



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**TÍTULO DEL TRABAJO
EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

**PRESENTA:
Marcela Rodríguez Flores**

**TUTORES PRINCIPALES:
Carlos Aguilar Salinas
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
Paul Poirier
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA Y NEUMOLOGÍA DE QUÉBEC, UNIVERSIDAD LAVAL**

**MIEMBROS DE COMITÉ TUTOR
Dr. Carlos Cantú Brito
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
Dr. Armando Tovar Palacio
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE	Pg
Agradecimientos	3
Resumen	4
Antecedentes	6
Impacto de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares	6
Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular asociada con la obesidad	6
Péptidos natriuréticos en el contexto de la obesidad	8
Reactividad vascular cerebral y obesidad	9
Impacto de los tratamientos para la obesidad sobre la salud cardiovascular	12
Eficacia de la cirugía bariátrica en los desenlaces de la obesidad	14
Planteamiento del problema	17
Justificación	17
Objetivos	18
Hipótesis	18
Métodos	19
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	19
Criterios de eliminación	20
Protocolo de estudio	20
Cálculo del tamaño de muestra y razonamiento estadístico	26
Resultados	28
Discusión	39
Conclusiones	44
Referencias	43

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y al equipo de trabajo del programa de cirugía bariátrica del Instituto de Cardiología y Neumología de Québec por la colaboración para llevar a cabo este proyecto de investigación, sin cuya experiencia y trabajo no habría sido posible. La escucha y consejos del Dr. Aguilar y el Dr. Poirier, y el apoyo de mi familia y amigos me dieron inspiración y fuerza invaluable para lograr ser mejor persona e investigadora. En especial agradezco a Ed, Cristina y mis tres padres por su presencia y cuidado.

RESUMEN

Antecedentes. Las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad vascular cerebral, causan gran parte de la morbimortalidad derivada de la obesidad. Varios mecanismos (lipólisis alterada, efectos hemodinámicas y exacerbación de la inflamación) promueven daño cardíaco y vascular, generando cambios estructurales y funcionales miocárdicos. Los péptidos natriuréticos (incluyendo NT-proBNP), además de regular la tensión arterial y volumen intravascular, estimulan la oxidación de lípidos y el gasto energético por los adipocitos, cuya función se encuentra alterada en la obesidad. Esta “disfunción natriurética” vincula a las enfermedades cardiovasculares con los cambios en el peso y da lugar a manifestaciones como la hipertensión resistente a tratamiento. La obesidad también se asocia de forma independiente con trastornos funcionales de la hemodinámica cerebral evaluada por medio de la reactividad vascular cerebral (RVC). Estas alteraciones comparten señales metabólicas, hemodinámicas y respiratorias comunes de la cardiopatía de la obesidad, pero pueden manifestarse diferente dentro del mismo índice de masa corporal (IMC).

La cirugía bariátrica es el tratamiento de elección para sujetos con obesidad severa, ya que disminuye significativamente el peso, la incidencia de enfermedades cardiovasculares, y la mortalidad. La evaluación ecocardiográfica en sujetos sometidos cirugía bariátrica ha mostrado disminución de la masa ventricular izquierda (MVI) en aquellos con hipertrofia miocárdica, y diferentes grados de mejoría en parámetros funcionales. Sin embargo, no se conocen por completo los mecanismos que generan mejoría de esta cardiomiopatía y las respuestas hemodinámicas acompañantes. La evaluación de individuos sometidos a cirugía bariátrica ofrece la oportunidad de estudiar la asociación entre los cambios antropométricos y mediadores hemodinámicos e inflamatorios con la respuesta metabólica, cardíaca y vascular cerebral. Ya que no se conocen con precisión la dirección y magnitud de estas señales, su comparación con el tratamiento médico tiene el potencial de conocer mejor el impacto de los diferentes grados de reducción de peso y los efectos independientes de los mecanismos quirúrgicos. El objetivo del estudio fue determinar la asociación de los niveles de NT-proBNP y la inflamación con los cambios cardíacos estructurales (volúmenes auriculares, MVI) y funcionales (función sistólica y diastólica) después de 12 y 24 meses de dos tipos de cirugía bariátrica (derivación gástricoyeyunal [DGY], y derivación biliopancreática [DBP]) en comparación con tratamiento médico para la obesidad.

Métodos. Estudio prospectivo, prolectivo para comparar los desenlaces de pacientes de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del INNSZ tratados con DGY o tratamiento

médico para la obesidad. Se llevó a cabo un estudio paralelo con pacientes del Instituto Universitario de Cardiología y Neumología de Québec quienes se sometieron a DBP, pacientes con obesidad quienes permanecieron en lista de espera para cirugía, y un grupo control sin obesidad. Se analizaron la asociación entre el cambio de la MVI con el cambio en las concentraciones de NT-proBNP, proteína C reactiva (PCR) y factores clínicos relevantes a los 12 y 24 meses después de cada tipo de tratamiento. Se realizó un análisis de regresión múltiple por pasos para determinar los predictores de la MVI y los del cambio en las concentraciones de NT-proBNP.

Resultados. Se incluyó a 69 pacientes en el estudio, 32 en el grupo de DGY (edad 43.6 años, IMC 50.5 kg/m²) y 37 en el de tratamiento médico (edad 42.9 años, IMC 44.1 kg/m²) en México, y en el grupo de Canadá se incluyó a 38 pacientes sometidos a DBP (41 años, IMC 48.4 kg/m²), 19 sujetos con obesidad en lista de espera (45 años, IMC 46.7 kg/m²), y 18 controles sin obesidad (43.2 años, IMC 24.5 kg/m²). En los grupos de tratamiento quirúrgico, hubo cambios significativos en el IMC y mejoría en los parámetros metabólicos con reducción de los niveles de PCR a los 12 y 24 meses. En contraste, los pacientes que recibieron tratamiento médico mejoraron menos el IMC, la sensibilidad a la insulina y lípidos a los 12 meses, los últimos y el IMC regresando a los parámetros basales a los 24 meses, sin cambios en las concentraciones de PCR. Las concentraciones de NT-proBNP se incrementaron significativamente con el tratamiento quirúrgico y no se modificaron con el tratamiento médico. Los pacientes del grupo de cirugía bariátrica tuvieron mejoría en la presión arterial pulmonar (PSAP) a los 12 meses y a los 24 meses se observó mejoría en los parámetros de función diastólica y la MVI disminuyó significativamente. Con el tratamiento médico hubo empeoramiento no significativo de la deformación a los 12 meses, y mejoría no significativa en el grupo de tratamiento quirúrgico. En la evaluación de 12 meses, el cambio en la MVI se asoció de forma independiente con el cambio en el IMC y PCR, y los factores asociados con el cambio en NT-pro BNP fueron el cambio en el IMC y la tensión arterial sistólica.

