser	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (100%)	0,04
DM2	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (100%)	< 0,001
DLP	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0,11
Fumadors	5 (29%)	6 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	0,07
Ex fumadors	6 (35%)	1 (12%)	1 (25%)	1 (100%)	0,07
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	2 (12%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0,62
Pacients tractats amb estatines	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0,16
Pacients tractats amb metformina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,67
Pacients tractats amb AAS	1 (6%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0,41
EPP (%)	69,7 ± 12,3	66,1 ± 13,9	68,4 ± 11,3	38,9	0,15
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,2 ± 3,76	28,8 ± 1,54	28,7 ± 2,61	35,8	0,23
Perímetre de la cintura (cm)	100,0 ± 10,4	98,5 ± 7,50	106,7 ± 11,6	109,0	0,41
Proporció de greix per impedància (%)	31,7 ± 6,67	32,7 ± 4,13	33,1 ± 9,7	50,3	0,08
Glucosa (mg/dL)	85,6 ± 19,2	83,9 ± 9,34	93,2 ± 17,5	168,0	< 0,001
Insulina (mcU/mL)	4,25 ± 0,96	5,18 ± 1,47	6,50 ± 3,89	11,0	0,06
HOMA	1,08 ± 0,32	1,08 ± 0,13	1,49 ± 1,20	4,56	< 0,001
HO-1 (ng/mL)	5,88 ± 1,24	6,94 ± 3,03	12,8 ± 14,4	7,20	0,22
TNF-α (pg/mL)	2,29 ± 0,64	2,33 ± 0,81	2,81 ± 1,78	2,76	0,83
IL-6 (pg/mL)	0,35 ± 0,33	0,80 ± 1,38	0,35 ± 0,15	0,67	0,56
IL1-β (pg/mL)	0,49 ± 0,48	0,50 ± 0,40	0,36 ± 0,22	0,60	0,76
PCR (mg/dL)	0,15 ± 0,16	0,13 ± 0,13	0,13 ± 0,66	0,15	0,99
Adiponectina (µg/mL)	31,7 ± 19,0	30,8 ± 19,0	40,7 ± 10,6	26,6	0,79
TA mitjana (mmHg)	92,2 ± 7,74	102,1 ± 9,03	93,8 ± 3,46	116,0	< 0,01
TA sistòlica mitjana (mmHg)	104,8 ± 8,71	117,4 ± 9,81	105,6 ± 6,02	137,0	< 0,01
TA diastòlica mitjana (mmHg)	67,0 ± 6,43	71,2 ± 8,22	70,0 ± 2,64	74,0	0,49
IA@75	15,3 ± 13,74	21,7 ± 9,92	28,0 ± 7,39	32,0	0,18
VOP (m/s)	6,80 ± 1,92	7,60 ± 1,23	8,45 ± 0,65	9,70	0,14
IAH (episodis/hora)	2,08 ± 1,55	9,77 ± 2,66	19,9 ± 2,46	50,0	< 0,001
SatO2 mitjana	96,1 ± 1,17	94,7 ± 1,83	95,7 ± 0,96	94,0	0,09
SatO2 mínima	90,1 ± 4,55	87,6 ± 2,67	83,7 ± 2,63	87,0	0,04
CT90	0,11 ± 0,30	2,76 ± 7,49	0,75 ± 0,52	1,30	0,48
IDH3	3,04 ± 3,32	10,4 ± 3,51	17,3 ± 7,20	32,5	< 0,001
PaO2	93,7 ± 9,53	80,9 ± 15,8	96,2 ± 2,11	79,3	0,10
PaCO2	40,0 ± 3,75	36,9 ± 3,78	41,3 ± 3,36	41,8	0,32
CVF (L)	3,79 ± 0,73	3,37 ± 0,61	3,32 ± 0,87	2,46	0,23
CVFpred (%)	100,2 ± 8,54	92,0 ± 14,7	26,9 ± 15,6	78,0	0,12
VEF1 (L)	3,05 ± 0,60	2,62 ± 0,70	2,84 ± 0,39	1,64	0,12
VEF1pred (%)	103,0 ± 12,8	101,7 ± 12,2	91,8 ± 24,3	70,0	0,16
VEF1/CVF (%)	80,5 ± 6,32	81,2 ± 12,3	79,7 ± 12,7	67,0	0,48

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.

### 3. Pacients tractats amb CPAP

#### 3.1. Caracterització del tractament amb CPAP durant l'estudi

En el moment de la inclusió a l'estudi 23 dels 89 pacients avaluats havien iniciat el tractament amb CPAP. Estaven tractats un 2% dels pacients amb SAHS lleu, un 11% dels pacients amb SAHS moderada i un 39% dels pacients amb SAHS greu. Dels 23 pacients que portaven CPAP, 11 (48%) van aturar-la, per iniciativa pròpia, durant el primer any després de la intervenció quirúrgica, i 12 la van mantenir durant tot el període de seguiment. Aquells que van aturar el tractament amb CPAP feia menys d'un any que el portaven, mentre que els 12 pacients que el van mantenir feia uns  $50,9 \pm 47,5$  mesos (0,50 - 173) que l'havien iniciat. Tots van presentar bones dades de compliment.

A la taula 31 es recullen les característiques del tractament amb CPAP pels dos grups de pacients.

Taula 31: Caracterització del tractament amb CPAP durant l'estudi

GRUP	Gravetat de la SAHS	Inici CPAP (mesos)	Aturada CPAP (mesos)	Compliment CPAP (hores/nit)
n12	2 lleus 1 moderat 9 greus	$50,9 \pm 47,5$ (0,50 - 173) abans inclusió	NO l'aturen	0 m: $6,05 \pm 1,58$ (3 - 8,7) 12 m: $6,34 \pm 1,24$ (4,6 - 8,70)
n11	1 moderat 10 greus	$3,9 \pm 2,0$ (2,20 - 7) abans inclusió	$5,70$ (1-9) després IQ	0 m: $3,9 \pm 2,0$ (2,20 - 7) 12 m: -

IQ: intervenció quirúrgica; m: mesos.

#### 3.2. Abans del tractament quirúrgic

La taula 32 recull les característiques dels 23 pacients tractats amb CPAP abans de la intervenció quirúrgica, 10 (44%) homes i 13 (56%) dones, de  $49,13 \pm 8,56$  anys. Dos (9%) tenien SAHS lleu, 2 (9%) SAHS moderada i 19 (82%) SAHS greu. En aquest grup de pacients es van realitzar dues anàlisis. En primer lloc es van avaluar les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau en funció del temps de tractament amb CPAP. Posteriorment es van comparar els paràmetres avaluats entre el subgrup de pacients amb SAHS greu tractat amb CPAP i el subgrup de SAHS greu no tractat amb CPAP.

Taula 32: Característiques dels 23 pacients tractats amb CPAP abans de la intervenció quirúrgica

SAHS lleu/moderada/greu	2 (9%)/ 2 (9%)/ 19 (82%)
Compliment CPAP (hores/nit)	5,10 ± 2,06
Temps de tractament (mesos)	43,8 ± 50,3 (0,50-173)
HTA	14 (60,9%)
DM2	13 (56,5%)
DLP	10 (43,5%)
Fumadors	7 (30,4%)
Ex fumadors	7 (30,4%)
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	12 (52,2%)
Pacients tractats amb estatines	11 (47,8%)
Pacients tractats amb metformina	10 (43,5%)
Pacients tractats amb AAS	2 (8,70%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	45,0 ± 5,43
Perímetre de la cintura (cm)	132,3 ± 14,16
Proporció de greix per impedància (%)	45,2 ± 7,10
Glucosa (mg/dL)	134,4 ± 52,4
Insulina (mcU/mL)	21,6 ± 9,8
HOMA	7,21 ± 1,93
TA sistòlica (mmHg)	143,9 ± 14,3
TA diastòlica (mmHg)	80,5 ± 10,3
HO-1 (ng/mL)	6,76 ± 3,59
TNF-α (pg/mL)	2,43 ± 1,03
IL-6 (pg/mL)	0,54 ± 0,38
IL1-β (pg/mL)	0,64 ± 0,60
PCR (mg/dL)	1,05 ± 0,90
Adiponectina (µg/mL)	8,56 ± 5,24
Temps total de son (minuts)	337,6 ± 41,9
Eficiència del son (%)	78,3 ± 8,66
Índex de microdespertars (episodis/hora)	25,4 ± 14,5
Índex de microdespertars respiratoris	18,3 ± 12,5
IAH (episodis/hora)	62,1 ± 33,1
SatO2 mitjana (%)	92,0 ± 3,17
SatO2 mínima (%)	74,8 ± 11,9
CT90 (%)	17,5 ± 22,0
IDH3 (episodis/hora)	60,6 ± 29,0
PaO2 (mmHg)	82,5 ± 8,77
PaCO2 (mmHg)	41,0 ± 3,16
CVF (L)	89,2 ± 11,5
CVFpred (%)	2,80 ± 0,79
VEF1 (L)	95,5 ± 14,5
VEF1pred (%)	81,9 ± 5,66

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives.

### 3.2.1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau en funció del temps de tractament amb CPAP

Per avaluar la possible influència de la durada del tractament amb CPAP sobre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau, vam classificar els pacients en dos grups, segons si havien fet més o menys de 3 anys de tractament amb CPAP. Aquest criteri, al mateix temps, ens va permetre obtenir dues mostres de pacients de mida homogènia. Entre els dos grups no es van objectivar diferències significatives en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 ni en la inflamació de baix grau. No obstant es va observar una relació lineal entre la concentració plasmàtica d'HO-1 i el temps de tractament amb CPAP (Taules 33 i 34).

Taula 33: Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau en funció del temps de tractament amb CPAP

	CPAP ≤ 3 anys	CPAP > 3 anys	p
N	12	11	
HO-1 (ng/mL)	7,88 ± 4,77	5,58 ± 0,42	0,15
TNF-α (pg/mL)	2,51 ± 0,91	2,32 ± 1,25	0,69
IL-6 (pg/mL)	0,62 ± 0,39	0,41 ± 0,36	0,21
IL1-β (pg/mL)	0,78 ± 0,66	0,45 ± 0,52	0,21
PCR (mg/dL)	1,26 ± 1,13	0,87 ± 0,59	0,37
Adiponectina (μg/mL)	8,57 ± 5,07	8,99 ± 5,76	0,86

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

Taula 34: Associació lineal entre la concentració d'HO-1 i el temps de tractament amb CPAP

	Durada del tractament amb CPAP			p
	< 1 any (n6)	≥ 1 a ≤ 3 anys (n6)	> 3 anys (n10)	
HO-1 (ng/mL)	9,41 ± 6,50	6,42 ± 1,70	5,60 ± 0,42	0,05

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE. Es va considerar significativa  $p \leq 0,05$ .

### 3.2.2. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en els pacients SAHS greu tractats amb CPAP vs els no tractats

La taula 35 recull les característiques dels 19 pacients amb SAHS greu tractats amb CPAP i dels 30 no tractats. La única variable que va ser diferent entre els dos grups va ser la proporció de diabetis, que va ser major en els pacients tractats. La concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la resistència a la insulina no van diferir entre els dos grups de pacients avaluats (taula 35).

Taula 35: Paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en els pacients amb SAHS greu tractats amb CPAP vs pacients amb SAHS greu no tractats amb CPAP

Variable	NO CPAP	CPAP	p
N	30	19	
Sexe (homes/dones)	8 (27%)/ 22 (73%)	9 (47%)/10 (52%)	0,12
Edat (anys)	44,5 ± 11,0	48,2 ± 9,45	0,11
Compliment CPAP (hores/nit)	-	4,90 ± 2,30	
Temps de tractament CPAP (mesos)	-	32,5 ± 27,6 (0,50- 164,4)	
HTA	20 (67%)	12 (63%)	0,27
DM2	8 (27%)	11 (58%)	0,08
DLP	14 (47%)	10 (53%)	0,68
Fumadors	8 (27%)	7 (37%)	0,49
Ex fumadors	6 (20,0%)	7 (37%)	0,49
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	14 (46,7%)	10 (53%)	0,92
Pacients tractats amb estatines	9 (30,0%)	9 (47%)	0,54
Pacients tractats amb metformina	8 (27%)	3 (16%)	0,11
Pacients tractats amb AAS	2 (6,70%)	2 (11%)	0,82
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	46,4 ± 6,18	46,1 ± 5,32	0,52
Perímetre de la cintura (cm)	137,1 ± 12,9	136,6 ± 15,2	0,91
Proporció de greix per impedància (%)	49,6 ± 7,13	45,8 ± 7,38	0,31
Glucosa (mg/dL)	115,4 ± 51,2	127,3 ± 47,9	0,30
Insulina (mU/mL)	16,8 ± 8,44	20,1 ± 7,78	0,70
HOMA	3,66 ± 1,85	6,38 ± 3,47	0,11
TA sistòlica (mmHg)	140,2 ± 15,6	143,4 ± 16,5	0,48
TA diastòlica (mmHg)	80,9 ± 10,2	79,1 ± 9,96	0,52
HO-1 (ng/mL)	7,64 ± 3,78	6,80 ± 3,80	0,87
TNF-α (pg/mL)	2,33 ± 1,04	2,42 ± 1,07	0,84
IL-6 (pg/mL)	0,71 ± 0,91	0,56 ± 0,39	0,28
IL1-β (pg/mL)	0,63 ± 0,60	0,63 ± 0,50	0,69
PCR (mg/dL)	1,05 ± 0,73	1,22 ± 1,05	0,69
Adiponectina (µg/mL)	13,3 ± 10,5	9,47 ± 7,93	0,31
Temps total de son (minuts)	318,7 ± 58,7	322,9 ± 44,8	0,82
Eficiència del son (%)	74,8 ± 13,9	75,6 ± 9,29	0,84
Índex de microdespertars (episodis/hora)	33,9 ± 22,5	24,7 ± 15,7	0,17
Índex de microdespertars respiratoris (episodis/hora)	28,0 ± 23,7	18,3 ± 13,1	0,16
IAH (episodis/hora)	56,7 ± 22,5	70,6 ± 26,7	0,25
SatO2 mitjana (%)	92,3 ± 2,63	91,6 ± 3,08	0,42
SatO2 mínima (%)	75,1 ± 9,65	72,7 ± 11,4	0,41
CT90 (%)	16,3 ± 19,7	19,7 ± 22,0	0,75
IDH3 (episodis/hora)	54,7 ± 23,6	68,4 ± 23,1	0,19
PaO2 (mmHg)	84,0 ± 9,05	81,8 ± 8,64	0,44
PaCO2 (mmHg)	39,9 ± 2,90	41,0 ± 3,25	0,26
CVF (L)	3,19 ± 0,93	3,38 ± 1,10	0,50
CVFpred (%)	83,9 ± 13,7	87,6 ± 11,7	0,33
VEF1 (L)	2,61 ± 0,70	2,73 ± 0,82	0,52
VEF1pred (%)	88,3 ± 15,5	92,7 ± 14,3	0,31
VEF1/CVF (%)	82,2 ± 6,80	81,8 ± 6,79	0,80

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.

### 3.3. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau

Es va avaluar l'impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau en els 12 pacients que van fer tractament amb CPAP durant tot el període de seguiment, 6 (50%) dones i 6 (50%) homes, de 46,92 ± 9,60 anys. Dos tenien SAHS lleu, un SAHS

moderat i 9 SAHS greu. Als 12 mesos de la intervenció, la inflamació de baix grau va millorar, observant-se un increment de les xifres d'adiponectina i un decrement de les de PCR, mentre que la concentració plasmàtica d'HO-1 no es va modificar. La millora de la inflamació no es va relacionar amb cap dels paràmetres estudiats. Els paràmetres antropomètrics, de resistència a la insulina i respiratoris també van millorar. El nombre de pacients hipertensos, dislipidèmics i diabètics va disminuir, i consegüentment la proporció d'individus tractats amb IECAS, ARA2, estatines i metformina també es va reduir (taula 36).



Taula 36: Impacte de la cirurgia bariàtrica en els paràmetres avaluats, inclosos la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau, en els pacients tractats amb CPAP durant tot el període d'estudi

Variable	0 mesos	12 mesos	p
Compliment CPAP (hores)	6,05 ± 1,58 (3-8,70)	6,34 ± 1,24 (4,60-8,70)	0,34
Temps de tractament (mesos)	3,84 ± 1,99 (2,20-7)	4,34 ± 1,15 (14,20-19)	0,45
HTA	7 (58%)	4 (33%)	0,25
DM2	7 (58%)	2 (16%)	0,06
DLP	7 (58%)	4 (33%)	0,25
Fumadors	4 (33%)	4 (33%)	1,00
Ex fumadors	3 (25%)	3 (25%)	1,00
Pacients tractats amb IECAS i/o ARA2	6 (50%)	3 (25%)	0,38
Pacients tractats amb estatines	7 (58%)	5 (42%)	0,50
Pacients tractats amb metformina	6 (50%)	1 (8%)	0,03
Pacients tractats amb AAS	1 (8%)	2 (17%)	0,34
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	45,8 ± 6,62	31,5 ± 5,44	< 0,01
Perímetre de la cintura (cm)	126,3 ± 4,97	102,5 ± 9,20	< 0,001
Proporció de greix per impedància (%)	44,3 ± 8,56	28,4 ± 13,3	< 0,01
Glucosa (mg/dL)	141,3 ± 57,2	93,6 ± 17,1	< 0,01
Insulinemia (mcU/mL)	23,4 ± 12,8	6,42 ± 2,51	< 0,01
HOMA	7,54 ± 3,73	1,48 ± 0,63	< 0,01
TA sistòlica (mmHg)	148,6 ± 13,0	125,5 ± 14,2	< 0,01
TA diastòlica (mmHg)	78,0 ± 11,1	73,2 ± 10,6	0,09
HO-1 (ng/mL)	6,51 ± 1,68	6,17 ± 1,12	0,27
TNF-α (pg/mL)	2,64 ± 1,20	2,23 ± 0,92	0,10
IL-6 (pg/mL)	0,58 ± 0,36	0,50 ± 0,40	0,50
IL1-β (pg/mL)	0,72 ± 0,75	0,53 ± 0,55	0,18
PCR (mg/dL)	1,04 ± 0,94	0,29 ± 0,31	0,03
Adiponectina (µg/mL)	7,74 ± 3,37	17,4 ± 8,26	< 0,01
Temps total de son (minuts)	328,1 ± 52,8	361,6 ± 44,9	0,22
Eficiència de la son (%)	76,2 ± 9,75	87,9 ± 5,27	0,02
Índex de microdespertars (episodis/hora)	24,7 ± 8,21	18,0 ± 9,70	0,21
Índex de microdespertars respiratoris	19,3 ± 6,08	9,07 ± 6,31	0,03
IAH (episodis/hora)	56,3 ± 38,8	12,8 ± 7,97	< 0,01
SatO2 mitjana (%)	92,3 ± 2,84	94,8 ± 1,47	< 0,01
SatO2 mínima (%)	76,6 ± 10,8	86,8 ± 4,29	< 0,01
CT90 (%)	17,9 ± 21,8	3,72 ± 8,51	0,04
IDH3 (episodis/hora)	54,0 ± 34,3	11,7 ± 6,74	< 0,01
PaO2 (mmHg)	84,2 ± 7,58	98,2 ± 9,15	< 0,01
PaCO2 (mmHg)	40,2 ± 3,56	38,8 ± 4,47	0,43
CVF (L)	3,56 ± 1,43	3,83 ± 1,56	0,02
CVFpred (%)	87,0 ± 13,7	94,7 ± 14,0	0,07
VEF1 (L)	2,83 ± 1,05	3,17 ± 1,38	0,09
VEF1pred (%)	89,9 ± 15,8	99,9 ± 18,3	< 0,01
VEF1/CVF (%)	80,8 ± 7,74	82,0 ± 3,64	0,63

Els resultats s'expressen amb mitjanes ± DE per a les variables quantitatives i com a percentatges per a les variables qualitatives. Es va considerar significativa p ≤ 0,05.

## **DISCUSSIÓ**



## DISCUSSIÓ

L'objectiu principal d'aquesta tesi era avaluar, en pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, l'impacte de la gravetat del trastorn respiratori del son sobre la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial, i com aquestes es veien influenciades per l'efecte de la cirurgia bariàtrica. Així mateix, vam valorar l'impacte de la cirurgia bariàtrica en el trastorn respiratori del son i en la funció pulmonar.

En síntesi, els nostres resultats mostren que:

- Abans del tractament quirúrgic, no hi ha diferències en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 entre els diferents grups de gravetat de la SAHS, mentre que la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial són majors a major gravetat del trastorn respiratori del son. La inflamació de baix grau es relaciona directament amb la hipoxèmia. La rigidesa arterial s'associa positivament amb l'edat, la resistència a la insulina, els índexs de gravetat de la SAHS i les xifres de tensió arterial, i negativament amb la funció pulmonar. Ara bé, són l'edat i el tractament hipotensor els paràmetres que predominantment expliquen les diferències observades en la rigidesa arterial, entre els grups de gravetat de la SAHS.

- L'efecte de la cirurgia bariàtrica en els paràmetres avaluats és molt favorable. Un any després del tractament, les concentracions plasmàtiques d'HO-1, la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial es redueixen. L'impacte de la cirurgia en l'HO-1 i en la inflamació de baix grau és major en el grup amb SAHS greu, mentre que el benefici sobre la rigidesa arterial és major en els pacients amb SAHS moderada. El descens de l'HO-1 es relaciona positivament amb la disminució de la resistència a la insulina i, en el grup amb SAHS greu, amb el descens de les concentracions plasmàtiques de PCR. Després del tractament quirúrgic, la millora en la inflamació de baix grau s'associa amb la millora dels paràmetres antropomètrics i de la hipoxèmia. La reducció en la rigidesa arterial es relaciona positivament amb l'excés de pes perdut, la millora de la concentració de lípids i de la inflamació. Les variables que prediuen la resposta de la rigidesa arterial a la cirurgia bariàtrica són l'IAH i el percentatge de greix, de manera que la seva reducció és major en aquells pacients amb menor gravetat de la SAHS i major proporció de greix.

- L'efecte de la cirurgia bariàtrica en la SAHS també és molt positiu. El tractament quirúrgic millora significativament la gravetat del trastorn respiratori del son en la majoria de pacients i el cura en un 47% dels casos, essent la taxa de curació major a menor gravetat de la SAHS. Així mateix, en els pacients amb SAHS greu, la millora dels índexs de gravetat del trastorn respiratori del son, després de la cirurgia bariàtrica, es relaciona amb la millora dels paràmetres antropomètrics. La cirurgia bariàtrica també millora significativament la funció pulmonar.

Com a objectiu secundari, vam avaluar la concentració plasmàtica d'HO-1 i la inflamació de baix grau en els pacients tractats amb CPAP, i en funció del temps d'adherència al tractament. Els nostres resultats mostren una associació inversa entre la durada del tractament i les concentracions plasmàtiques d'HO-1, però no objectiven diferències en aquestes, ni en la inflamació de baix grau, entre els pacients tractats amb CPAP i els no tractats.

## **1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS**

Donat que la gravetat de la SAHS s'associa a major hipoxèmia i fragmentació del son, i que aquestes incrementen la inflamació i l'activitat simpàtica associades a l'obesitat <sup>(89-91)</sup>, era d'esperar que els índexs de gravetat de la SAHS s'associessin a una major inflamació de baix grau. En aquest sentit, els resultats mostren que els pacients amb SAHS moderada presenten majors concentracions plasmàtiques de TNF- $\alpha$  que els pacients amb SAHS lleu i greu. Al mateix temps les concentracions plasmàtiques d'IL-6 es correlacionen positivament amb l'índex d'oxigenació (CT-90) i les d'adiponectina negativament amb l'índex de microdespertars.

És difícil explicar el comportament de les concentracions de TNF- $\alpha$  entre els grups de gravetat de la SAHS. És lògic que siguin superiors en el grup amb SAHS moderada respecte al SAHS lleu, però no era esperable que ho fossin respecte al SAHS greu. Per això es van realitzar múltiples models explicatius, que incloïen diferents paràmetres estudiats (antropomètrics, metabòlics, resistència a la insulina, HO-1, índex IAH) però no es va trobar cap variable que ho expliqués. Tampoc es va associar a la presència d'HTA, DM2 o DLP, al consum de tabac i/o al tractament amb IECAS/ARA2, estatines, metformina i/o aspirina. No obstant, la proporció de pacients tractats amb IECAS, ARA2 i estatines va ser major en els pacients amb SAHS greu, i aquest fet creiem que podria haver influït les nostres troballes. En aquest sentit, s'ha evidenciat que el tractament amb IECAS i ARA2 o estatines s'associa a una reducció de les citoquines <sup>(377-379)</sup>. A més, la simvastatina i l'atorvastatina poden inhibir la producció de TNF- $\alpha$  en macròfags per inducció de l'HO-1 <sup>(380, 381)</sup>. No hi ha estudis que hagin avaluat en pacients amb obesitat mòrbida i SAHS l'efecte del tractament combinat amb IECAS, ARA2 i estatines en la inflamació. Ara bé, podríem hipotetitzar que en els pacients amb SAHS greu, les concentracions plasmàtiques de TNF- $\alpha$  són menors degut a que en aquest grup la proporció de pacients tractats amb IECAS, ARA2 i/o estatines és major. Per altra banda, no coneixem fins a quin punt aquest fet ha pogut modificar també els resultats esperats en les concentracions plasmàtiques d'IL-6, IL-1 $\beta$ , PCR o adiponectina. La relació directa entre les concentracions plasmàtiques d'IL-6 i el CT-90 i la relació negativa entre les d'adiponectina i l'índex de microdespertars suggereixen que, en els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, la gravetat del trastorn respiratori té repercussions a nivell inflamatori i metabòlic. Fins on coneixem, cap treball

no ha descrit prèviament l'associació entre l'adiponectina i els índex de microdespertars. La fragmentació del son, via hiperactivitat simpàtica, s'ha associat a increment de la resistència a la insulina <sup>(103-106)</sup>, de les concentracions plasmàtiques de lípids i de les xifres de tensió arterial <sup>(382)</sup>, condicions que s'associen a disminució de les concentracions d'adiponectina. La relació que hem objectivat entre l'índex de microdespertars i l'adiponectina podria ser reflex de les repercussions metabòliques del trastorn respiratori i del possible paper que hi juga la inflamació de baix grau. Altres estudis en obesos han descrit una associació entre la gravetat de la SAHS, la hipoxèmia i la inflamació. Arnardottir et al van avaluar les concentracions plasmàtiques d'IL-6 i de PCR en 454 pacients amb SAHS, 296 amb obesitat. Tan sols en els pacients obesos van evidenciar un increment de la IL-6 i una relació entre la hipoxèmia i les concentracions d'IL-6 i PCR. L'augment en la inflamació es va associar amb la gravetat de la SAHS, i la magnitud d'aquesta associació va ser major a major perímetre de cintura, volum de greix visceral i IMC <sup>(262)</sup>. Carneiro G et al, van objectivar que els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS mostraven menor concentració plasmàtica d'adiponectina que els controls aparellats per IMC <sup>(254)</sup>. Així, els nostres resultats i els dels estudis prèviament mencionats recolzen que, en els pacients amb obesitat mòrbida, la SAHS agreuja la inflamació associada a l'obesitat, i que la interacció entre les dues patologies s'incrementa amb la seva gravetat. Aquest fet probablement s'explica perquè la repercussió dels episodis d'hipoxèmia és major a major nombre d'episodis i a major quantitat de teixit adipós en expansió sotmès a la hipòxia. No obstant, els resultats d'altres treballs realitzats en pacients amb obesitat mòrbida no són concordants. Salord et al no van objectivar diferències en els paràmetres inflamatoris, ni cap relació entre aquests i els índexs de gravetat de la SAHS, entre individus amb obesitat mòrbida, SAHS i síndrome metabòlica; obesitat mòrbida i síndrome metabòlica; i obesitat mòrbida sense SAHS ni síndrome metabòlica <sup>(130)</sup>. Cal destacar que la mostra de pacients avaluada era petita i que, malgrat l'ús de fàrmacs entre els tres grups no era significativament diferent, els pacients amb síndrome metabòlica i SAHS eren els més tractats amb IECAS, ARA2 i estatines. Així mateix, Arismendi et al també van avaluar la inflamació de baix grau en individus obesos mòrbids amb i sense SAHS, sense evidenciar diferències entre els grups, però sense considerar el possible impacte del trastorn respiratori del son, del tractament mèdic o de les comorbiditats associades a l'obesitat <sup>(202)</sup>. En base a l'evidència disponible calen més treballs que avaluin l'impacte del trastorn respiratori del son en la inflamació en els pacients amb obesitat mòrbida, intentant controlar els possibles factors de confusió, com seria el tractament farmacològic.

Abans de la cirurgia, no hem evidenciat diferències en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 en funció de la gravetat de la SAHS ni tampoc cap relació d'aquestes amb la inflamació de baix grau ni els índexs de gravetat del trastorn respiratori del son. S'ha descrit que aquest enzim, que s'indueix en condicions d'hipoxèmia, té propietats antiinflamatòries i antioxidants i que el seu mRNA en sang

total està incrementat en els pacients amb SAHS <sup>(367)</sup>. En base a aquestes premisses era d'esperar que les concentracions plasmàtiques d'HO-1 fossin majors en els pacients amb SAHS greu però els nostres resultats no han confirmat la nostra hipòtesi. Diversos motius podrien explicar aquest fet. Una possibilitat és que l'obesitat emmascarés l'impacte de la SAHS en l'HO-1, o fins i tot que la SAHS no exercís cap efecte en el sistema enzimàtic. Aquesta darrera suposició està recolzada pel fet que Kobayashi et al <sup>(383)</sup> no objectivessin diferències en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 entre controls sans i pacients amb SAHS. Per altra banda, un altre factor que podria explicar les nostres troballes seria que la determinació de les concentracions plasmàtiques d'HO-1 no fos un bon mètode per a reflectir l'activitat real de l'enzim en els pacients amb SAHS. Així mateix, no podem descartar que la major proporció de pacients sota tractament farmacològic en el grup SAHS greu hagi pogut influir els nostres resultats. En aquest sentit, no hi ha estudis que hagin avaluat l'efecte de les estatines, dels ARA2 o dels IECAS en les concentracions d'HO-1, però sí que s'ha descrit que la simvastatina i l'atorvastatina indueixen l'enzim en macròfags <sup>(381)</sup>.