Conclusiones. En sujetos con obesidad moderada y severa, hubo efecto cardiovascular benéfico proporcional a la magnitud y mantenimiento de la pérdida de peso, y el fracaso en la pérdida de peso se asoció con deterioro progresivo en la función cardiovascular, aún en individuos jóvenes sin diabetes ni hipertensión. La reducción de la MVI se asoció con disminución de la inflamación pero no con el NT-proBNP. El incremento en las concentraciones de NT-proBNP asociado con la reducción de peso y tensión arterial, y paralelo a la mejoría (y no empeoramiento) cardiaca, muestra otro aspecto de esta vía hormonal en el contexto de obesidad, cuya comprensión es relevante en búsqueda de intervenciones cardiovasculares para sujetos que la padecen.

ANTECEDENTES

Impacto de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares

La obesidad incrementa la incidencia de enfermedad cardiovascular y la mortalidad, principalmente con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC), insuficiencia cardiaca (IC), fibrilación auricular y enfermedad vascular cerebral (EVC) (1). Dada una prevalencia mundial de obesidad mayor del 34% (2), sus consecuencias cardiovasculares se incrementarán en los próximos años. Varios estudios longitudinales con evaluación de la trayectoria de índice de masa corporal (IMC) desde la infancia, incluyendo al estudio longitudinal de Fels, el estudio de Bogalusa y el estudio de Jóvenes Finlandeses, han encontrado que las trayectorias en los rangos más altos se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular en la vida adulta (3). El estudio de Bogalusa encontró que la obesidad predijo independientemente dilatación del VI en una población de 832 adultos jóvenes de 23 a 43 años. Después de ajustar por edad, grupo étnico, IMC, tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), el IMC fue el predictor más fuerte de dilatación del ventrículo izquierdo (VI) al final de la diástole (razón de momios [OR por sus siglas en inglés] de 1.12, IC al 95% 1.02 a 1.19, y 1.05 con IC 95% de 1.05 a 1.3 en hombres y mujeres, respectivamente) (4). En el Estudio Multi-Étnico de Aterosclerosis (MESA) se encontró una asociación entre la resistencia a la insulina y el índice cintura:cadera con el remodelamiento cardiaco independiente del IMC, lo que muestra el papel independiente de los factores metabólicos en la cardiomiopatía asociada con las comorbilidades metabólicas en presencia de obesidad (5).

Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular asociada con la obesidad

La obesidad promueve el desarrollo de enfermedad cardiovascular a través de diversos mecanismos, incluyendo secreción alterada de adipocinas, depósito de grasa intramiocárdica y epicárdica, incremento de la inflamación, desequilibrio de la activación simpática y del sistema Renina Angiotensina Aldosterona e incremento en los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, lo que tiene efectos hemodinámicos centrales, estructurales, y provoca alteraciones funcionales miocárdicas (6-10). La distribución de la grasa corporal también se reconoce como un factor que influye en el desarrollo de enfermedades crónicas, y la capacidad de expansión de la grasa corporal hacia diferentes tejidos resulta en una gran heterogeneidad entre las manifestaciones cardiovasculares que se pueden observar dentro de los diferentes grados de obesidad (11). Este es el motivo de recomendar medir la acumulación de grasa abdominal por medio

de la circunferencia abdominal para la estimación del riesgo cardiovascular (12). La presencia de elevados niveles de ácidos grasos circulantes, resistencia a la insulina, disfunción de adipocinas e inflamación también son indicadores de acumulación visceral y ectópica de grasa (13). El depósito de grasa en el corazón ha mostrado tener un papel importante en las enfermedades cardiovasculares (14). La grasa pericárdica se considera un índice del depósito de lípidos cardiacos, y tiene correlación con la masa del VI, el diámetro auricular, y la función diastólica del VI (15). Además, diversos mediadores de la inflamación incluyendo a la proteína C reactiva (PCR) se han asociado con el grosor de grasa epicárdica de forma independiente de los factores genéticos en los individuos con obesidad (16, 17).

Los individuos con obesidad severa comúnmente desarrollan hipertrofia del VI (HVI), la cual puede ser excéntrica o concéntrica. En sujetos normotensos predomina la HVI excéntrica (18), en contraste con los sujetos obesos con hipertensión arterial de larga evolución, en quienes se observa HVI concéntrica con frecuencia y puede ocurrir más comúnmente que la excéntrica (19). Se ha reportado que aproximadamente 50% de los pacientes con IC tienen fracción de expulsión conservada (ICFEC), un fenómeno caracterizado por remodelamiento concéntrico, HVI, incremento de la matriz extracelular, relajación y llenado anormales del VI, disminución de la distensibilidad diastólica, y transporte anormal de calcio (20). La ICFEC mostró una mortalidad similar en comparación con los pacientes con FE reducida en una evaluación de 6 meses de sujetos con IC. En este estudio, las concentraciones medias de péptido natriurético tipo B fueron mayores en pacientes con FE reducida en comparación con aquellos con FE conservada, y cuando la disfunción diastólica fue más severa (21). La disfunción de la relajación del VI se relaciona con las manifestaciones clínicas de la ICFEC, evaluada por medio de ecocardiografía, cateterización cardiaca y concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP por sus siglas en inglés) (22). Se han asociado con la ICFEC la edad avanzada, género femenino, y antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial o fibrilación auricular (20, 23, 24). También se ha encontrado una asociación entre el sobrepeso y la obesidad con ICFEC por medio de ecocardiograma transtorácico (25). Recientemente se ha reportado que el remodelamiento de este tipo de cardiopatía se debe en parte a un estado pro-inflamatorio sistémico en el que ocurre inflamación microvascular endotelial, promoviendo la rigidez miocárdica (26). Un estudio demostró una menor velocidad telediastólica mitral (E'), y un mayor flujo transmitral diastólico/ E' en sujetos con IMC elevado y función sistólica conservada (27). Los avances en la tecnología ecocardiográfica proporcionan mayor información sobre la estructura y función miocárdicas mediante el rastreo de señales ecocardiográficas (speckle tracking) (28). Con

esta nueva modalidad de ecocardiografía bidimensional se puede medir con detalle el estado de la deformación miocárdica, y obtener información sobre alteraciones sistólicas y diastólicas incipientes en ausencia de enfermedad cardiovascular establecida (29). En algunos contextos clínicos como en la cardiopatía isquémica, una deformación de $<-17\%$ se ha asociado con peores desenlaces clínicos (30). Se ha encontrado una correlación positiva entre el IMC y el deterioro de la deformación longitudinal global del corazón (31). Sin embargo, en sujetos con IC con fracción de expulsión reducida (ICFER), el sobrepeso y la obesidad se han asociado con mejores desenlaces clínicos en algunos estudios, a lo que se le ha denominado “paradoja de la obesidad” (32). Este concepto se ha cuestionado cada vez más, ya que la mayoría de los estudios que reportan mejores desenlaces cardiovasculares con obesidad emplearon el IMC para establecer el diagnóstico de obesidad, mientras que el diagnóstico de acuerdo a la circunferencia abdominal (CA) y el índice cintura:cadera ha mostrado una mayor asociación positiva con la enfermedad cardiovascular (33).