La relació directa observada entre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i l'HOMA és consistent amb l'evidència disponible. La mateixa associació ha estat descrita en pacients amb diabetis tipus 2 de recent diagnòstic <sup>(384)</sup>. Al mateix temps, s'ha objectivat que l'expressió de mRNA d'HO-1 en el teixit adipós visceral és major en obesos mòrbids amb HOMA > 5 que en obesos mòrbids amb HOMA < 2 <sup>(366)</sup>. Així, el vincle entre l'HO-1 i la resistència a la insulina sembla clar, no obstant, la seva interpretació és complicada, donades les divergències dels resultats dels estudis d'intervenció en animals. Diferents treballs en models d'obesitat animal han descrit que la inducció de l'activitat d'HO-1 s'associa a una millora de la hiperglicèmia i de la resistència a la insulina <sup>(351-354, 363)</sup>. No obstant, un estudi més recent ha mostrat que la supressió del gen de l'HO-1 en hepatòcits de rates obeses, amb alteració del metabolisme dels hidrats de carboni, normalitza les concentracions de glucosa i la resistència a la insulina, mentre que la seva sobreexpressió les empitjora <sup>(366)</sup>. La nostra hipòtesi està generada en base al paper protector que tradicionalment s'ha atribuït al sistema enzimàtic, i segons el qual, podríem dir que la relació entre l'HO-1 i l'HOMA s'explica perquè l'enzim té un paper insulinsensibilitzador. Ara bé, la nova evidència disponible li atribueix l'efecte contrari. Són necessaris més estudis en humans per tal d'aclarir el paper de l'HO1 en la resistència a la insulina.

Estudis previs han objectivat que els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, respecte als pacients amb obesitat mòrbida sense SAHS, tenen una major prevalença de síndrome metabòlica, independentment de l'edat, el sexe, l'IMC i el tabaquisme <sup>(119, 120)</sup>. Així, la presència del trastorn respiratori del son s'ha associat a un increment de les xifres de tensió arterial, de l'HbA1C, de les concentracions plasmàtiques de glucosa basal, insulina i triglicèrids, i a un decrement de les d'HDL, essent major l'impacte de la SAHS a major gravetat <sup>(122, 130)</sup>. En concordança a aquests fets, en la

nostra mostra de pacients, les xifres de tensió arterial i la proporció de dislipèmia van ser majors en els SAHS greu. No obstant, la proporció de pacients amb DM2, les concentracions plasmàtiques de glucosa, insulina i lípids i l'índex HOMA van ser similars entre els grups de gravetat de la SAHS. Salord et al tampoc van objectivar diferències en l'HOMA, les concentracions plasmàtiques d'insulina i les de c-LDL, entre obesos mòrbids amb SAHS i síndrome metabòlica i controls aparellats per IMC <sup>(130)</sup>. Ara bé, tal i com ja hem comentat, tot i que els diferents grups avaluats no presentaven diferències en el tractament de la diabetis, tant el grup amb SAHS i síndrome metabòlica, en el treball de Salord et al, com el grup amb SAHS greu, en el nostre estudi, eren els més tractats amb estatines, ARA2 i IECAS. Evidentment el tractament amb estatines pot haver emmascarat les possibles diferències en els nivells de lípids entre els grups, i el tractament amb IECAS i ARA2 pot haver modificat la resistència a la insulina <sup>(385)</sup>.

En consistència amb l'evidència disponible, els pacients amb SAHS moderada i greu van presentar majors xifres de TA. És conegut que existeix una relació directa entre la gravetat del trastorn respiratori del son i la probabilitat d'HTA, essent la SAHS un factor de risc independent pel seu desenvolupament <sup>(100, 101)</sup>. Aquest fet està recolzat per la relació positiva objectivada entre l'IAH i la TA en la nostra mostra de pacients.

Per últim, està ben establert que l'edat és un factor de risc per a la SAHS i la seva gravetat <sup>(56)</sup>. En consistència a aquest fet, els nostres resultats mostren que els pacients amb SAHS moderada i greu tenen més edat que els pacients amb SAHS lleu.

## **2. Rigidesa arterial en funció de la gravetat de la SAHS**

En concordança amb la nostra hipòtesi, hem objectivat que els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS greu tenen major rigidesa arterial, representada per la VOP i l'IA@75, que els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS lleu. Fins on coneixem, només un treball ha avaluat la rigidesa arterial en pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, objectivant que està incrementada en aquesta població i que el seu augment es relaciona amb la gravetat del trastorn respiratori del son <sup>(321)</sup>. Aquests fets ja havien estat descrits per estudis realitzats en pacients amb SAHS sense obesitat mòrbida <sup>(308-314, 318-320, 386)</sup>. En el nostre treball, la VOP es va relacionar amb l'IAH, la TA mitjana i l'HOMA, i tant la VOP com l'IA@75 es van associar amb l'edat. No obstant, les diferències en l'IA@75, entre els grups de gravetat de la SAHS, es van explicar predominantment per l'edat, i les diferències en la VOP, pel tractament amb hipotensors (ARA2 i/o IECAS). Donat que està ben establert que la rigidesa arterial s'incrementa amb l'envelliment <sup>(293)</sup>, i que els pacients amb SAHS greu són majors que els pacients amb SAHS lleu, creiem que l'edat ha jugat un paper en les diferències observades en l'IA@75. Per altra banda, donat que el tractament amb IECAS i/o ARA2 redueix la rigidesa arterial <sup>(387, 388)</sup> sembla contradictori que els pacients tractats amb aquests fàrmacs presentessin major VOP. No obstant,



creiem que aquest fet s'explica perquè el tractament amb IECAS i/o ARA2 identifica al grup de pacients amb més edat i major xifres de TA, que és en definitiva el grup amb SAHS greu. A més, aquest grup també és el que conté més percentatge de pacients amb diabetis i dislipèmia, amb el seu corresponent tractament farmacològic. L'edat, la HTA, la dislipèmia i la diabetis són condicions que han estat vinculades a un increment de la rigidesa arterial <sup>(287, 293, 389)</sup>. Per tant, tot i que el grup amb SAHS greu és el més tractat amb fàrmacs que redueixen la rigidesa arterial, l'impacte dels factors pro rigidesa en aquesta població supera el benefici del tractament. En consistència amb els nostres resultats, altres estudis han evidenciat relacions entre l'IAH i la rigidesa arterial <sup>(321)</sup>, en pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, i entre la resistència a la insulina i la rigidesa arterial, en pacients amb obesitat <sup>(390)</sup>. Per altra banda, en la nostra mostra de pacients, hem observat una associació negativa entre la funció pulmonar i la rigidesa arterial. Aquesta associació també ha estat descrita prèviament, però la seva causa és desconeguda <sup>(391-393)</sup>. Alguns autors han suggerit que l'envelliment, i la conseqüent pèrdua d'elasticitat tissular, són el vincle entre la reducció de la funció pulmonar i la rigidesa arterial <sup>(392)</sup>. D'altres han objectivat que la inflamació de baix grau no intervé en aquesta relació <sup>(391)</sup>. Aquest últim fet seria coherent amb les nostres troballes, que tampoc han evidenciat cap associació entre el VEF1, la CVF, la VOP i/o l'IA@75 i els paràmetres inflamatoris. Per tant, en contra de la nostra hipòtesi, abans del tractament quirúrgic, no hem objectivat cap relació entre la rigidesa arterial i la inflamació de baix grau. L'únic estudi que prèviament havia valorat aquests dos paràmetres en obesos mòrbids va evidenciar una correlació entre la VOP i les concentracions de leptina <sup>(295)</sup>. Els treballs que han avaluat la relació entre la inflamació de baix grau i la rigidesa arterial, en individus amb menor grau d'obesitat, també han mostrat resultats contradictoris. Alguns han objectivat relacions entre la VOP i les concentracions plasmàtiques de resistina <sup>(394)</sup>, IL-6, TNF- $\alpha$  i PCR <sup>(280)</sup>, però d'altres, coincidint amb els nostres resultats, no han confirmat aquestes troballes <sup>(395)</sup>. Tampoc no s'ha evidenciat cap relació entre la VOP i les concentracions plasmàtiques d'adiponectina <sup>(393)</sup>. Malgrat que els estudis poblacionals han descrit una associació entre la inflamació i la rigidesa arterial <sup>(396)</sup>, l'evidència disponible no permet confirmar aquesta relació en els pacients amb obesitat. Diferents factors podrien explicar les divergències dels resultats dels estudis que avaluen la rigidesa arterial en pacients obesos, com per exemple l'existència de diferències metodològiques i la dificultat per controlar totes les variables que influencien la inflamació en l'obesitat. Per altra banda, podria ser que l'efecte en la rigidesa arterial de les diferents citoquines i adipoquines no fos equivalent, i que la leptina i la resistina exercissin major influència en la rigidesa arterial que altres citoquines. Així mateix, podria ser que la mesura de les concentracions plasmàtiques dels paràmetres inflamatoris no fos un bon mètode per valorar la repercussió de la inflamació en la rigidesa del vas. De totes maneres, els estudis en obesos són escassos, i el present treball és el primer que avalua, en obesos mòrbids, la rigidesa

arterial i les concentracions plasmàtiques d'adiponectina, TNF- $\alpha$ , PCR, IL-6 o IL-1 $\beta$ , per això creiem que no es pot extreure cap conclusió de l'evidència disponible i que són necessaris més treballs que estudiïn aquests paràmetres.

Tampoc hem objectivat cap relació entre la rigidesa arterial i les concentracions plasmàtiques d'HO-1. Els efectes beneficiosos del sistema enzimàtic en la HTA, l'aterosclerosi, el to vascular i la resposta inflamatòria de la paret vascular <sup>(343)</sup>, suggerien que l'HO-1 podria jugar un paper beneficiós en la rigidesa arterial. Contradictòriament, els nostres resultats no han evidenciat cap relació entre aquestes variables i insinuen que les repercussions positives de l'HO-1 en el sistema vascular no s'expliquen per un efecte positiu de l'enzim sobre la rigidesa arterial. No obstant, no disposem de cap evidència que pugui recolzar o refusar aquesta premissa, donat que aquest és el primer estudi que avalua la relació entre l'HO-1 i la rigidesa arterial, i per tant, és necessari realitzar més treballs que contrastin les nostres troballes.

En la nostra població d'obesos mòrbids amb SAHS no vam detectar diferències significatives en el patró de TA nocturn a la MAPA, però els pacients amb SAHS greu van ser els que numèricament van presentar major proporció de patró *no dipper* i *riser*. És conegut que la prevalença d'ambdós patrons està incrementada en els pacients amb trastorn respiratori del son, a causa de la hiperactivitat simpàtica i els canvis vasculars derivats dels múltiples episodis d'obstrucció de la via aèria superior durant el son <sup>(397)</sup>. És conegut també que els patrons *no dipper* i *riser* s'associen a pitjor pronòstic a nivell cardiovascular <sup>(376)</sup>. Per això, vam voler avaluar si hi havia diferències en l'IAH i la rigidesa arterial entre els pacients amb un patró *no dipper* i *riser* vs un patró nocturn *dipper*. Malgrat que no vam trobar diferències significatives, el valor absolut de l'IAH, la VOP i l'IA@75 va ser major en els pacients sense caiguda de la TA nocturna, fet que suggereix que la prevalença del patró *no dipper* i *riser* s'incrementa amb la gravetat de la SAHS i s'associa a una major rigidesa arterial. Fins a on coneixem, no hi ha cap estudi publicat que prèviament hagi avaluat aquestes variables en obesos mòrbids amb SAHS. No obstant, s'ha descrit una associació entre la VOP i el patró *no dipper* en pacients amb HTA <sup>(398)</sup> i accident vascular cerebral <sup>(399)</sup>. Globalment, aquestes dades suggereixen que la gravetat de la SAHS s'associa a un patró de TA nocturn desfavorable i que aquest podria jugar un paper etiològic en l'increment de la rigidesa arterial que presenten els pacients amb trastorn respiratori del son.

### **3. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la gravetat de la SAHS i en la funció pulmonar**

La cirurgia bariàtrica es va associar a una millora de la SAHS i de la funció pulmonar. En resum, els nostres resultats han mostrat que el tractament quirúrgic de l'obesitat té un impacte molt favorable en la SAHS i en els seus índexs de gravetat. En tota la població estudiada, a l'any de la intervenció, l'IAH es va normalitzar en un 47% dels individus i el seu valor absolut es va reduir un

73%. Els paràmetres d'oxigenació i l'estructura del son també van millorar. La taxa de curació va ser major a menor gravetat de la SAHS, essent del 65% en els pacients amb SAHS lleu, del 57% en els pacients amb SAHS moderada i del 30% en els pacients amb SAHS greu. Del 53% dels pacients que van persistir amb SAHS a l'any de la cirurgia, 36% tenien SAHS lleu, 12% moderada i 5% greu, de manera que el percentatge de SAHS moderada i SAHS greu es va reduir un 50% i un 90%, respectivament. Tan sols un 17% dels pacients es van mantenir amb un IAH > 15 episodis/hora, reduint-se també el requeriments de tractament amb CPAP. En resum, els nostres resultats mostren que el tractament quirúrgic millora significativament la gravetat de la SAHS en la majoria de pacients, que la cura en un 47% dels casos, i que la taxa de curació és major a menor gravetat del trastorn respiratori. Les nostres troballes són consistents amb l'evidència disponible. Diferents treballs han objectivat, després del tractament quirúrgic, millores en els paràmetres d'oxigenació i en els índexs de microdespertars <sup>(138-140, 400)</sup> així com, reduccions en l'IAH similars a l'observada en la nostra mostra de pacients <sup>(137,138)</sup>. És indiscutible que la cirurgia exerceix un efecte beneficiós en la gravetat del trastorn respiratori del son i que aquest és superior al que s'obté amb el tractament amb la modificació dels hàbits de vida <sup>(138)</sup>. La major pèrdua de pes associada al tractament quirúrgic juga un paper important en la millora dels índexs de gravetat del trastorn respiratori del son. Aquest fet probablement està relacionat amb la disminució dels dipòsits de greix abdominal i de la via aèria superior, tal i com hem pogut constatar en el nostre estudi, on hem pogut observar que a major reducció del perímetre de la cintura, major és la millora dels índexs d'oxigenació. Tot i que en la nostra mostra de pacients no hem identificat cap variable predictora de bona resposta de la SAHS al tractament quirúrgic, altres treballs han identificat el pes pre cirurgia i l'edat com a variables predictoras de bona resposta, essent els pacients més joves i amb menor IMC els que obtenen major benefici del tractament <sup>(137)</sup>. A més, Zou et al van constatar que la taxa de remissió de la SAHS era major en els pacients amb menor IAH prequirúrgic <sup>(399)</sup>. El nostre estudi és el primer que avalua l'impacte de la cirurgia bariàtrica en pacients amb obesitat mòrbida i SAHS segons la gravetat del trastorn respiratori del son. En consistència als resultats de Zou et al, hem constatat que la taxa de curació és el doble en els pacients amb SAHS lleu i moderada que en els pacients amb SAHS greu. Els resultats disponibles entorn a la taxa de curació de la SAHS a l'any del tractament quirúrgic són discordants, essent del 20% en un metanàlisi publicat l'any 2009 que engloba 12 estudis <sup>(137)</sup>, del 66% en un estudi prospectiu més recent <sup>(138)</sup> i del 47% en la nostra mostra. Les divergències observades podrien explicar-se perquè els diferents treballs avaluen mostres de pacients heterogènies pel què fa a les variables que han estat implicades en la resposta al tractament. Freidhelm et al avaluen pacients amb menor IMC i gravetat de la SAHS <sup>(138)</sup> mentre que Greenburg et al avaluen pacients amb SAHS més greu i/o major IMC <sup>(137)</sup>. La nostra mostra de pacients presenta característiques intermitges.