Péptidos natriuréticos en el contexto de la obesidad

Otro aspecto relevante en la relación de la obesidad con las enfermedades cardiovasculares es la interacción parácrina y endócrina que existe entre el corazón y el tejido adiposo. Los cardiomiocitos secretan una familia de hormonas conocidas como péptidos natriuréticos (NPs) (34). Desde su descubrimiento en la década de los 80s, sus acciones se atribuyeron a los efectos natriurético, diurético y vasodilatador que poseen en los riñones, vasos sanguíneos, y médula suprarrenal, con una función importante en el control de la tensión arterial (35, 36). Sin embargo, recientemente se identificó que los receptores para los NPs no se limitaban únicamente a esos tejidos, sino que también están presentes en los adipocitos (37). El péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B (BNP por sus siglas en inglés) se produce por el miocardio, principalmente en las aurículas, en respuesta al estiramiento excesivo de los cardiomiocitos. La determinación de la molécula N-terminal pro péptido natriurético tipo B (NT-proBNP por sus siglas en inglés), la prohormona del BNP, se emplea en la evaluación de pacientes con IC, por su valor diagnóstico y predictivo (38, 39). En años recientes, se demostró que el receptor tipo A para NPs (NPR-A), el cual es un receptor acoplado a guanilil ciclasa y a la protein cinasa G (PKG), estimula la lipólisis y la función “café” de los adipocitos humanos y murinos. El tejido adiposo café se ha considerado único por su capacidad termogénica debido a la expresión de proteínas desacopladoras (UCP1) (40, 41). Además, se ha demostrado que este mecanismo es estimulado por las señales β adrenérgicas (42, 43). La vía de acción de los NPs a través del NPR-A depende también de la AMPK p38, y ambas funcionan en

conjunto para incrementar la expresión de los genes marcadores de los adipocitos cafés, así como para su regulación mutua (44). Además esta vía en los abundantes receptores β adrenérgicos y NPR-A, también en el tejido adiposo los NPs se unen a receptores que promueven su eliminación (NPR-C) (45, 46). Se han reportado niveles bajos de NPs en sujetos con aumento del tejido adiposo visceral e hiperinsulinemia, y mayores niveles con un perfil más favorable de distribución del tejido adiposo (47, 48), lo que ha llamado a modificar los puntos de corte para diagnóstico de IC en sujetos con obesidad (49). Un estudio mostró que un incremento de una desviación estándar (DS) en el tejido adiposo se asoció con una reducción de 13% en los niveles de NT pro-BNP en mujeres (48). La manifestación de estas señales sobre el tejido adiposo con repercute metabólicamente y vincula a las enfermedades cardiovasculares con los cambios en el peso, dando lugar a alteraciones como hipertensión resistente a tratamiento y “disfunción natriurética” (50, 51). En relación con la regulación de la alimentación, el BNP mostró reducir las concentraciones de grelina en individuos sin IC, pero sin efecto en las concentraciones circulantes de péptido YY, GLP-1, oxintomodulina, PP, leptina, y adiponectina (52). Un estudio midió los cambios en la composición corporal y los niveles circulantes de ANP y BNP en sujetos con diabetes tratados con medicamentos orales con o sin insulina (excepto tiazolidinedionas) después de un tratamiento de 12 semanas con liraglutida. Al final del estudio, además de una reducción significativa de peso, masa grasa y masa libre de grasa, las concentraciones de ANP y BNP se incrementaron significativamente, lo que no pudo interpretarse como empeoramiento de la función cardiaca pero mostrando la asociación de los cambios en el peso (y posiblemente la acción del análogo de GLP-1) sobre esta vía de hormonas (53). Esta asociación entre regulación del peso y la composición corporal con la respuesta cardiaca se ha estudiado poco en el contexto de los tratamientos para la obesidad.

Reactividad vascular cerebral y obesidad

El doppler transcraneal (DTC) proporciona información sobre las VFS sistólica, diastólica y media. También pueden obtenerse otros parámetros relacionados con la estimación de la resistencia periférica cerebrovascular, a través del cálculo del índice de pulsatilidad de Gosling, el cual es una medida de la variabilidad de la velocidad en un vaso sanguíneo, y el índice de resistencia de Pourcelot, el cual refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición. Estos índices se obtienen con las siguientes fórmulas:

$$\text{INDICE DE PULSATILIDAD} = \frac{VPS - VFD}{MV}$$

$$\text{INDICE DE RESISTENCIA} = \frac{VPS - VFD}{VPS}$$

En donde VPS= Velocidad sistólica pico; VFD= velocidad al final de la diástole; VM= velocidad media, que se obtiene de: $VPS - VFD/3 + VFD$.

En personas asintomáticas el DTC puede predecir el riesgo de enfermedad vascular cerebral al detectar señales de microémbolos circulantes (54). Con este método también se puede evaluar la reactividad vasomotora determinando los cambios en las VFS en respuesta a la inyección de acetazolamida, hiperventilación o inhalación de CO₂. Las maniobras previas producen cambios a nivel de la circulación distal o microcirculación de forma que como consecuencia de la hipocapnia inducida por la hiperventilación se produce vasoconstricción, mientras que la hipercapnia inducida por la inhalación de CO₂ o aplicación de acetazolamida produce vasodilatación. Estos cambios se perciben fácilmente al estar realizando el registro de las velocidades de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media; la vasoconstricción se manifiesta por disminución de velocidades y la vasodilatación por incremento de las mismas. Lo anterior sería una forma de evaluar la llamada autorregulación cerebral o reactividad vascular cerebral (55). Sus principales aplicaciones se han propuesto para: 1) evaluar el estado hemodinámico intracraneal en pacientes con enfermedad aterosclerótica carotidea con la intención de predecir eventos vasculares cerebrales; 2) comparar la hemodinámica intracraneal antes y después de endarterectomía; 3) comparar la autorregulación y la circulación colateral en diferentes regiones del polígono de Willis; y para 4) predecir el desarrollo de demencia en pacientes con enfermedad vascular cerebral (56). La PCO₂ arterial se eleva al realizarse una apnea. Aunque el aumento de la PCO₂ durante la fase apnéica no puede considerarse estrictamente proporcional a la duración de la misma (T_{apnea}), el efecto de la duración de la apnea sobre la velocidad de flujo (VF) puede determinarse dividiendo el aumento de la VF entre el T_{apnea} por 100. La VF debe registrarse por lo menos 1 minuto durante la respiración normal, después se le solicita al paciente que retenga la respiración por el mayor tiempo posible tras una inspiración normal. El T_{apnea} se mide durante el registro continuo de la VF y debe durar un mínimo de 30 segundos para obtener un resultado evaluable. La VF_{media} se calcula durante la fase de descanso de un minuto de duración previa a la apnea (VF_{descanso}). La VF_{máxima} (VF_{apnea}) se manifiesta unos 10 segundos después del fin de la apnea. La VF_{apnea} debe determinarse por el promedio de 2 ciclos respiratorios. El aumento inducido de la VF se cuantifica calculando el Índice de Retención Respiratoria (IRR, BHI de sus siglas en inglés Breath Holding Index): $100 * [(VM_{apnea} - VM_{descanso} / (VM_{descanso} * T_{apnea})] [100] = \% \text{ cm/seg}$ (57). Se obtuvo un valor promedio de 1.45 ± 0.50 para la ACM en una población normal (58). Un

estudio encontró un punto de corte de 0.69 para distinguir entre reactividad vascular normal y alterada en sujetos con estenosis carotídea (59).

La evaluación de la reactividad cerebrovascular es de particular importancia para estimar el grado de afección de la hemodinámica cerebral cuando existe enfermedad oclusiva significativa de las arterias carótidas y el flujo colateral es deficiente. Esta prueba permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de hipoperfusión cerebral. Cuando la reactividad cerebrovascular está disminuida indica que la capacidad de la reserva de autorregulación cerebral está reducida y esto se correlaciona con riesgo de isquemia cerebral recurrente en pacientes con estenosis significativa u oclusión de la arteria carótida interna extra craneal. En los últimos años se ha demostrado que la alteración de la reactividad cerebrovascular se correlaciona con la afección de los pequeños vasos cerebrales en forma de microangiopatía usualmente como consecuencia de arterioesclerosis. De tal forma, se considera que en ausencia de enfermedad oclusiva de las grandes arterias cerebrales (como carótidas extra craneales), la presencia de reducción de la reactividad cerebrovascular es equivalente a una vasculopatía intracraneal de pequeños vasos y esta alteración suele asociarse a incremento en los índices de resistencia y pulsatilidad al aumentar la rigidez de las paredes arteriolares de la microcirculación cerebral (56). Dentro de los métodos que existen para evaluar la reactividad cerebrovascular, el más ampliamente utilizado por su sencillez y bajo costo es la prueba de la apnea que produce hipercapnia y, por tanto, vasodilatación (58).

La evaluación por medio de DTC ha detectado la presencia de alteraciones subclínicas en el flujo vascular cerebral de pacientes con diferentes situaciones clínicas como diabetes mellitus tipo 2. Un estudio retrospectivo de 1208 pacientes a quienes se les realizó DTC sin haber padecido algún evento vascular cerebral determinó que los principales factores asociados con la presencia de aterosclerosis intra-cerebral eran la edad avanzada (>65 años), el tabaquismo, y la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus (60). En cuanto a la respuesta vasodilatadora cerebral, se ha observado una alteración de la misma en respuesta a la inhalación de CO₂ en sujetos con diabetes mellitus e hipertensión arterial (61). Un estudio entró que la alteración de la reactividad vascular cerebral predijo eventos vasculares cerebrales en pacientes con enfermedad oclusiva de las arterias carótidas (62). Al determinar la reactividad vascular cerebral en sujetos con SAHOS moderado a severo por medio de la re-inhalación de CO₂, se observó que la vasodilatación hipercápnica estaba disminuida en individuos con SAHOS, en relación con la presencia de hipoxemia durante el sueño (63).

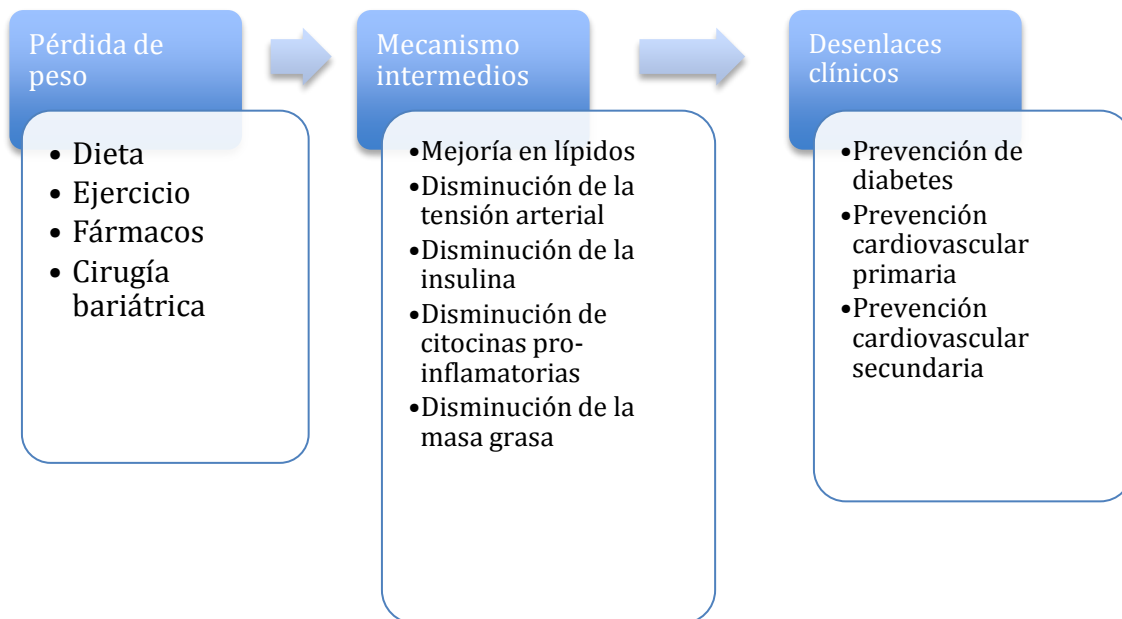
Hemos encontrado una reducción en la capacidad de autorregulación sanguínea cerebral en sujetos con obesidad sin otros factores de riesgo cardiovasculares en comparación con sujetos de peso normal, la cual no se explicó por disminución en la sensibilidad a la insulina ni por una mayor circunferencia de cuello (64). Este hallazgo se ha encontrado en asociación con enfermedades crónicas que incrementan el riesgo cardiovascular y se considera una alteración funcional incipiente de la enfermedad vascular cerebral (65, 66).