La cirurgia bariàtrica també va tenir un impacte positiu en els paràmetres de funció pulmonar i en la gasometria arterial. A l'any de la cirurgia, el VEF1, la CVF i la PaO2 es van incrementar i la millora en la PaO2 es va associar a la millora en les concentracions de la PCR. En consistència amb els nostres resultats, altres treballs han descrit un increment del VEF1 i de la CVF després de la cirurgia bariàtrica, tant a curt <sup>(144, 145)</sup> com a llarg termini <sup>(143, 401-403)</sup>, així com una millora en els gasos arterials, essent l'efecte del tractament quirúrgic superior a l'efecte del tractament amb modificació dels hàbits de vida <sup>(143)</sup>. Tots els autors proposen que els efectes beneficiosos de la cirurgia en la funció pulmonar i els gasos arterials estan vehiculats per la pèrdua de pes que se'n deriva. Aquest fet probablement s'explicaria per la reducció que es produeix en el contingut del teixit adipós abdominal, que impediria el descens diafragmàtic durant la inspiració, i en el dipòsit gras de la paret toràctica, que dificultaria la seva expansió durant els moviments inspiratoris. En consonància amb aquesta hipòtesi, alguns autors han evidenciat, després de la cirurgia bariàtrica, una relació directa entre la millora del VEF1 i del CVF i la dels paràmetres antropomètrics <sup>(143,400)</sup>, però els nostres resultats no l'han mostrada. Ara bé, hem objectivat una associació directa entre la millora de la PaO2 i la reducció de les concentracions de PCR. Probablement aquesta relació indica que la millora de la hipoxèmia té un paper en el descens de la inflamació post cirurgia, més que un possible paper etiogènic de la PCR en l'alteració de la funció pulmonar present en l'obesitat. Aquesta suposició està recolzada pels resultats de l'únic treball que ha avaluat la funció pulmonar i la inflamació després de la cirurgia bariàtrica, sense objectivar cap relació entre els dos paràmetres<sup>(143)</sup>.

#### **4. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i en la inflamació de baix grau**

Tal i com era d'esperar, a l'any de la cirurgia bariàtrica, es va produir una millora dels paràmetres antropomètrics, de la tensió arterial, de la resistència a la insulina i de les xifres de lípids. Conseqüentment, es va reduir la proporció de pacients amb HTA, DM2, dislipèmia i la de tractats amb IECAS, ARA2, estatines i metformina. Aquestes troballes són concordants amb l'evidència disponible derivada de l'estudi SOS <sup>(28)</sup>.

En consistència amb la nostra hipòtesi, després de la cirurgia, les concentracions plasmàtiques d'HO-1 es van reduir. La seva disminució es va associar a la millora de l'índex HOMA, en tota la mostra de pacients, i a la millora de la PCR, en el subgrup amb SAHS greu. La interpretació del comportament de l'HO-1 després del tractament quirúrgic, i de la seva associació amb l'HOMA i la inflamació és complexa. Com ja hem comentat prèviament, la naturalesa de la relació entre l'HO-1 i la resistència a la insulina encara no ha estat ben establerta. El mateix passa pel què fa a la relació entre l'HO-1, la inflamació i el metabolisme. La major part de l'evidència disponible suggereix que

és un enzim amb efectes beneficiosos, però existeixen treballs que li han atribuït propietats contràries. Els resultats dels estudis d'intervenció en models animals d'obesitat que han estudiat la pèrdua o el guany de funció de l'HO-1, mitjançant la modificació de la seva expressió gènica o la inducció de la seva activitat, han obtingut resultats divergents. Per una banda s'ha objectivat major susceptibilitat a la inflamació i a la mort perinatal en rates *knockdown* per l'HO-1<sup>(404)</sup> i que la sobreexpressió gènica d'HO-1 en adipòcits redueix l'obesitat i la disfunció vascular<sup>(405)</sup>. Així mateix la inducció d'HO-1 en models de rates obesas s'ha associat a menor guany ponderal i a menor acumulació i inflamació del teixit adipós<sup>(351)</sup>. Ara bé, les troballes d'altres estudis han estat contradictòries. S'ha evidenciat que les rates amb macròfags *knockout* per HO-1 presenten menor grau d'inflamació sistèmica i tissular<sup>(366)</sup> i que la inducció de l'activitat de l'HO-1 en un model de rates obesas no s'ha associat a canvis en el guany ponderal<sup>(406)</sup>. En resum, l'increment de l'HO-1 en models animals d'obesitat està ben documentat, però no s'ha establert de forma clara quin és el seu paper en relació a la resistència a la insulina, la inflamació de baix grau i el metabolisme. Fins a on coneixem, tan sols dos estudis han avaluat, prèviament al nostre treball, l'HO-1 en humans amb obesitat mòrbida. Un ha evidenciat que els obesos mòrbids presenten major concentració plasmàtica d'HO-1<sup>(360)</sup>, i l'altre ha descrit que tenen major expressió de mRNA d'HO-1 en el teixit adipós visceral<sup>(365)</sup>. El nostre estudi és el primer que ha valorat l'efecte de la cirurgia bariàtrica en les concentracions plasmàtiques de l'enzim, constatant que el tractament quirúrgic les redueix, i que la seva disminució s'associa a la millora de la resistència a la insulina i de la inflamació. Així mateix, hem evidenciat que l'impacte de la cirurgia bariàtrica en l'HO-1 és major a major gravetat de la SAHS. La interpretació d'aquests resultats, en base a l'evidència derivada dels estudis d'intervenció en animals, tal i com ja s'ha comentat prèviament, pot ser ambivalent. En base al suposat paper protector, podríem especular que l'HO-1 té efectes beneficiosos per contrarestar l'estat inflamatori i de resistència a la insulina previ a la cirurgia, i que la millora d'aquest estat post cirurgia condicionaria la menor necessitat d'activitat d'aquest sistema enzimàtic. Ara bé, si considerem que l'HO-1 és proinflamatori, podríem considerar que la seva disminució postquirúrgica és fruit de l'efecte positiu de la cirurgia bariàtrica sobre la resistència a la insulina i la inflamació, com si es tractés d'una citoquina més. L'evidència disponible no permet establir quina és la causa i quina és la conseqüència, però suggereix que els canvis en l'HO-1, després de la cirurgia bariàtrica, podrien estar determinats per la millora de la resistència a la insulina, i en el grup SAHS greu, per la millora en la inflamació. En aquest sentit, la cirurgia bariàtrica va tenir un efecte positiu en la inflamació de baix grau en tots els grups de gravetat de la SAHS, però el seu impacte en la inflamació i en les concentracions d'HO-1 va ser major en el subgrup amb SAHS greu. Aquest fet probablement determina que només haguem objectivat la relació entre la inflamació i l'HO-1 en aquest subgrup de pacients. En la nostra mostra, la millora de la inflamació, després de la

cirurgia, es va associar a la reducció del percentatge de greix i a la millora dels índexs d'oxigenació, i en els pacients amb SAHS greu, a més, la disminució del perímetre de la cintura es va associar amb la disminució del CT-90. Globalment, els resultats suggereixen que la reducció de la proporció de greix i de la seva exposició a l'hipòxia són els dos factors que participen en la reducció de la inflamació després del tractament. El fet que el grup amb SAHS greu fos el que millor va respondre al tractament quirúrgic a nivell inflamatori s'explicaria perquè va ser el grup que va presentar una major millora dels índexs d'hipoxèmia després del tractament. En consistència a les nostres troballes, diferents treballs han descrit prèviament que la cirurgia bariàtrica produeix una millora en la inflamació de baix grau, i que aquesta està en relació a la millora dels paràmetres antropomètrics <sup>(199, 201, 202, 207, 211, 212, 223, 225-228, 230, 231, 233-235)</sup>. Ara bé, fins on coneixem cap treball ha evidenciat prèviament, la relació entre la millora dels índexs de gravetat de la SAHS i la de la inflamació, després de la cirurgia bariàtrica.

Tot i que aquest estudi inicialment no es va dissenyar per a comparar l'efecte de la gastrectomia vertical (GV) i del bypass gastrojejunal en Y de Roux (BGYR), vam considerar interessant veure quin era el seu impacte en els paràmetres avaluats. Els paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau i l'IAH van millorar en els dos grups de pacients, essent la magnitud de la millora semblant en les dues tècniques. Aquests resultats són consistents amb els d'altres estudis que no han evidenciat diferències entre l'impacte de la GV i del BGYR en els paràmetres metabòlics <sup>(407)</sup> ni en la millora de la inflamació <sup>(408)</sup>. No obstant, contradictòriament, Ianelli et al van observar, 12 mesos després de la cirurgia bariàtrica, que les concentracions plasmàtiques de PCR eren menors en els pacients sotmesos a BGYR respecte als sotmesos a GV. Aquests fets suggereixen que ambdues tècniques tenen efectes beneficiosos en la inflamació de baix grau, però no disposem de prou evidència per determinar si una de les tècniques és superior. Abans de la cirurgia, ens va cridar l'atenció que els valors de la concentració plasmàtica d'HO-1 eren majors en el grup sotmès a GV. Així mateix, els pacients d'aquest grup, eren més obesos, més dislipèmics, presentaven menor concentració plasmàtica d'adiponectina i pitjors paràmetres d'hipoxèmia, que el grup sotmès a BGYR. Ara bé, les diferències s'han d'interpretar amb cura. El fet que el criteri de selecció per a GV sigui, en la majoria de pacients, un IMC > 55 Kg/m<sup>2</sup>, determina que aquests grups no siguin comparables. Aquesta circumstància, conjuntament amb la manca de relació entre l'HO-1 i els paràmetres antropomètrics i d'hipoxèmia, en tota la mostra de pacients, suggereix que les diferències esmentades són fruit d'un biaix. Aquest raonament també és aplicable a les diferències observades entre els dos grups en la proporció de pacients dislipèmics i en la concentració plasmàtica d'HO-1 als 12 mesos.

Per últim, donada la relació entre la reducció d'HO-1 i la millora en l'HOMA en tot el grup de pacients, vam comparar les concentracions plasmàtiques d'HO-1 entre els pacients diabètics i els

no diabètics, sense objectivar diferències entre els dos grups. No obstant, l'estudi no estava dissenyat amb aquest objectiu.

## 5. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial

La cirurgia bariàtrica va tenir un impacte positiu en la rigidesa arterial. Als 12 mesos del tractament, l'IA@75 es va reduir i la seva millora es va associar amb l'EPP, la millora de l'IMC, del % de greix corporal i de l'HDL. En un model explicatiu que incloïa l'edat, la TA mitjana, el percentatge de greix i l'IAH, abans del tractament quirúrgic, les variables que millor van predir la reducció en l'IA@75 van ser l'IAH i el % de greix. Així, aquells pacients amb menor gravetat de la SAHS i major proporció de greix van presentar major reducció en la rigidesa arterial. Al mateix temps, el canvi en la VOP es va associar a la disminució de les concentracions de PCR. Aquestes troballes són consistents amb les descrites per altres autors, que han objectivat una millora en la rigidesa arterial després de la cirurgia bariàtrica, i que han constatat que aquesta millora està en relació amb la reducció de la proporció de greix <sup>(298)</sup>, la millora de la inflamació <sup>(298,301)</sup>, dels paràmetres antropomètrics <sup>(295,296)</sup> i de la concentració de glucosa <sup>(296)</sup>. És difícil establir quin és el factor que intervé de forma més consistent en la disminució de la rigidesa arterial observada després del tractament quirúrgic. Probablement tots els que han estat proposats hi intervenen de forma global, i les diferències observades entre els estudis són degudes a la gran heterogeneïtat de les mostres avaluades i a la manca d'ajust dels anàlisis per factors de confusió. Tot i aquests fets, és evident que la pèrdua de pes juga un paper en la millora de la rigidesa arterial, i que aquesta segurament està mitjançada per la reducció secundària del percentatge de greix. En aquest sentit, s'ha descrit que la disminució del teixit adipós s'associa a reducció de la inflamació de baix grau <sup>(409)</sup>. També és conegut que les xifres de lípids, TA i glucosa milloren amb la pèrdua de pes <sup>(27)</sup>. El més probable és que la millora de tots aquests paràmetres després de la cirurgia bariàtrica vehiculi de forma additiva la reducció en la rigidesa arterial. De fet, podríem especular que la millora de la rigidesa arterial després de la cirurgia, és major en els pacients que presenten major proporció de greix, perquè en definitiva són els que tenen més paràmetres potencialment millorables pel tractament quirúrgic. Per altra banda, la manca de relació després del tractament de l'increment del VEF1 i de la CVF amb la reducció de l'IA@75 i de la VOP suggereix que la millora de la funció pulmonar no té un paper en la millora de la rigidesa arterial. Ara bé, fins on coneixem, no hi ha cap estudi que hagi avaluat l'associació en els canvis d'aquests paràmetres després de la cirurgia bariàtrica, i per tant, calen més treballs per contrastar les nostres troballes.

El nostre estudi és el primer que ha constatat que la cirurgia bariàtrica redueix l'IA@75 en els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS i que ha avaluat la influència de la gravetat del trastorn respiratori del son en la disminució de la rigidesa arterial. En aquest sentit, les nostres troballes

suggereixen que els pacients amb SAHS greu són els pacients amb més rigidesa arterial, i al mateix temps, els que pitjor responen al tractament amb cirurgia bariàtrica, probablement perquè les alteracions que presenten en la paret arterial són més irreversibles. El fet que la reducció en l'IA@75 tan sols fos significativa en el grup amb SAHS moderada recolza aquesta premissa. Considerant els fets exposats de forma global, s'intueix que la rigidesa arterial és més susceptible de millorar en aquells pacients amb major proporció de greix, sempre i quan les comorbiditats presents, com ara la SAHS greu, no hagin produït alteracions permanents en la paret arterial, que condicionin la resposta al tractament quirúrgic. En definitiva, aquests resultats suggereixen que la reducció del risc cardiovascular, observat després de la cirurgia bariàtrica, podria ser menor en aquells pacients amb comorbiditats, especialment quan aquestes són greus. En base a aquests fets, es podrien seleccionar grups de pacients tributaris a un objectiu de control de les comorbiditats i a un ajust de fàrmacs més exigent, després del tractament quirúrgic.

En consonància a les troballes descrites abans de la cirurgia bariàtrica, després de la intervenció, no vam evidenciar cap relació entre la millora de la rigidesa arterial i la millora de les concentracions d'HO-1.

Per últim, després de la cirurgia bariàtrica, vam constatar una millora del patró nocturn de la tensió arterial. La proporció de pacients *dipper* es va incrementar a expenses dels pacients amb patró *no dipper*. No obstant, el percentatge de pacients que van persistir amb patró *no dipper* va ser considerable i el de pacients amb patró *riser* es va mantenir igual. Aquestes troballes són consistents amb els resultats d'altres treballs que també han constatat una altra prevalença de patrons anormals de la tensió arterial després de la cirurgia bariàtrica <sup>(410)</sup>. L'evidència disponible suggereix que l'impacte de la cirurgia bariàtrica en els patrons anormals de la tensió arterial no és equivalent en tots els pacients. Probablement, aquells que presenten una resposta més desfavorable al tractament quirúrgic presenten alteracions del sistema arterial més irreversibles i persisteixen amb un increment del risc cardiovascular.