Impacto de los tratamientos para la obesidad sobre la salud cardiovascular

A pesar de reconocerse el impacto de la obesidad sobre el corazón desde antes de Cristo (67), los reportes sobre la mejoría cardiovascular como respuesta a los tratamientos para la reducción de peso comenzaron hace aproximadamente 30 años (68). El interés inicial se dirigió hacia la mejoría en la homeostasis de la glucosa y la insulina y posteriormente ha habido avances en la salud cardiovascular a través de los tratamientos para la obesidad basados en evidencia. Varios estudios clínicos han demostrado beneficios en el control de enfermedades crónicas asociadas con la obesidad con la reducción de 5-10% del peso (69). Por ende, se ha establecido que la meta de reducción de peso en el tratamiento médico de la obesidad es lograr este rango, con el que se buscaría revertir algunos de los mecanismos nocivos de la ganancia de peso. A este criterio se han sumado la mejoría en los factores de riesgo cardiovascular y los eventos cardiovasculares como parte de la evaluación de seguridad y eficacia de los tratamientos actuales para la obesidad (70, 71). Algunos de los principales mecanismos involucrados en el beneficio de la reducción de peso consiste en la mejoría de la glucosa, los lípidos y la tensión arterial como principales factores de riesgo cardiovascular (72). Se ha demostrado el efecto de tratamientos para la obesidad que incluyen cambios en el estilo de vida, intervenciones nutricionales, ejercicio y los fármacos para tratar la obesidad liraglutida y topiramato/fentermina, para la reducción y mantenimiento del peso, para la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, en especial para el control glucémico, y en la última década se han demostrado sus beneficios también en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares con el tratamiento a largo plazo (72-78). La reducción de peso también tiene la capacidad de reducir el estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que acompañan comúnmente a la obesidad. Se ha demostrado disminución en los niveles de proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral Alfa ($TNF\alpha$), interleucina 6 (IL-6), activador del activador de plasminógeno (PAI-1), y factor tisular (TF), entre otros, además de reversión de la disfunción plaquetaria con diferentes tipos de programas para la reducción de peso en individuos con obesidad

(79-81) (Figura 1). A pesar de reportarse reducciones modestas de peso en la mayoría de ellos, consistentemente se observa mejoría en los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo glucosa de ayuno, HbA1c, tensión arterial sistólica y diastólica, LDL, y triglicéridos, en sujetos con obesidad con y sin diabetes (75, 82, 83). Los beneficios cardiovasculares duros se han observado con una mayor intensidad de los tratamientos y con mayor reducción y mantenimiento de peso, aunque aún no se han establecido las metas de reducción de peso para la salud cardiovascular en la población (77, 84, 85).

Figura 1. Efectos cardiovasculares de los tratamientos para la obesidad



Varios estudios han evaluado la función cardiovascular en respuesta a los tratamientos médicos para la obesidad. Un estudio en el que la mitad de los pacientes (n=48) perdieron alrededor de 4% del peso y la otra mitad mantuvieron o incrementaron el peso en el transcurso de 8 semanas con tratamiento médico, encontró una correlación entre la reducción de peso con mejoría en el consumo máximo de oxígeno (VO₂max) y la onda e por evaluación ecocardiográfica. No encontraron diferencias en la deformación del VI (86), al igual que otro estudio de pérdida rápida de peso de 12 semanas (87). Weiss y cols. reportaron que en adultos con obesidad sometidos a un programa de restricción calórica con o sin ejercicio, con una pérdida de peso de 6-8% hubo mejoría en los factores de riesgo cardiovascular y la VO₂max incrementó de acuerdo al nivel de ejercicio realizado, pero no

observaron cambios en la PCR ni indicadores de rigidez arterial como velocidad de pulso carotídea-femoral ni en el índice de aumento carotídeo (76). Blumenthal y cols. reportaron el efecto de la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) con un programa estructurado de pérdida de peso de 4 meses en sujetos con obesidad e hipertensión. Los pacientes tuvieron mejoría en la velocidad de flujo braquial, sensibilidad de los baro-reflejos, y disminución de la MVI (88). El estudio más importante que ha evaluado el efecto de la reducción de peso por medio de un programa de cambios en el estilo de vida fue el estudio Look AHEAD, el cual examinó su beneficio cardiovascular en 5145 sujetos con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2. A pesar de detenerse después de un promedio de 10 años de seguimiento por no demostrarse menor incidencia de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento en el estilo de vida intensivo, un análisis post-hoc mostró que aquellos sujetos en ambos grupos de tratamiento que tuvieron una pérdida de peso $\geq 10\%$ en el primer año del estudio, tuvieron una reducción de 21% en la incidencia de eventos cardiovasculares (77).

Efecto de la cirugía bariátrica en el sistema cardiovascular

A pesar de que se ha observado una tendencia paradójica de mejores desenlaces en algunos eventos cardiovasculares en sujetos con obesidad, la mortalidad se incrementa en presencia de IC y en aquellos con menor masa muscular (89, 90). La reducción significativa de peso en sujetos con obesidad moderada y severa se recomienda con la finalidad de disminuir las comorbilidades relacionadas con la obesidad y su mortalidad (91).

La obesidad severa, definida como IMC mayor o igual a 40 kg/m^2 y la obesidad Clase II (IMC entre 35 y 39.9) acompañada de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, y Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) se consideran indicaciones para cirugía bariátrica (92, 93), ya que ésta ha probado ser el tratamiento más efectivo para la reducción de peso a largo plazo. Esto ocurre a través de restricción de la capacidad gástrica con o sin cambios significativos en la absorción de alimentos y en la secreción de hormonas intestinales, lo que induce mejoría en el perfil metabólico, incluyendo la sensibilidad a la insulina (94, 95). También se ha observado disminución de los marcadores inflamatorios a largo plazo con los diferentes tipos de cirugía (96). En el seguimiento a largo plazo, la cirugía bariátrica se asocia con reducción en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, algunos tipos de cáncer, y con una reducción en general de la mortalidad (97-99). Respecto a la reducción de peso y remisión de la diabetes mellitus tipo 2, en orden decreciente de eficacia se encuentran la derivación biliopancreática, la

derivación gastroeyunal o bypass gástrico, y la gastrectomía en manga como los principales procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad en la actualidad. (100) El efecto de la cirugía bariátrica sobre la estructura y la función del corazón se ha evaluado en un número limitado de pacientes, la mayoría incluyendo a mujeres entre 30 y 60 años de edad, y varios de estos consisten en estudios retrospectivos. La mayoría reportan que la reducción significativa de peso provocó efectos positivos en la calidad de vida, en las comorbilidades, y en la estructura y función cardíacas después de diferentes tipos de procedimientos de cirugía bariátrica en sujetos con obesidad severa. Algunos estudios muestran una falta de correlación entre la mejoría antropométrica y metabólica con los cambios miocárdicos y la mejoría en la IC, lo que corresponde a la naturaleza multifactorial de la cardiopatía de la obesidad.

La derivación gastroeyunal (DGY) ha mostrado inducir una reducción en el grosor del septum interventricular (SIV), de la pared posterior, y de la masa del VI (MVI) (101, 102). Owan y cols. encontraron una disminución de la dimensión del septum interventricular (SIV) de 1.08 a 1.03 cm y de la MVI indexada de 44 a 38 $\text{gr}/\text{m}^{2.7}$ (103). Un estudio de 39 pacientes obesos normotensos sin enfermedad cardíaca se evaluaron antes y en el nadir de la reducción del peso después de la realización de gastroplastía vertical con banda. Antes de la cirugía, el índice de MVI fue de $111.0 \pm 32.1 \text{ g}/\text{m}^2$ para todo el grupo, $132.3 \pm 24.5 \text{ g}/\text{m}^2$ para los pacientes con HVI, y $73.0 \pm 7.2 \text{ g}/\text{m}^2$ para aquellos sin HVI. En los sujetos con HVI, hubo una reducción significativa en la MVI (-29.5 ± 5.7 , $p < 0.001$), y en el grosor relativo de la pared ventricular. No hubo cambios significativos en la MVI de los sujetos sin HVI (104). Algahim y cols. encontraron una reducción progresiva de la HVI y control de la hipertensión en pacientes sin IC 3, 9 y 12 meses después de la DGY y la BGAL. Se observó la mayor reducción durante los tres primeros meses después de la cirugía. Esta disminución no se asoció con los cambios en el IMC ni en la composición corporal. A los 9 meses encontraron que el corazón continúa remodelándose, después de que termina la mejoría metabólica (105). Leichman y cols. encontraron disminución de la MVI en mujeres con obesidad severa después de la realización de DGY o BGAL, lo cual se correlacionó con los cambios en las concentraciones de glucosa, pero no con los cambios en el tejido adiposo visceral. Tres meses después de la cirugía, no encontraron mejoría en la disfunción diastólica (106). La reducción de peso a través de DGY y banda gástrica laparoscópica también provocó mejoría en el metabolismo muscular periférico y cardíaco en 25 pacientes con disfunción diastólica del VI. Nueve meses después de la cirugía se encontró normalización de la función del VI, independientemente del tipo de cirugía (107). En 38 adolescentes de 13 a 19 años evaluados ecocardiográficamente antes de cirugía bariátrica, se observó una

reducción del índice de MVI (de 54 ± 13 a 42 ± 10 g/m^{2.7}), de la MVI (de 223 ± 61 a 177 ± 45 g), y del grosor relativo de la pared ventricular (de 0.41 ± 0.07 a 0.33 ± 0.08). No hubo cambios significativos en la función sistólica ni en la contractilidad (108). Un estudio encontró mejoría significativa en un pequeño número de casos después de derivación gastroyeyunal, derivación biliopancreática y banda gástrica en la deformación global del VI (109) y otro estudio encontró mejoría en la deformación global del VI seis meses después de la gastrectomía en manga por vía laparoscópica y la derivación gastroyeyunal. No se reportó si existió asociación con los cambios metabólicos (110). Vest y cols reportaron los desenlaces de 42 pacientes con obesidad y FEVI <50% que fueron sometidos a cirugía bariátrica en comparación con pacientes similares sin disfunción sistólica. En aquellos con disfunción sistólica hubo mejoría de la FEVI y 11 pacientes tuvieron un incremento mayor del 10% (111). La cirugía bariátrica se realiza cada vez más en pacientes con mayores grados de IC, lo que antes se consideraba una contraindicación por el alto riesgo de complicaciones, entre las que se incluyen empeoramiento de la función cardíaca, tromboembolia pulmonar, y complicaciones pulmonares (112-114). Más aún, la presencia de IC se considera un factor de riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a DGY (115). Someter a cirugía bariátrica a esta población se considera de alto riesgo y en muchas ocasiones se considera un tratamiento de rescate. A pesar de esto, se ha reportado mejoría en la función sistólica en sujetos con obesidad mórbida y disfunción sistólica al someterse a cirugía bariátrica, en comparación con el tratamiento médico (116). Sin embargo se ha reportado que a pesar de mejoría en la FEVI de alrededor de 5%, existe incremento en el riesgo de IC postoperatoria e infarto del miocardio (111). Hasta la fecha se han realizado 11 estudios de pacientes con IC severa sometidos a cirugía bariátrica, en los cuales se reporta mejoría en los desenlaces, y en algunos casos la cirugía bariátrica permitió la realización de trasplante cardíaco (117-127).

Con respecto a los péptidos natriuréticos, los resultados de los estudios de pacientes sometidos a cirugía bariátrica no son concluyentes sobre los mecanismos que modifican su respuesta. Se ha observado incremento en las concentraciones de NT pro-BNP, pero no de BNP en sujetos con obesidad sin IC quienes fueron sometidos a cirugía bariátrica, en comparación con pacientes con obesidad en tratamiento médico (128). Abrahamson y cols. evaluaron los cambios en NT pro-BNP después de la DGY en 20 pacientes sin diagnóstico preoperatorio de IC. Las mediciones antes de la cirugía y después de 6 días, 1, 6 y 12 meses mostraron un rápido incremento y un descenso posterior durante los primeros seis días postoperatorios, con un pico en el día 2. Al mes de la cirugía, las concentraciones se incrementaron al doble (103 pg/mL, $p=0.008$), y se mantuvieron

elevados 125% (122 pg/mL) a los 12 meses ($p=0.012$ en comparación con el basal). Los cambios no se relacionaron con el cambio en el peso o en los parámetros metabólicos (129). Martin y cols. midieron los cambios en el NT pro-BNP en 70 pacientes con obesidad severa, función sistólica conservada y cierto grado de disfunción diastólica después de 6 y 12 meses de realizarse derivación biliopancreática con switch duodenal (BPD-DS). Encontraron un incremento significativo en las concentraciones de NT pro-BNP después de la cirugía en comparación con un grupo de sujetos controles con obesidad severa, en quienes los niveles de NT pro-BNP disminuyeron en un periodo de 12 meses (niveles basales, a los 6 y 12 meses: 51.8 ± 62.8 , 132.0 ± 112.9 , y 143.3 ± 120.4 pg/mL; $p < 0.001$). Hubo una asociación independiente entre las concentraciones de NT pro-BNP y la dimensión del VI al final de la diástole ($p=0.042$), el VI al final de la sístole ($p=0.012$), y la MVI ($p=0.023$) (130). (En personas <75 años, concentraciones de NT pro-BNP >125 pg/mL se asocian con insuficiencia cardiaca congestiva)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El incremento en la prevalencia de obesidad implica una repercusión seria en las complicaciones cardiovasculares asociadas, dentro de las que la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad vascular cerebral ocasionan la mayor morbimortalidad. La reducción de peso ha mostrado provocar efectos positivos sobre diferentes mecanismos de la salud cardiovascular. Sin embargo, en la evolución de las enfermedades cardiovasculares es necesario conocer con mayor claridad qué factores e interacciones participan en la progresión de los desenlaces clínicos. La comprensión de la asociación entre el peso y la composición corporal con la función y estructura cardiacas, las hormonas cardiacas, y la regulación vascular cerebral, podría contribuir a intervenir en los desenlaces que presentan los sujetos con obesidad a través de los cambios en el peso. La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo para lograr una reducción de peso significativa y al largo plazo, y representa un modelo de estudio de los mecanismos por los que los cambios en el peso y la composición corporal pueden generar efectos cardiovasculares.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INNSZ) cuenta con un programa interdisciplinario de cirugía bariátrica, en el cual los pacientes han sido evaluados y manejados a lo largo de más de 20 años para la mejor implementación de las guías internacionales en este tratamiento. La tasa de permanencia en el seguimiento en los primeros dos años ha sido mayor al