## **6. Concentració plasmàtica d'HO-1, inflamació de baix grau i rigidesa arterial, en funció de la gravetat de la SAHS, després del tractament quirúrgic**

Als 12 mesos de la cirurgia bariàtrica no vam detectar diferències en la inflamació de baix grau entre els diferents grups de gravetat de la SAHS i/o els pacients sense SAHS. Aquest fet l'atribuïm a l'efecte beneficiós del tractament quirúrgic sobre la inflamació i sobre els índexs de gravetat del trastorn respiratori del son. De fet tan sols un 12% dels pacients resten amb SAHS moderada i un 5% amb SAHS greu, i aquests, malgrat persistir més greus, no mostren una major inflamació, probablement perquè han reduït significativament la proporció de teixit adipós i han millorat significativament els paràmetres d'hipoxèmia. Les nostres troballes suggereixen que l'obesitat



mòrbida i la SAHS interactuen potenciant les seves conseqüències, però que aquesta relació depèn de la gravetat del trastorn respiratori del son i que el cercle viciós que s'estableix entre ambdues patologies no és tan evident després de la pèrdua de pes post quirúrgica.

Als 12 mesos de la cirurgia bariàtrica tampoc vam detectar diferències en la concentració d'HO-1 entre els diferents grups de gravetat de la SAHS i/o els pacients sense SAHS. Les nostres troballes, suggereixen, un cop més, que no hi ha cap associació entre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i el trastorn respiratori del son.

Un any després de la cirurgia bariàtrica, només 3 pacients van persistir amb SAHS greu. Per tant, totes les observacions que es faran a continuació s'han d'interpretar amb precaució. Aquests 3 pacients van presentar major edat, major proporció de diabetis, major resistència a la insulina i xifres més altes de TA. Així mateix, van mostrar menor EPP, major proporció de dislipèmia, major rigidesa arterial i menor funció pulmonar, encara que de forma no significativa. Davant d'aquestes observacions, podríem especular que l'efecte del tractament quirúrgic en la pèrdua de pes i en les comorbiditats associades a l'obesitat mòrbida és menor en els pacients que presenten més edat i comorbiditats més greus. En consistència amb aquesta suposició, altres autors han identificat l'edat, la presència de DM2, l'IMC i l'IAH, abans del tractament quirúrgic, com a factors predictors de menor pèrdua de pes després de la cirurgia bariàtrica, tot i que l'efecte de l'IAH sembla ser de poca magnitud <sup>(411, 412)</sup>. En aquest sentit, malgrat que en la nostra mostra de pacients no hàgim evidenciat cap relació entre l'excés de pes perdut, l'edat i la resta de variables avaluades, si que hem objectivat que aquells que tenen major gravetat de la SAHS presenten menor reducció de la rigidesa arterial, un any després del tractament quirúrgic. Per altra banda, aquells que presenten menor excés de pes perdut a l'any de la cirurgia són els 3 pacients que resten amb SAHS greu, i que són al mateix temps els que tenen més edat, HTA i DM2 i resistència a la insulina. Conjuntament, aquests fets recolzen, un cop més, que la presència de comorbiditats greus pot determinar la resposta al tractament quirúrgic.

És conegut que els individus amb SAHS tenen major prevalença i incidència de DM <sup>(105, 107)</sup>, i que el trastorn respiratori del son agreuja la progressió de la malaltia <sup>(109)</sup>, essent major l'impacte a major gravetat de la SAHS <sup>(111)</sup>. Els nostres resultats, a l'any de la cirurgia, són consistents amb l'evidència disponible, ara bé, com ja hem comentat, abans del tractament quirúrgic no vam detectar diferències en el metabolisme dels hidrats de carboni entre els diferents grups de gravetat de la SAHS. Aquestes divergències les atribuïm a les diferències en el tractament farmacològic que fan els pacients abans i després de la cirurgia. Un any després del tractament quirúrgic la proporció de pacients tractats amb IECAS, ARA2, metformina i estatines és menor. Aquest fet, conjuntament amb la circumstància que els pacients que resten amb SAHS greu són els que probablement presenten una diabetis més greu i de més difícil control, podria haver determinat els canvis

observats. Al mateix temps, malgrat que en tota la mostra de pacients, un any després de la cirurgia, es va reduir el percentatge de patró *no dipper* i es va incrementar el de patró *dipper*, en els diferents subgrups de gravetat de la SAHS, el patró nocturn de la TA va ser més desfavorable. En els grups SAHS greu i SAHS lleu la proporció de pacients amb patró *riser* es va incrementar i en el grup SAHS moderada va augmentar la proporció de pacients amb patró *no dipper*. A més, un 41% dels pacients que es van curar de la SAHS van persistir amb patró *no dipper* després de la cirurgia. Les millores observades en el patró de la tensió arterial en tot el grup de pacients probablement s'expliquen per la millora del patró en el grup amb SAHS lleu. En aquest grup, es va incrementar el percentatge de pacients amb patró *dipper* a expenses de la reducció del percentatge de pacients amb patró *no dipper*. Creiem que les diferències observades s'expliquen per la retirada o la disminució dels fàrmacs antihipertensius després de la cirurgia, ja que la proporció de pacients tractats amb hipotensors és menor als 12 mesos. Aquests fets també reflecteixen la necessitat d'identificar grups de pacients tributaris a un ajust de fàrmacs més exigent després del tractament quirúrgic.

## **7. Caracterització del tractament amb CPAP durant l'estudi**

Després d'avaluar la caracterització del tractament amb CPAP en la mostra estudiada voldríem puntualitzar una sèrie d'observacions. En primer lloc, en el moment de la inclusió a l'estudi, hi havia una proporció important de pacients tributaris a rebre tractament que no estaven tractats. Malgrat que a tots se'ls havia indicat el tractament amb CPAP, no l'havien iniciat perquè no havien seguit els circuits assistencials establerts. Aquesta circumstància ens va permetre poder estudiar una població de pacients amb SAHS lleu, moderada i greu sense tractament. Ara bé, aquest fet també va constatar la necessitat de millorar els nostres circuits assistencials, i va posar de manifest que la SAHS en els individus amb obesitat mòrbida està infradiagnosticada i infractada. Tot i que els pacients amb obesitat mòrbida són tributaris de ser sotmesos a un estudi del son, degut a l'alta prevalença de la SAHS en aquesta població, la realitat és que no tots els pacients són avaluats. Dels nostres resultats podem concloure que són necessaris més recursos sanitaris i una major conscienciació dels professionals per evitar que la presència de la SAHS en aquest col·lectiu passi desapercibuda i alhora poder oferir el tractament amb CPAP en els casos que sigui necessari.

En segon lloc, el 48% dels pacients tractats amb CPAP abans de la cirurgia, aturen el tractament per iniciativa pròpia durant el primer any després de la intervenció. Aquest fet s'explica per la gran millora que experimenten en els símptomes de la SAHS després del tractament quirúrgic, que condiciona, en la majoria dels casos, una dificultat per tolerar el tractament per un excés de pressió positiva a la via aèria. En aquest sentit, estudis previs han descrit que els individus amb SAHS i obesitat mòrbida sotmesos a cirurgia bariàtrica presenten una major discontinuació del tractament

amb CPAP que els tractats de forma convencional <sup>(142)</sup>. Així mateix, s'ha objectivat que els factors que s'associen a l'aturada del tractament són la menor gravetat de la SAHS, la manca de comorbiditats abans del tractament quirúrgic, així com l'excés de pes perdut <sup>(142)</sup>. En la nostra mostra de pacients, hem constatat que el cessament del tractament amb CPAP també podria estar influenciat pel temps de durada del tractament abans de la cirurgia. Així, els 11 individus que van aturar el tractament feia menys d'un any que el portaven mentre que aquells que el van continuar estaven tractats des de feia anys, i per tant estaven ben adaptats i presentaven bona adhesió al tractament. A més, els 9 pacients que no es van incloure en l'anàlisi perquè van començar el tractament amb CPAP un mes després de la intervenció, el van aturar abans de tres mesos, també per iniciativa pròpia. Aquest fet, probablement s'explica perquè aquells que fa temps que fan tractament estan més habituats a l'ús de la CPAP i són més conscients del seu efecte beneficiós, i per això el mantenen malgrat la millora dels símptomes de la SAHS després de la cirurgia bariàtrica. Aquestes dades, suggereixen que seria convenient avaluar els pacients, i iniciar tractament amb CPAP si és necessari, com més aviat millor, en el moment de la valoració clínica inicial en entrar a la llista d'espera de cirurgia bariàtrica.

## **8. Efecte del tractament amb CPAP sobre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau**

Vam objectivar una relació inversa entre les concentracions plasmàtiques d'HO1 i la durada del tractament amb CPAP. La interpretació d'aquesta relació pot ser ambivalent, donades les evidències contradictòries entorn al paper de l'HO-1 en la inflamació i el metabolisme. Podríem especular que l'HO-1 té un paper protector i que el seu efecte beneficiós no és tan necessari quan el tractament amb CPAP està ben instaurat a llarg termini. En aquest sentit, el benefici del tractament amb CPAP sobre els símptomes i les comorbiditats de la SAHS és major a major durada del tractament i a major hores de compliment <sup>(131)</sup>. Ara bé, també existeix la possibilitat que l'HO-1 actuï com a un factor proinflamatori, i que la seva disminució s'expliqui pel possible efecte positiu del tractament amb CPAP sobre la inflamació. Aquesta suposició estaria recolzada pel fet que estudis previs hagin objectivat que el tractament amb CPAP redueix la inflamació de baix grau <sup>(267)</sup>. Al mateix temps, en la nostra mostra de pacients, aquells tractats amb CPAP durant més de 3 anys, van presentar menor valor de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  i PCR, i major valor d'adiponectina, troballes que potser haguessin estat significatives si haguéssim pogut estudiar un major nombre d'individus. En base als fets prèviament exposats, era d'esperar que, abans de la cirurgia, els pacients tractats amb CPAP mostressin menors concentracions d'HO-1 i un perfil inflamatori més favorable que els no tractats, però no vam objectivar cap diferència en aquests paràmetres entre els dos grups. Ara bé, l'heterogeneïtat entre els dos grups pot haver actuat de factor de confusió. Per tant, els resultats

d'aquesta comparativa s'han d'interpretar amb cautela i no es poden treure conclusions d'aquest estudi quant a l'efecte del tractament amb CPAP en l'HO-1, la inflamació de baix grau, la resistència a la insulina i les xifres de TA.

Així mateix, el gran nombre de pacients que aturen el tractament amb CPAP durant el període de seguiment ha estat un factor limitant per avaluar l'efecte de la cirurgia bariàtrica en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau en els pacients tractats amb CPAP. En aquest grup, un any després de la cirurgia bariàtrica, l'HO-1 no es redueix i la millora en la inflamació de baix grau és de menor magnitud, però la mida de la mostra avaluada pot haver limitat la potència estadística de l'anàlisi.

## **9. Limitacions**

El nostre estudi és un estudi exploratori en temps real amb múltiples hipòtesis, per aquest motiu no ha estat possible realitzar el càlcul d'una mostra en concret per cadascuna de les anàlisis realitzades. Aquest fet ha pogut condicionar la manca de potència estadística en alguna d'elles.

A la vegada, el fet de ser un estudi en temps real també ha condicionat que la distribució de certes variables no hagi estat homogènia entre els subgrups estudiats, com és el cas del tractament farmacològic o el tractament amb CPAP.

Per altra banda, la pròpia idiosincràsia dels pacients amb obesitat mòrbida podria haver dificultat la realització de certes tècniques, com poden ser la MAPA i la mesura de la VOP per tonometria d'aplanament. En tots els casos es va intentar prendre les mesures possibles per solucionar-ho.

Al mateix temps, som conscients que en aquesta població hi ha múltiples factors que poden intervenir en les variables avaluades. En tot moment hem intentat ajustar les anàlisis pels principals factors de confusió. Ara bé, és veritat que no n'hem considerat alguns en concret. La majoria dels individus estudiats són dones, i no hem tingut en compte la fase del cicle menstrual o l'estat de menopausa. Tampoc hem considerat la presència d'esteatosi hepàtica. No obstant, creiem que aquests factors no han contribuït de forma molt significativa en els paràmetres avaluats en aquesta mostra. Per últim, no podem descartar l'existència de limitacions en els mètodes de laboratori utilitzats per quantificar la inflamació de baix grau i les concentracions plasmàtiques d'HO-1. Al mateix temps, desconeixem si la determinació de les concentracions plasmàtiques d'HO-1 reflecteix apropiadament l'activitat del sistema enzimàtic en els paràmetres avaluats.

Malgrat totes aquestes limitacions, hem pogut confirmar o refusar la majoria de les nostres hipòtesis, i generar-ne de noves.

## **10. Aplicabilitat**

Aquesta tesi ha tingut repercussions clíniques immediates. Ha estat útil per a reflexionar sobre els circuits assistencials dels pacients en llista d'espera per a cirurgia bariàtrica, de manera que s'ha avançat la seva derivació a la Unitat del Son per tal d'evitar que individus tributaris de tractament amb CPAP no estiguin tractats. Així mateix, ha servit per canviar estratègies de reducció farmacològica post cirurgia i ser més agressius en les pautes de tractament i en els objectius de control en aquells pacients amb més edat i/o presència de comorbiditats i/o patrons de TA més greus.

## **11. Investigacions futures**

### **11.1. HO-1 en l'obesitat i en la SAHS:**

Són necessaris més estudis en humans per clarificar el paper de l'HO-1 en la inflamació i en la resistència a la insulina en l'obesitat mòrbida sense SAHS. Així mateix, valorar el sistema enzimàtic en pacients amb diabetis tipus 2, sense tractament farmacològic ni obesitat greu, versus controls sans, també podria ajudar a aclarir la relació entre l'HOMA i l'HO-1. Per altra banda, tot i que els nostres resultats no mostrin cap vincle entre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la SAHS, creiem que seria útil estudiar més profundament el sistema enzimàtic en pacients amb SAHS sense obesitat. D'aquesta manera podríem valorar la relació entre el trastorn respiratori del son i l'HO-1 obviant l'efecte de l'obesitat.

### **11.2. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la SAHS i en la funció pulmonar:**

Per tal de determinar quines variables condicionen una bona resposta de la SAHS i de la funció pulmonar després de la cirurgia bariàtrica, i per aclarir la naturalesa de la relació descrita entre la rigidesa arterial i la funció pulmonar, caldria avaluar mostres més grans de pacients i a més llarg termini. D'aquesta manera es podrien identificar grups de pacients susceptibles de presentar pitjor resposta i per tant, tributaris a un seguiment més estret post cirurgia.

## **CONCLUSIONS**



## **CONCLUSIONS**

### **1. Concentració plasmàtica d'HO-1 i inflamació de baix grau, en funció de la gravetat de la SAHS**

1. En els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS, la inflamació de baix grau és major a major gravetat del trastorn respiratori del son.
2. En els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS no hi ha diferències en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 en funció de la gravetat del trastorn respiratori del son.
3. En els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS la concentració plasmàtica d'HO-1 es relaciona directament amb l'HOMA.
4. L'edat i les xifres de tensió arterial són majors a major gravetat del trastorn respiratori del son.

### **2. Rigidesa arterial en funció de la gravetat de la SAHS**

1. Els pacients amb obesitat mòrbida i SAHS greu tenen major rigidesa arterial.
2. La rigidesa arterial es relaciona positivament amb l'edat, la gravetat de la SAHS, la resistència a la insulina i la tensió arterial mitjana, i negativament amb la funció pulmonar.
3. L'edat i el tractament hipotensor són els paràmetres que predominantment expliquen les diferències observades.