80%, lo cual permite un adecuado control y evaluación de los desenlaces de los pacientes. El incremento en las consecuencias cardiovasculares en los sujetos con obesidad mórbida justifica estudiar los mecanismos que participan con los cambios en el peso sobre el sistema cardiovascular, y así permitir el diseño de intervenciones dirigidas a los diferentes factores asociados con la progresión de los eventos cardiovasculares. Investigar la asociación entre los cambios en los niveles circulantes de NT-proBNP después del tratamiento médico y quirúrgico de la obesidad con los cambios estructurales y funcionales del corazón como vía con acciones hemodinámicas y metabólicas, es relevante para caracterizar el riesgo y el pronóstico de los sujetos más allá del peso, identificar vías fisiopatológicas potencialmente terapéuticas, y aumentar la eficiencia en la toma de decisiones clínicas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el cambio en la MVI y el cambio en el peso inducidos por cirugía bariátrica con el cambio en las concentraciones de NT-proBNP en sujetos con obesidad uno y dos años después de la derivación gastroyeyunal y la derivación biliopancreática en comparación con sujetos con obesidad en tratamiento médico.

HIPÓTESIS

La reducción de la MVI de al menos 15% se asocia con un incremento significativo del NT-proBNP dependiente de la reducción de peso al año y a los dos años después de la cirugía en sujetos con obesidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la asociación entre la remisión de disfunción diastólica y el tipo de tratamiento, % de pérdida de peso, % de masa grasa, y los niveles de Nt-proBNP y PCR
- Determinar la asociación entre el cambio en las concentraciones de Nt-proBNP y el tipo de tratamiento, % de pérdida de peso, % de cambio de masa grasa, MVI y volúmenes auriculares.
- Determinar la asociación entre el cambio en las concentraciones de PCR y el tipo de tratamiento, % de peso perdido y % de masa grasa perdida.
- Determinar la asociación entre el cambio en la DLG y el % de pérdida de peso, cambio en el área de grasa visceral, y los cambios en la sensibilidad a la insulina. (Canadá)

MÉTODOS

Estudio prospectivo, prolectivo diseñado para estudiar a 60 pacientes de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del INNSZ, 30 quienes sean programados para someterse a cirugía bariátrica (derivación gastroyeyunal) y 30 que inician un programa estructurado para el tratamiento médico de la obesidad (PAPO) de 6 meses, seguido por consultas trimestrales, pareados por edad y sexo. Se llevó a cabo un estudio paralelo con 30 pacientes del Instituto Universitario de Cardiología y Neumología de Québec (ICNQ) asociado a la Universidad Laval en Québec, Canadá en el protocolo EMBLEMATIC de cirugía bariátrica (derivación biliopancreática), 30 pacientes con obesidad quienes permanecieron en lista de espera para cirugía durante el transcurso del estudio y un grupo control de sujetos sin obesidad con evaluación antropométrica y ecocardiográfica pareados por edad y sexo.

Criterios de inclusión para el programa de cirugía bariátrica:

- Edad entre 18 y 65 años
- Género indistinto
- Índice de Masa Corporal ≥ 40 kg/m² tratamiento médico y nutricional previo.
- Índice de Masa Corporal ≥ 35 kg/m² y una o varias de las siguientes enfermedades asociadas: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), enfermedad cardiovascular o pulmonar derivada del incremento del peso, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), cálculos en la vesícula biliar, incontinencia urinaria, enfermedad o sintomatología articular que limiten la funcionalidad.
- Encontrarse en condiciones que permitan someterse al riesgo quirúrgico y anestésico.
- Sin tabaquismo activo (por lo menos suspender ocho semanas antes de la cirugía).

Criterios de exclusión para el programa de cirugía bariátrica:

- Enfermedad psiquiátrica no controlada
- Cáncer o procesos infecciosos activos
- Adicción a sustancias no tratada
- Pacientes sin disposición para someterse a los procedimientos de preparación y seguimiento para la cirugía

Criterios de inclusión para el protocolo de investigación:

- Edad entre 18 y 50 años
- Género indistinto
- Cumplir con los criterios de inclusión para el programa de cirugía bariátrica

Criterios de exclusión para el protocolo de investigación:

- Angina Clase III y IV de la Sociedad Canadiense de Cardiología (CCS)
- Fracción de expulsión (FE) <40% por ecocardiograma transtorácico
- Enfermedad valvular severa
- Empleo crónico de beta bloqueadores, tiazolidinedionas y/o análogos de GLP-1
- EPOC y enfermedades inflamatorias, infecciosas o autoinmunes con repercusión sistémica

Criterios de eliminación para el protocolo de investigación:

- Pérdida de seguimiento en alguna etapa del tratamiento
- Suspensión de la cirugía por cualquier razón
- Administración de beta bloqueadores, tiazolidinedionas y/o análogos de GLP-1

PROTOCOLO DE ESTUDIO

En el INNSZ, el Programa de cirugía bariátrica consiste en los siguientes procedimientos: Los pacientes son sometidos a valoraciones médicas, nutricionales, psicológicas y psiquiátricas. Durante la preparación para la cirugía e inmediatamente antes de la misma a todos los pacientes se les realiza una evaluación antropométrica y médica. En las consultas prequirúrgicas se diagnostican comorbilidades asociadas con la obesidad, se prescribe tratamiento médico para su control, y tratamiento nutricional y actividad física de acuerdo a las comorbilidades de cada paciente. Durante los primeros dos años posteriores a la cirugía bariátrica, el protocolo consiste en la progresión gradual de una dieta líquida a alimentos sólidos en el transcurso de un mes, posteriormente con consultas trimestral inicial, y semestrales médicas y nutricionales para la detección y corrección de deficiencias nutricionales, ajuste de tratamiento para comorbilidades, y mantenimiento de las conductas de alimentación y actividad física. Los estudios realizados a los pacientes en el programa de cirugía bariátrica y en el de manejo médico de la obesidad incluyen los siguientes:

Antropometría: Peso, talla, índice de masa corporal, y determinación de la composición corporal por medio de bioimpedancia eléctrica para la medición de masa grasa y masa libre de grasa.