### **3. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la gravetat de la SAHS i en la funció pulmonar**

1. La cirurgia bariàtrica millora significativament els paràmetres de gravetat de la SAHS en la majoria de pacients i la cura en un 47% dels casos.
2. La taxa de curació és major a menor gravetat del trastorn respiratori del son.
3. La millora dels índexs de gravetat de la SAHS després de la cirurgia es relaciona amb la millora dels paràmetres antropomètrics.
4. La cirurgia bariàtrica millora significativament la funció pulmonar.

### **4. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la concentració plasmàtica d'HO-1 i en la inflamació de baix grau**

1. La cirurgia bariàtrica disminueix les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i el seu descens es relaciona positivament amb la millora de la resistència a la insulina i de la inflamació.
2. La cirurgia bariàtrica disminueix la inflamació de baix grau i la seva millora es relaciona positivament amb la millora dels paràmetres antropomètrics i de la hipoxèmia.
3. L'impacte de la cirurgia bariàtrica en la inflamació de baix grau i en les concentracions plasmàtiques d'HO-1 és major en els pacients amb SAHS greu.



4. El bypass gastrojejunal en Y de Roux i la gastrectomia vertical tenen un impacte semblant en la concentració plasmàtica d'HO-1, la inflamació de baix grau, els índexs de gravetat de la SAHS, els paràmetres antropomètrics i la resistència a la insulina.

5. La cirurgia bariàtrica millora els paràmetres antropomètrics, la resistència a la insulina, les concentracions de lípids i les xifres de tensió arterial, i consegüentment, la necessitat de fer tractament farmacològic.

### **5. Impacte de la cirurgia bariàtrica en la rigidesa arterial**

1. La cirurgia bariàtrica redueix la rigidesa arterial i el seu descens es relaciona positivament amb l'excés de pes perdut i la millora dels paràmetres antropomètrics, de la inflamació i de la concentració de lípids.

2. Les variables que millor prediuen la millora de la rigidesa arterial són l'IAH i el percentatge de greix abans del tractament quirúrgic, de manera que aquells pacients amb menor gravetat de la SAHS i major proporció de greix presenten major reducció en la rigidesa arterial.

### **6. Caracterització del tractament amb CPAP**

1. En el moment de la inclusió a l'estudi una proporció important de pacients tributaris a rebre tractament amb CPAP no estaven tractats.

2. Després de la cirurgia bariàtrica el 48% dels pacients tractats amb CPAP abandona el tractament per iniciativa pròpia. Els pacients que l'aturen feia menys d'un any que havien iniciat el tractament.

### **7. Efecte del tractament amb CPAP sobre les concentracions plasmàtiques d'HO-1 i la inflamació de baix grau**

1. Les concentracions plasmàtiques d'HO-1 són menors a major durada del tractament amb CPAP.

## **BIBLIOGRAFIA**



## BIBLIOGRAFIA

1. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(2):286-94.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
3. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, SEEDO GCdI. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184-96; quiz 1 p following 200.
4. Rubio MA, Ballesteros MD, Sánchez-Pernaute A, Torres A. *Manual de Obesidad Mórbida*. 2 ed. PANAMERICANA EM, editor. Spain: S.E.C.O SEEN SEEDO; 2015. 516 p.
5. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005;4(4):198-203.
6. Lev-Ran A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(5):347-62.
7. Kopelman P, Jebb SA, Butland B. Executive summary: Foresight 'Tackling Obesity: Future Choices' project. *Obes Rev*. 2007;8 Suppl 1:vi-ix.
8. Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2080-6.
9. Zhang Q, Wang Y. Socioeconomic inequality of obesity in the United States: do gender, age, and ethnicity matter? *Soc Sci Med*. 2004;58(6):1171-80.
10. Apostolopoulos V, de Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):43-57.
11. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
12. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016;148:183-93.
13. Zhang Y, Liu J, Yao J, Ji G, Qian L, Wang J, et al. Obesity: pathophysiology and intervention. *Nutrients*. 2014;6(11):5153-83.
14. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr*. 2000;130(12):3127S-31S.
15. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides*. 2006;40(6):375-401.
16. Rushing PA, Lutz TA, Seeley RJ, Woods SC. Amylin and insulin interact to reduce food intake in rats. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):62-5.
17. Figlewicz DP, Bennett JL, Naleid AM, Davis C, Grimm JW. Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats. *Physiol Behav*. 2006;89(4):611-6.
18. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*. 2001;50(11):2540-7.
19. Alvarez Bartolomé M, Borque M, Martínez-Sarmiento J, Aparicio E, Hernández C, Cabrerizo L, et al. Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg*. 2002;12(3):324-7.
20. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006;444(7121):854-9.
21. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):73-83.

22. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM, et al. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6(2):117-20.
23. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
24. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
25. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2522-5.
26. Lecube A, de Hollanda A, Calañas A, Vilarrasa N, Rubio MA, Breton I, et al. Trends in Bariatric Surgery in Spain in the Twenty-First Century: Baseline Results and 1-Month Follow Up of the RICIBA, a National Registry. *Obes Surg*. 2015.
27. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines OeEP, 2013. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22 Suppl 2:S41-410.
28. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-34.
29. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev*. 2001;2(1):61-72.
30. Goto K, Ishii N, Sugihara S, Yoshioka T, Takamatsu K. Effects of resistance exercise on lipolysis during subsequent submaximal exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(2):308-15.
31. Jakicic JM, Otto AD. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1 Suppl):226S-9S.
32. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. [Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery]. *Rozhl Chir*. 2014;93(7):366-78.
33. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med*. 2007;356(21):2176-83.
34. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res*. 1999;7(5):477-84.
35. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357(8):753-61.
36. 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;240(3):416-23; discussion 23-4.
37. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*. 2004;199(4):543-51.
38. MacDonald KG, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(3):213-20; discussion 20.
39. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, Adams KF, Calle EE, Smith SC, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(4):796-802.
40. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-56.e5.
41. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(3):316-23.
42. 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;366(17):1567-76.
43. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-85.

44. Zimmet P, Alberti KG. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N Engl J Med.* 2012;366(17):1635-6.
45. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465-84.
46. Durán-Cantolla J. [New directions in the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(12):645-8.
47. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García M, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(3):143-56.
48. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-89.
49. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
50. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-9.
51. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
52. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608-13.
53. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1459-65.
54. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest.* 2004;125(1):127-34.
55. Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):168-73.
56. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 2009;33(4):907-14.
57. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44(6):931-8.
58. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
59. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol (1985).* 1997;82(4):1319-26.
60. Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, Edwards JK, Ayas N, Akahoshi T, et al. Pharyngeal pressure and flow effects on genioglossus activation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(1):71-7.
61. Cole P. Biophysics of nasal airflow: a review. *Am J Rhinol.* 2000;14(4):245-9.
62. Verin E, Tardif C, Buffet X, Marie JP, Lacoume Y, Andrieu-Guitrancourt J, et al. Comparison between anatomy and resistance of upper airway in normal subjects, snorers and OSAS patients. *Respir Physiol.* 2002;129(3):335-43.
63. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):522-30.
64. Fogel RB, Trinder J, White DP, Malhotra A, Raneri J, Schory K, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol.* 2005;564(Pt 2):549-62.

65. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):260-5.
66. Schwab RJ, Gupta KB, Geffter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
67. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):740-8.
68. Malhotra A, Fogel RB, Edwards JK, Shea SA, White DP. Local mechanisms drive genioglossus activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1746-9.
69. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):250-5.
70. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(2):175-8.
71. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(5):541-6.
72. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey. *Sleep.* 1997;20(1):65-76.
73. Formiguera X, Cantón A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(6):1125-46.
74. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(4):869-94.
75. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(5):669-75.
76. Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2000;8(3):262-9.
77. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(4):211-23.
78. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991;46(2):85-90.
79. Leiter JC. Upper airway shape: Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):894-8.
80. Brander PE, Mortimore IL, Douglas NJ. Effect of obesity and erect/supine posture on lateral cephalometry: relationship to sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 1999;13(2):398-402.
81. Schwab RJ. Genetic determinants of upper airway structures that predispose to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;147(2-3):289-98.
82. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1990;3(5):509-14.
83. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax.* 1999;54(4):323-8.
84. Borel AL, Leblanc X, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier P, et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax.* 2012;67(8):735-41.
85. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1467-84.

86. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(3):250-60.
87. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178(3):475-81.
88. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration.* 2003;70(6):665-71.
89. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-55.
90. Yin J, Gao Z, He Q, Zhou D, Guo Z, Ye J. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(2):E333-42.
91. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012;39(3):746-67.
92. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1151-8.
93. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgrad Med J.* 2009;85(1010):693-8.
94. Almendros I, Farré R, Torres M, Bonsignore MR, Dalmases M, Ramírez J, et al. Early and mid-term effects of obstructive apneas in myocardial injury and inflammation. *Sleep Med.* 2011;12(10):1037-40.
95. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration.* 2004;71(3):252-9.
96. Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep.* 2008;31(5):635-43.
97. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep.* 2007;30(2):219-23.
98. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep.* 2008;31(5):645-52.
99. Engleman HM, Hirst WS, Douglas NJ. Under reporting of sleepiness and driving impairment in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Sleep Res.* 1997;6(4):272-5.
100. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1994;120(5):382-8.
101. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1746-52.
102. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):677-82.
103. Kim NH, Cho NH, Yun CH, Lee SK, Yoon DW, Cho HJ, et al. Association of obstructive sleep apnea and glucose metabolism in subjects with or without obesity. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3909-15.
104. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a Population-Based Survey. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(4):847-51.
105. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122(12):1122-7.
106. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(12):1590-5.



107. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):218-25.
108. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, Clark TJ. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med*. 1981;74(3):192-5.
109. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. 2014;146(4):982-90.
110. Kent BD, Grote L, Bonsignore MR, Saaresranta T, Verbraecken J, Lévy P, et al. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *Eur Respir J*. 2014;44(1):130-9.
111. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):507-13.
112. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(9):735-41.
113. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:22.
114. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):190-5.
115. Tkacova R, Dorkova Z, Molcanyiova A, Radikova Z, Klimes I, Tkac I. Cardiovascular risk and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit*. 2008;14(9):CR438-44.
116. Marshall NS, Delling L, Grunstein RR, Peltonen M, Sjöström CD, Karason K, et al. Self-reported sleep apnoea and mortality in patients from the Swedish Obese Subjects study. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1349-54.
117. Krieger J, Grucker D, Sforza E, Chambron J, Kurtz D. Left ventricular ejection fraction in obstructive sleep apnea. Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 1991;100(4):917-21.
118. Peiser J, Ovnat A, Uwytyed K, Lavie P, Charuzi I. Cardiac arrhythmias during sleep in morbidly obese sleep-apneic patients before and after gastric bypass surgery. *Clin Cardiol*. 1985;8(10):519-21.
119. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010;33(9):1193-9.
120. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Vilarrasa N, Dorca J, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J*. 2011;38(5):1089-97.
121. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner JA, Peltonen M, Karason K, Sjöström L. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep*. 2007;30(6):703-10.
122. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner J, Sjöström L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(6):410-8.
123. Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):161-72.
124. McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(4):R1666-70.
125. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62(11):969-74.

126. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(5):617-25B.
127. Lam JC, Lam B, Yao TJ, Lai AY, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(1):138-45.
128. Iftikhar IH, Khan MF, Das A, Magalang UJ. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):115-20.
129. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 2012;67(12):1081-9.
130. Salord N, Gasa M, Mayos M, Fortuna-Gutierrez AM, Montserrat JM, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Impact of OSA on biological markers in morbid obesity and metabolic syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(3):263-70.
131. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):344-8.
132. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C, Force PAPT, Committee SoP, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401.
133. Nakata S, Noda A, Yagi H, Yanagi E, Mimura T, Okada T, et al. Nasal resistance for determinant factor of nasal surgery in CPAP failure patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Rhinology*. 2005;43(4):296-9.
134. Sugiura T, Noda A, Nakata S, Yasuda Y, Soga T, Miyata S, et al. Influence of nasal resistance on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2007;74(1):56-60.
135. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592-9.
136. Yee BJ, Phillips CL, Banerjee D, Caterson I, Hedner JA, Grunstein RR. The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnoea. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(1):161-8.
137. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(6):535-42.
138. Fredheim JM, Rollheim J, Sandbu R, Hofsvold D, Omland T, Røislien J, et al. Obstructive sleep apnea after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass and intensive lifestyle intervention. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(5):427-32.
139. Haines KL, Nelson LG, Gonzalez R, Torrella T, Martin T, Kandil A, et al. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea. *Surgery*. 2007;141(3):354-8.
140. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Sleep disturbance and obesity: changes following surgically induced weight loss. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):102-6.
141. Kardassis D, Grote L, Sjöström L, Hedner J, Karason K. Sleep apnea modifies the long-term impact of surgically induced weight loss on cardiac function and inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(4):698-704.
142. Agosta C, Borel JC, Reche F, Arvieux C, Wion N, Jaber S, et al. Treatment Discontinuation Following Bariatric Surgery in Obstructive Sleep Apnea: a Controlled Cohort Study. *Obes Surg*. 2016.
143. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Røislien J, Hjelmessaeth J, et al. Pulmonary function and blood gases after gastric bypass and lifestyle intervention: a comparative study. *Clin Obes*. 2013;3(5):117-23.

144. Aguiar IC, Freitas WR, Santos IR, Apostolico N, Nacif SR, Urbano JJ, et al. Obstructive sleep apnea and pulmonary function in patients with severe obesity before and after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):43.
145. Wei YF, Tseng WK, Huang CK, Tai CM, Hsuan CF, Wu HD. Surgically induced weight loss, including reduction in waist circumference, is associated with improved pulmonary function in obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(5):599-604.
146. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, et al. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation*. 2014;37(4):1337-53.
147. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(8):407-15.
148. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112(5):1557-69.
149. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):958-69.
150. Nishimura S, Manabe I, Takaki S, Nagasaki M, Otsu M, Yamashita H, et al. Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation. *Cell Metab*. 2013.
151. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(2):117-29.
152. Rull A, Camps J, Alonso-Villaverde C, Joven J. Insulin resistance, inflammation, and obesity: role of monocyte chemoattractant protein-1 (or CCL2) in the regulation of metabolism. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
153. Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev*. 2007;8 Suppl 1:41-4.
154. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
155. Thompson AM, Zhang Y, Tong W, Xu T, Chen J, Zhao L, et al. Association of obesity and biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in adults in Inner Mongolia, China. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):247-52.
156. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(1):29-35.
157. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:802078.
158. Amati L, Marzulli G, Martulli M, Chiloiro M, Jirillo E. Effects of a hypocaloric diet on obesity biomarkers: prevention of low-grade inflammation since childhood. *Curr Pharm Des*. 2010;16(7):893-7.
159. Deng T, Lyon CJ, Minze LJ, Lin J, Zou J, Liu JZ, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab*. 2013;17(3):411-22.
160. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, Pietka TA, et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013;145(2):366-74.e1-3.
161. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-20.
162. Talukdar S, Oh dY, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med*. 2012;18(9):1407-12.
163. Altintas MM, Rossetti MA, Nayer B, Puig A, Zagallo P, Ortega LM, et al. Apoptosis, mastocytosis, and diminished adipocytokine gene expression accompany reduced epididymal fat mass in long-standing diet-induced obese mice. *Lipids Health Dis*. 2011;10:198.
164. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243-7.
165. Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007;56(1):16-23.

166. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):349-56.
167. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-30.
168. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175-84.
169. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-55.
170. Pasarica M, Rood J, Ravussin E, Schwarz JM, Smith SR, Redman LM. Reduced oxygenation in human obese adipose tissue is associated with impaired insulin suppression of lipolysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):4052-5.
171. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2007;39(10):707-9.
172. Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumié A. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;384(4):482-5.
173. Dalmas E, Venteclef N, Caer C, Poitou C, Cremer I, Aron-Wisnewsky J, et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 $\beta$ -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(6):1966-77.
174. Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clément K, Glickman JN, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med.* 2009;15(8):940-5.
175. Poglio S, De Toni-Costes F, Arnaud E, Laharrague P, Espinosa E, Casteilla L, et al. Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors. *Stem Cells.* 2010;28(11):2065-72.
176. Brotfain E, Hadad N, Shapira Y, Avinoah E, Zlotnik A, Raichel L, et al. Neutrophil functions in morbidly obese subjects. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(1):156-63.
177. Hammes TO, Costa CoS, Rohden F, Margis R, de Almeida JC, Padoin AV, et al. Parallel down-regulation of FOXO1, PPAR $\gamma$  and adiponectin mRNA expression in visceral adipose tissue of class III obese individuals. *Obes Facts.* 2012;5(3):452-9.
178. Knerr I, Herzog D, Rauh M, Rascher W, Horbach T. Leptin and ghrelin expression in adipose tissues and serum levels in gastric banding patients. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(6):389-94.
179. Terra X, Auguet T, Quesada I, Aguilar C, Luna AM, Hernández M, et al. Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(5):691-8.
180. Zha JM, Di WJ, Zhu T, Xie Y, Yu J, Liu J, et al. Comparison of gene transcription between subcutaneous and visceral adipose tissue in Chinese adults. *Endocr J.* 2009;56(8):935-44.
181. Lu HY, Li XF, Mu PW, Jiang W, Zeng LY. [Depot-specific expression of retinol-binding protein 4 in human adipose tissue and their relationship with obesity and insulin resistance]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010;90(48):3395-8.
182. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1267-73.
183. Zapata-Gonzalez F, Auguet T, Aragonès G, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Martinez S, et al. Interleukin-17A Gene Expression in Morbidly Obese Women. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17469-81.
184. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, Vita JA, Gokce N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6153-60.
185. Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Adiponectin as a Target in Obesity-related Inflammatory State. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(2):145-50.
186. Lavie L. Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):303-12.

187. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998;12(1):57-65.
188. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol*. 2001;69(3):414-8.
189. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res*. 2003;37(8):809-14.
190. Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, Syed I, Aryal P, Kahn BB. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance. *Cell Metab*. 2014;19(3):512-26.
191. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748-58.
192. Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(1):28-36.
193. Pfützner A, Standl E, Strotmann HJ, Schulze J, Hohberg C, Lübben G, et al. Association of high-sensitive C-reactive protein with advanced stage beta-cell dysfunction and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(5):556-60.
194. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle*. 2009;8(23):3885-92.
195. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:535918.
196. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2014-8.
197. Xu X, Su S, Wang X, Barnes V, De Miguel C, Ownby D, et al. Obesity is associated with more activated neutrophils in African American male youth. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(1):26-32.
198. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145-56.
199. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragón-Alonso A, Pascual-Díaz M, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):950-5.
200. Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porrás JA, Hernández M, Sabench F, et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):539-47.
201. Auguet T, Terra X, Hernández M, Sabench F, Porrás JA, Orellana-Gavaldà JM, et al. Clinical and adipocytokine changes after bariatric surgery in morbidly obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):188-94.
202. Arismendi E, Rivas E, Agustí A, Ríos J, Barreiro E, Vidal J, et al. The systemic inflammation of severe obesity before and after bariatric surgery. *PLoS One*. 2014;9(9):e107859.
203. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BW, Lenchik L, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):428-34.
204. Zhao R, Tang D, Yi S, Li W, Wu C, Lu Y, et al. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(1):e85770.
205. Zhao RX, Li WJ, Lu YR, Qin J, Wu CL, Tian M, et al. Increased peripheral proinflammatory T helper subsets contribute to cardiovascular complications in diabetic patients. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:596967.
206. Oswal A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(2):221-9.

207. García de la Torre N, Rubio MA, Bordiú E, Cabrerizo L, Aparicio E, Hernández C, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4276-81.
208. Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev.* 2007;65(5):251-6.
209. Blüher M, Fasshauer M, Tönjes A, Kratzsch J, Schön MR, Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(9):534-7.
210. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(1):24-9.
211. Botella-Carretero JJ, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Peromingo R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The increase in serum visfatin after bariatric surgery in morbidly obese women is modulated by weight loss, waist circumference, and presence or absence of diabetes before surgery. *Obes Surg.* 2008;18(8):1000-6.
212. Miller GD, Nicklas BJ, Fernandez A. Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(5):618-24.
213. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2552-63.
214. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
215. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793-801.
216. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444(7121):875-80.
217. Compher C, Badellino KO. Obesity and inflammation: lessons from bariatric surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(6):645-7.
218. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes.* 2005;54(8):2277-86.
219. Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes Surg.* 2010;20(5):559-68.
220. Boesing F, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, Vigil SV, Parizotto EB, Inácio DB, et al. Roux-en-Y bypass gastroplasty: markers of oxidative stress 6 months after surgery. *Obes Surg.* 2010;20(9):1236-44.
221. Hofsø D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, Jenssen T, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):735-45.
222. Chen J, Spagnoli A, Torquati A. Omental gene expression of adiponectin correlates with degree of insulin sensitivity before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2012;22(3):472-7.
223. Netto BD, Bettini SC, Clemente AP, Ferreira JP, Boritza K, Souza SeF, et al. Roux-en-Y gastric bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. *Obes Surg.* 2015;25(6):1010-8.
224. Simón I, Escoté X, Vilarrasa N, Gómez J, Fernández-Real JM, Megía A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(6):1124-8.
225. Sdralis E, Argentou M, Mead N, Kehagias I, Alexandridis T, Kalfarentzos F. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to sleeve gastrectomy with or without omentectomy. *Obes Surg.* 2013;23(7):965-71.

226. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, et al. Visceral fat resection in humans: effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):E182-9.
227. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(11):1886-9.
228. Gumbau V, Bruna M, Canelles E, Guaita M, Mulas C, Basés C, et al. A prospective study on inflammatory parameters in obese patients after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2014;24(6):903-8.
229. Swarbrick MM, Stanhope KL, Austrheim-Smith IT, Van Loan MD, Ali MR, Wolfe BM, et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia*. 2008;51(10):1901-11.
230. Handisurya A, Riedl M, Vila G, Maier C, Clodi M, Prikoszovich T, et al. Serum vispin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg*. 2010;20(2):198-203.
231. Siejka A, Jankiewicz-Wika J, Kołomecki K, Cywiński J, Piestrzeniewicz K, Świętosławski J, et al. Long-term impact of vertical banded gastroplasty (VBG) on plasma concentration of leptin, soluble leptin receptor, ghrelin, omentin-1, obestatin, and retinol binding protein 4 (RBP4) in patients with severe obesity. *Cytokine*. 2013;64(2):490-3.
232. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*. 2005;130(1-2):7-13.
233. Haider DG, Schindler K, Prager G, Bohdjalian A, Luger A, Wolzt M, et al. Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1168-71.
234. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Silva C, Rotellar F, et al. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(2):208-15.
235. Tschoner A, Sturm W, Engl J, Kaser S, Laimer M, Laimer E, et al. Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(11):2439-44.
236. Barazzoni R, Zanetti M, Semolic A, Pirulli A, Cattin MR, Biolo G, et al. High plasma retinol binding protein 4 (RBP4) is associated with systemic inflammation independently of low RBP4 adipose expression and is normalized by transplantation in nonobese, nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(1):56-63.
237. Hosseinzadeh-Attar MJ, Golpaie A, Janani L, Derakhshanian H. Effect of weight reduction following bariatric surgery on serum visfatin and adiponectin levels in morbidly obese subjects. *Obes Facts*. 2013;6(2):193-202.
238. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(10):2391-5.
239. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*. 2011;54(5):1200-11.
240. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4409-13.
241. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28(2):87-91.
242. Sahlman J, Miettinen K, Peuhkurinen K, Seppä J, Peltonen M, Herder C, et al. The activation of the inflammatory cytokines in overweight patients with mild obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2010;19(2):341-8.

243. Constantinidis J, Erelidis S, Angouridakis N, Konstantinidis I, Vital V, Angouridaki C. Cytokine changes after surgical treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(10):1275-9.
244. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Collins B, Basta M, et al. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(8):585-95.
245. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J*. 2005;46(5):801-9.
246. Guven SF, Turkkani MH, Ciftci B, Ciftci TU, Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):217-21.
247. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010;5(8):e12065.
248. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(1):H234-7.
249. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):580-6.
250. Patel SR, Palmer LJ, Larkin EK, Jenny NS, White DP, Redline S. Relationship between obstructive sleep apnea and diurnal leptin rhythms. *Sleep*. 2004;27(2):235-9.
251. Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Bossi R, Beck-Peccoz P, et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(8):700-5.
252. Lam JC, Xu A, Tam S, Khong PI, Yao TJ, Lam DC, et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31(12):1721-7.
253. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Yoshida R, Funahashi T, Shimomura I. Nocturnal falls of adiponectin levels in sleep apnea with abdominal obesity and impact of hypoxia-induced dysregulated adiponectin production in obese murine mesenteric adipose tissue. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(3):240-7.
254. Carneiro G, Togeiro SM, Ribeiro-Filho FF, Truksinas E, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(6):537-42.
255. Sánchez-de-la-Torre M, Mediano O, Barceló A, Piérola J, de la Peña M, Esquinas C, et al. The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. *Sleep Breath*. 2012;16(3):649-56.
256. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.
257. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*. 2007;62(6):509-14.
258. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2005;127(3):716-21.
259. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung*. 2008;186(4):209-17.
260. Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU, Tavil Y, Bukan N. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2008;76(3):324-30.
261. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):824-30.



262. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktsdottir B, Olafsson I, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep*. 2012;35(7):921-32.
263. Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(5):538-40.
264. Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002;122(3):829-39.
265. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2007;8(1):12-7.
266. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2005;127(2):543-9.
267. Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14(11):1139-50.
268. Trenell MI, Ward JA, Yee BJ, Phillips CL, Kemp GJ, Grunstein RR, et al. Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):679-87.
269. Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2004;23(4):601-4.
270. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-92.
271. Cuhadaroğlu C, Utkusavaş A, Oztürk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung*. 2009;187(2):75-81.
272. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
273. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
274. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62(6):1105-10.
275. Liao J, Farmer J. Arterial stiffness as a risk factor for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(2):387.
276. Jordan J, Nilsson PM, Kotsis V, Olsen MH, Grassi G, Yumuk V, et al. Joint scientific statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: Obesity and early vascular ageing. *J Hypertens*. 2015;33(3):425-34.
277. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38(3):429-33.
278. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42(4):468-73.
279. Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):495-502.
280. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(5):1118-22.

281. Jia G, Aroor AR, DeMarco VG, Martinez-Lemus LA, Meininger GA, Sowers JR. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front Physiol.* 2015;6:231.
282. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med.* 1994;330(20):1431-8.
283. Wilkinson IB, McEniery CM. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004;31(11):795-9.
284. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension.* 2004;44(2):112-6.
285. Benetos A, Safar ME. Aortic collagen, aortic stiffness, and AT1 receptors in experimental and human hypertension. *Can J Physiol Pharmacol.* 1996;74(7):862-6.
286. Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tominaga T, Sato A, et al. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1991;9(1):17-22.
287. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension.* 1985;7(5):675-80.
288. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1005-11.
289. Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH, Fuller JH, Chaturvedi N, Stehouwer CD, et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension.* 2005;46(1):232-7.
290. Phillips SA, Jurva JW, Syed AQ, Kulinski JP, Pleuss J, Hoffmann RG, et al. Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity. *Hypertension.* 2008;51(2):376-82.
291. Nickenig G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation.* 1998;98(22):2453-60.
292. Jia G, Sowers JR. Endothelial dysfunction potentially interacts with impaired glucose metabolism to increase cardiovascular risk. *Hypertension.* 2014;64(6):1192-3.
293. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753-60.
294. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1881-6.
295. Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, et al. The effect of obesity and weight loss on aortic pulse wave velocity as assessed by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(12):2311-6.
296. Ikonomidis I, Mazarakis A, Papadopoulos C, Patsouras N, Kalfarentzos F, Lekakis J, et al. Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals with morbid obesity: a 3-year follow-up study. *J Hypertens.* 2007;25(2):439-47.
297. Nordstrand N, Gjevestad E, Hertel JK, Johnson LK, Saltvedt E, Røislien J, et al. Arterial stiffness, lifestyle intervention and a low-calorie diet in morbidly obese patients-a nonrandomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(4):690-7.
298. Yu H, Chen J, Lu J, Bao Y, Tu Y, Zhang L, et al. Decreased visceral fat area correlates with improved arterial stiffness after Roux-en-Y gastric bypass in Chinese obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2015.
299. Arner P, Bäckdahl J, Hemmingsson P, Stenvinkel P, Eriksson-Hogling D, Näslund E, et al. Regional variations in the relationship between arterial stiffness and adipocyte volume or number in obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(2):222-7.
300. Iancu ME, Copăescu C, Șerban M, Ginghină C. Favorable changes in arterial elasticity, left ventricular mass, and diastolic function after significant weight loss following laparoscopic sleeve gastrectomy in obese individuals. *Obes Surg.* 2014;24(3):364-70.

301. Samaras K, Viardot A, Lee PN, Jenkins A, Botelho NK, Bakopoulos A, et al. Reduced arterial stiffness after weight loss in obese type 2 diabetes and impaired glucose tolerance: the role of immune cell activation and insulin resistance. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):40-8.
302. Shargorodsky M, Flead A, Boaz M, Gavish D, Zimlichman R. The effect of a rapid weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding on arterial stiffness, metabolic and inflammatory parameters in patients with morbid obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(11):1632-8.
303. Gjevestad E, Hjelmessaeth J, Sandbu R, Nordstrand N. Effects of intensive lifestyle intervention and gastric bypass on aortic stiffness: a 1-year nonrandomized clinical study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(1):37-45.
304. Bakker JP, Balachandran JS, Tecilizich F, Deyoung PN, Smales E, Veves A, et al. Pilot study of the effects of bariatric surgery and continuous positive airway pressure treatment on vascular function in obese subjects with obstructive sleep apnoea. *Intern Med J*. 2013;43(9):993-8.
305. Sjöström CD, Peltonen M, Sjöström L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. *Obes Res*. 2001;9(3):188-95.
306. Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW, et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2008;63(7):578-83.
307. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(12):677-85.
308. Tanriverdi H, Evrengul H, Kara CO, Kuru O, Tanriverdi S, Ozkurt S, et al. Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis. *Respiration*. 2006;73(6):741-50.
309. Noda A, Nakata S, Fukatsu H, Yasuda Y, Miyao E, Miyata S, et al. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2008;31(6):1109-14.
310. Phillips C, Hedner J, Berend N, Grunstein R. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep*. 2005;28(5):604-9.
311. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2010;79(5):363-9.
312. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8.
313. Protogerou AD, Laaban JP, Czernichow S, Kostopoulos C, Lekakis J, Safar ME, et al. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. *J Hum Hypertens*. 2008;22(6):415-22.
314. Tomiyama H, Takata Y, Shiina K, Matsumoto C, Yamada J, Yoshida M, et al. Concomitant existence and interaction of cardiovascular abnormalities in obstructive sleep apnea subjects with normal clinic blood pressure. *Hypertens Res*. 2009;32(3):201-6.
315. Nagahama H, Soejima M, Uenomachi H, Higashi Y, Yotsumoto K, Samukawa T, et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Intern Med*. 2004;43(3):184-8.
316. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Usui Y, Asano K, Hirayama Y, et al. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study. *Hypertens Res*. 2006;29(6):433-41.
317. Tavit Y, Kanbay A, Sen N, Ulukavak Ciftçi T, Abaci A, Yalçın MR, et al. The relationship between aortic stiffness and cardiac function in patients with obstructive sleep apnea, independently from systemic hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(4):366-72.
318. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):490-5.

319. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
320. Kasikcioglu HA, Karasulu L, Durgun E, Oflaz H, Kasikcioglu E, Cuhadaroglu C. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Heart Vessels*. 2005;20(6):239-44.
321. Seetho IW, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, Wilding JP. Obstructive sleep apnea is associated with increased arterial stiffness in severe obesity. *J Sleep Res*. 2014;23(6):700-8.
322. Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, Stefanadis C, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2013;17(1):19-28.
323. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):706-12.
324. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1488-96.
325. Seetho IW, Asher R, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, et al. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1155-65.
326. Wegiel B, Nemeth Z, Correa-Costa M, Bulmer AC, Otterbein LE. Heme oxygenase-1: a metabolic nuke. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(11):1709-22.
327. Hosick PA, Stec DE. Heme oxygenase, a novel target for the treatment of hypertension and obesity? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(2):R207-14.
328. Pae HO, Son Y, Kim NH, Jeong HJ, Chang KC, Chung HT. Role of heme oxygenase in preserving vascular bioactive NO. *Nitric Oxide*. 2010;23(4):251-7.
329. Ryter SW, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: novel therapeutic strategies in critical care medicine. *Curr Drug Targets*. 2010;11(12):1485-94.
330. Poss KD, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(20):10925-30.
331. Abraham NG, Tsenovoy PL, McClung J, Drummond GS. Heme oxygenase: a target gene for anti-diabetic and obesity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(5):412-21.
332. Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(5):841-9.
333. Dennery PA, McDonagh AF, Spitz DR, Rodgers PA, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med*. 1995;19(4):395-404.
334. Neuzil J, Gebicki JM, Stocker R. Radical-induced chain oxidation of proteins and its inhibition by chain-breaking antioxidants. *Biochem J*. 1993;293 ( Pt 3):601-6.
335. Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Yoshikawa A, Oketani N, et al. Relationship between bilirubin concentration, coronary endothelial function, and inflammatory stress in overweight patients. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(5):403-12.
336. Zhang X, Shan P, Alam J, Davis RJ, Flavell RA, Lee PJ. Carbon monoxide modulates Fas/Fas ligand, caspases, and Bcl-2 family proteins via the p38alpha mitogen-activated protein kinase pathway during ischemia-reperfusion lung injury. *J Biol Chem*. 2003;278(24):22061-70.
337. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med*. 2000;6(4):422-8.
338. Sunderram J, Semmlow J, Thakker-Varia S, Bhaumik M, Hoang-Le O, Neubauer JA. Heme oxygenase-1-dependent central cardiorespiratory adaptations to chronic hypoxia in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(2):R300-12.
339. Morita T, Mitsialis SA, Koike H, Liu Y, Kourembanas S. Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1997;272(52):32804-9.

340. Mishra S, Fujita T, Lama VN, Nam D, Liao H, Okada M, et al. Carbon monoxide rescues ischemic lungs by interrupting MAPK-driven expression of early growth response 1 gene and its downstream target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(13):5191-6.
341. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays*. 2004;26(3):270-80.
342. Lin H, Yu CH, Jen CY, Cheng CF, Chou Y, Chang CC, et al. Adiponectin-mediated heme oxygenase-1 induction protects against iron-induced liver injury via a PPAR $\alpha$  dependent mechanism. *Am J Pathol*. 2010;177(4):1697-709.
343. Loboda A, Jazwa A, Grochot-Przeczek A, Rutkowski AJ, Cisowski J, Agarwal A, et al. Heme oxygenase-1 and the vascular bed: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(10):1767-812.
344. Yang L, Quan S, Nasjletti A, Laniado-Schwartzman M, Abraham NG. Heme oxygenase-1 gene expression modulates angiotensin II-induced increase in blood pressure. *Hypertension*. 2004;43(6):1221-6.
345. Vera T, Kelsen S, Yanes LL, Reckelhoff JF, Stec DE. HO-1 induction lowers blood pressure and superoxide production in the renal medulla of angiotensin II hypertensive mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(4):R1472-8.
346. Sacerdoti D, Escalante B, Abraham NG, McGiff JC, Levere RD, Schwartzman ML. Treatment with tin prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Science*. 1989;243(4889):388-90.
347. Duckers HJ, Boehm M, True AL, Yet SF, San H, Park JL, et al. Heme oxygenase-1 protects against vascular constriction and proliferation. *Nat Med*. 2001;7(6):693-8.
348. Otterbein LE, Zuckerbraun BS, Haga M, Liu F, Song R, Usheva A, et al. Carbon monoxide suppresses arteriosclerotic lesions associated with chronic graft rejection and with balloon injury. *Nat Med*. 2003;9(2):183-90.
349. Schwertner HA, Vitek L. Gilbert syndrome, UGT1A1\*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis*. 2008;198(1):1-11.
350. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, et al. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation*. 2012;126(5):598-603.
351. Li M, Kim DH, Tsenovoy PL, Peterson SJ, Rezzani R, Rodella LF, et al. Treatment of obese diabetic mice with a heme oxygenase inducer reduces visceral and subcutaneous adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity and glucose tolerance. *Diabetes*. 2008;57(6):1526-35.
352. Ndisang JF, Lane N, Jadhav A. The heme oxygenase system abates hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats by potentiating insulin-sensitizing pathways. *Endocrinology*. 2009;150(5):2098-108.
353. Peterson SJ, Kim DH, Li M, Positano V, Vanella L, Rodella LF, et al. The L-4F mimetic peptide prevents insulin resistance through increased levels of HO-1, pAMPK, and pAKT in obese mice. *J Lipid Res*. 2009;50(7):1293-304.
354. Ndisang JF, Jadhav A. Up-regulating the hemeoxygenase system enhances insulin sensitivity and improves glucose metabolism in insulin-resistant diabetes in Goto-Kakizaki rats. *Endocrinology*. 2009;150(6):2627-36.
355. Burgess A, Li M, Vanella L, Kim DH, Rezzani R, Rodella L, et al. Adipocyte heme oxygenase-1 induction attenuates metabolic syndrome in both male and female obese mice. *Hypertension*. 2010;56(6):1124-30.
356. Jenko-Pražnikar Z, Petelin A, Jurdana M, Žiberna L. Serum bilirubin levels are lower in overweight asymptomatic middle-aged adults: an early indicator of metabolic syndrome? *Metabolism*. 2013;62(7):976-85.

357. Oda E, Kawai R. Bilirubin is negatively associated with hemoglobin a(1c) independently of other cardiovascular risk factors in apparently healthy Japanese men and women. *Circ J*. 2011;75(1):190-5.
358. Ahlström K, Biber B, Aberg A, Waldenström A, Ronquist G, Abrahamsson P, et al. Metabolic responses in ischemic myocardium after inhalation of carbon monoxide. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(8):1036-42.
359. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3529-40.
360. Lehr S, Hartwig S, Lamers D, Famulla S, Müller S, Hanisch FG, et al. Identification and validation of novel adipokines released from primary human adipocytes. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11(1):M111.010504.
361. Galbraith RA, Kappas A. Intracerebroventricular administration of cobalt protoporphyrin elicits prolonged weight reduction in rats. *Am J Physiol*. 1991;261(6 Pt 2):R1395-401.
362. Galbraith RA, Kappas A. Regulation of food intake and body weight in rats by the synthetic heme analogue cobalt protoporphyrin. *Am J Physiol*. 1991;261(6 Pt 2):R1388-94.
363. Peterson SJ, Drummond G, Kim DH, Li M, Kruger AL, Ikehara S, et al. L-4F treatment reduces adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity in obese mice. *J Lipid Res*. 2008;49(8):1658-69.
364. Nicolai A, Li M, Kim DH, Peterson SJ, Vanella L, Positano V, et al. Heme oxygenase-1 induction remodels adipose tissue and improves insulin sensitivity in obesity-induced diabetic rats. *Hypertension*. 2009;53(3):508-15.
365. Shakeri-Manesch S, Zeyda M, Huber J, Ludvik B, Prager G, Stulnig TM. Diminished upregulation of visceral adipose heme oxygenase-1 correlates with waist-to-hip ratio and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(11):1257-64.
366. Jais A, Einwallner E, Sharif O, Gossens K, Lu TT, Soyol SM, et al. Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell*. 2014;158(1):25-40.
367. Hoffmann MS, Singh P, Wolk R, Romero-Corral A, Raghavakaimal S, Somers VK. Microarray studies of genomic oxidative stress and cell cycle responses in obstructive sleep apnea. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(6):661-9.
368. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
369. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract*. 2008;14 Suppl 1:1-83.
370. Baltasar A, Perez N, Serra C, Bou R, Bengochea M, Borrás F. Weight loss reporting: predicted body mass index after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011;21(3):367-72.
371. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
372. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-71.
373. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22(3):217-24.
374. Thornton JC, Miller A. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984;20(6):571-2.

375. [Normative of arterial gas analysis. Working Group of the SEPAR for the practice of arterial gas analysis]. *Arch Bronconeumol*. 1998;34(3):142-53.
376. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68.
377. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Buttà C, Miceli S, Licata G, Pinto A. Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation. *Curr Pharm Des*. 2012;18(28):4385-413.
378. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(6):735-9.
379. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(2):40-6.
380. Leung PO, Wang SH, Lu SH, Chou WH, Shiau CY, Chou TC. Simvastatin inhibits pro-inflammatory mediators through induction of heme oxygenase-1 expression in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. *Toxicol Lett*. 2011;207(2):159-66.
381. Wang XQ, Luo NS, Salah ZQ, Lin YQ, Gu MN, Chen YX. Atorvastatin Attenuates TNF-alpha Production via Heme Oxygenase-1 Pathway in LPS-stimulated RAW264.7 Macrophages. *Biomed Environ Sci*. 2014;27(10):786-93.
382. Ekstedt M, Akerstedt T, Söderström M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosom Med*. 2004;66(6):925-31.
383. Kobayashi M, Miyazawa N, Takeno M, Murakami S, Kirino Y, Okouchi A, et al. Circulating carbon monoxide level is elevated after sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2008;134(5):904-10.
384. Bao W, Song F, Li X, Rong S, Yang W, Zhang M, et al. Plasma heme oxygenase-1 concentration is elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2010;5(8):e12371.
385. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens*. 2005;23(3):463-73.
386. Keles T, Durmaz T, Bayram NA, Ciftci B, Yeter E, Akcay M, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on aortic stiffness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography*. 2009;26(10):1217-24.
387. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*. 1995;26(3):491-6.
388. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens*. 2002;15(4 Pt 1):321-5.
389. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(11):1527-35.
390. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370-9.
391. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2181-5.
392. van Rooyen Y, Schutte AE, Huisman HW, Eloff FC, Du Plessis JL, Kruger A, et al. Inflammation as Possible Mediator for the Relationship Between Lung and Arterial Function. *Lung*. 2016;194(1):107-15.
393. Duprez DA, Hearst MO, Lutsey PL, Herrington DM, Ouyang P, Barr RG, et al. Associations among lung function, arterial elasticity, and circulating endothelial and inflammation markers: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;61(2):542-8.

394. Norman G, Norton GR, Gomes M, Michel F, Majane OH, Sareli P, et al. Circulating resistin concentrations are independently associated with aortic pulse wave velocity in a community sample. *J Hypertens*. 2016;34(2):274-81.
395. Teoh WL, Price JF, Williamson RM, Payne RA, Van Look LA, Reynolds RM, et al. Metabolic parameters associated with arterial stiffness in older adults with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 diabetes study. *J Hypertens*. 2013;31(5):1010-7.
396. Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D, et al. Circulating Adipokines and Vascular Function: Cross-Sectional Associations in a Community-Based Cohort. *Hypertension*. 2016;67(2):294-300.
397. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012;30(4):633-46.
398. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, Cetin M, Erdogan T, Dogan S, et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press*. 2013;22(1):34-8.
399. Saeed S, Waje-Andreassen U, Lønnebakken MT, Fromm A, Øyegarden H, Naess H, et al. Covariates of non-dipping and elevated night-time blood pressure in ischemic stroke patients: the Norwegian Stroke in the Young Study. *Blood Press*. 2015:1-7.
400. Zou J, Zhang P, Yu H, Di J, Han X, Yin S, et al. Effect of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Obstructive Sleep Apnea in a Chinese Population with Obesity and T2DM. *Obes Surg*. 2015;25(8):1446-53.
401. Santana AN, Souza R, Martins AP, Macedo F, Rascovski A, Salge JM. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respir Med*. 2006;100(6):1100-4.
402. Dávila-Cervantes A, Domínguez-Cherit G, Borunda D, Gamino R, Vargas-Vorackova F, González-Barranco J, et al. Impact of surgically-induced weight loss on respiratory function: a prospective analysis. *Obes Surg*. 2004;14(10):1389-92.
403. de Souza SA, Faintuch J, Cecconello I. Spirometric function improves in the morbidly obese after 1-year post-surgery. *Obes Surg*. 2010;20(9):1273-7.
404. Kapturczak MH, Wasserfall C, Brusko T, Campbell-Thompson M, Ellis TM, Atkinson MA, et al. Heme oxygenase-1 modulates early inflammatory responses: evidence from the heme oxygenase-1-deficient mouse. *Am J Pathol*. 2004;165(3):1045-53.
405. Cao J, Peterson SJ, Sodhi K, Vanella L, Barbagallo I, Rodella LF, et al. Heme oxygenase gene targeting to adipocytes attenuates adiposity and vascular dysfunction in mice fed a high-fat diet. *Hypertension*. 2012;60(2):467-75.
406. Ndisang JF, Lane N, Jadhav A. Upregulation of the heme oxygenase system ameliorates postprandial and fasting hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(5):E1029-41.
407. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg*. 2008;18(9):1077-82.
408. Viana EC, Araujo-Dasilio KL, Miguel GP, Bressan J, Lemos EM, Moyses MR, et al. Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on IL-6 and TNF- $\alpha$ . Prospective clinical trial. *Obes Surg*. 2013;23(8):1252-61.
409. Formoso G, Taraborrelli M, Guagnano MT, D'Adamo M, Di Pietro N, Tartaro A, et al. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. *PLoS One*. 2012;7(12):e52774.
410. Careaga M, Esmatjes E, Nuñez I, Molero J, Vidal J, Flores L. Effect of weight loss on abnormal 24-hour blood pressure patterns in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2015.
411. Ortega E, Morínigo R, Flores L, Moize V, Rios M, Lacy AM, et al. Predictive factors of excess body weight loss 1 year after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2012;26(6):1744-50.



412. de Raaff CA, Coblijn UK, de Vries N, Heymans MW, van den Berg BT, van Tets WF, et al. Predictive Factors for Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Does Obstructive Sleep Apnea Influence Weight Loss? *Obes Surg.* 2016;26(5):1048-56.