Adicionalmente, los pacientes del ICNQ fueron sometidos a evaluación por tomografía axial computada (TAC) para la determinación de tejido adiposo visceral con emisión de 120 kilovoltios para la obtención de imágenes de 10 milímetros a la distancia intermedia entre la cuarta y quinta vértebras lumbares (131). El área de tejido adiposo visceral se determinó delineando los límites del peritoneo parietal que rodea a la cavidad abdominal y se calculó utilizando un rango de atenuación de -190 a -30 Unidades Hounsfield. Las imágenes de TAC se analizaron utilizando un software especializado para imágenes (Tomovision SliceOMatic 4.3 Rev-6f software, Montreal, Canadá) (132).

Exámenes de laboratorio: Curva de tolerancia a la glucosa (133) tomando muestras de glucosa e insulina a los 0 y 120 minutos. Se consideró intolerancia a la glucosa cuando a las 2 horas la glucosa sérica es igual o mayor a 140 mg/dL (134). La sensibilidad a la insulina se calculó por medio del Índice HOMA (HOMA-IR), calculado por medio de la siguiente ecuación: Glucosa en ayuno en mmol/dL X Insulina en ayuno mU/L/22.5 (135), los valores bajos se consideran alta sensibilidad a la insulina, mientras que los valores altos indican baja sensibilidad a la insulina o resistencia a la insulina (136). La glucosa, el colesterol total y triglicéridos fueron determinados utilizando métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim). Los niveles de colesterol de alta densidad (c-HDL) y colesterol de baja densidad (c-LDL) se cuantificaron después de precipitación con ácido fosfotúngstico y Mg²⁺ (Boehringer Mannheim); la insulina plasmática se determinó con un ensayo inmunoenzimático en micropartículas (MEIA, Abbott Laboratories).

Estudios de gabinete: Electrocardiograma, pruebas de función respiratoria, polisomnografía en caso de sospecha de SAHOS, y ecocardiograma transtorácico en caso de antecedente o sospecha de cardiopatía (hipertensión arterial pulmonar, cardiopatía isquémica, IC). Además de los procedimientos propios del Programa de cirugía bariátrica, a todos los participantes al inicio (antes de la cirugía o Visita 1 del PAPO), al año y a los dos años se les realizó:

- Niveles de NT-proBNP por medio de ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA) (VIDAS, Biomérieux, Francia) y proteína C reactiva ultrasensible por medio de inmunoensayo basado en turbidimetría utilizando un analizador automático (Beckman Coulter, California E.U.)
- Ecocardiograma transtorácico de flujo y tisular. Ventrículo izquierdo: Se registrarán el diámetro diastólico al final de la diástole (DDVI), el septum interventricular (SIV) y el grosor de la pared posterior (PP) al final de la diástole utilizando el modo 2D y M en el eje paraesternal. El grosor de la pared ≥ 13 mm se considerará hipertrofia moderada del VI (HVI), e hipertrofia severa cuando sea ≥ 16 mm (137).

- La MVI se calculó utilizando la fórmula de Devereux: $MVI = 0,8 \times 1,04 \times [(SIV + DDVI + PP)^3 - DDVI^3] + 0,6$ (138) ajustando por talla^{2.7}. Se consideró HVI con una MVI >48 g/m^{2.7} en hombres y 44 g/m^{2.7} en mujeres. Crecimiento auricular izquierdo se considerará con un diámetro >40 mm en hombres y >38 mm en mujeres. En la imagen de 4 cámaras se calculó el área auricular izquierda (AI). Crecimiento leve se definió como AI ≥20 cm². El volumen de la AI (VAI) y la fracción de eyección del VI (FE) se estimaron utilizando el método modificado de Simpson (139).
- Función diastólica: Se evaluó utilizando los parámetros de flujo mitral y pulmonar por medio de Doppler. Se determinó disfunción diastólica, la velocidad protodiastólica del anillo mitral por Doppler tisular (TDI), y la medición de la aurícula izquierda. Se registraron el patrón de flujo, la velocidad máxima (Vmax) de la onda temprana (E) y la atrial (A), el índice E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E. Sobre el nivel de la vena pulmonar derecha superior se registraron las velocidades sistólica (S) y diastólica (D) del flujo valvular. Las velocidades diastólicas de las partes lateral (e'lat) y septal (e'sep) del anillo mitral se registraron utilizando TDI. Los índices E/e' lateral, septal y promedio se utilizaron para estimar la presión de llenado del VI. Se definió disfunción diastólica del VI cuando en TDI la E'lat <10 cm/s o la E'sep <8 cm/s y al menos dos de los siguientes estuvieron presentes: E/A <0.8, tiempo de desaceleración >200 ms o una onda S predominante (S/D >1) (20, 22, 140).
- La deformación longitudinal del VI se determinó en los pacientes del ICNP por medio de análisis de las imágenes de ecocardiograma 2D utilizando el programa de Imágenes de Velocidad de Vector (VVI) y un software validado (TomTec Imaging System, Munich, Alemania). La deformación longitudinal global (GLS por sus siglas en inglés) se calculó promediando el valor de 18 segmentos de las imágenes apicales de 4-cámaras, 3-cámaras y 2-cámaras, como se ha descrito previamente (141). Para estandarizar la evaluación, todos los tiempos fueron normalizados y presentados como porcentajes de la duración del ciclo. Dos observadores cegados a la información clínica realizaron todas las determinaciones de GLS con una variabilidad inter-observador de 10%. En México, la determinación de la GLS se obtuvo automáticamente por medio del equipo VIVID X.

- Doppler transcraneal para la determinación de los siguientes parámetros de la circulación cerebral en las arterias cerebrales medias (ACM) (En México):
 - Velocidades de flujo sanguíneo (VFS) cerebral: pico sistólico, velocidad media y al final de la diástole.
 - Determinación del índice de pulsatilidad y de resistencia de acuerdo a las fórmulas establecidas
 - Evaluación de la reactividad vascular cerebral mediante la prueba de la apnea de la siguiente forma: Se pide a la persona que contenga la respiración durante al menos 30 segundos al momento de registrarse las VFS en la ACM a través de la ventana temporal. Se registran el pico sistólico y el valle diastólico en los 10 segundos de terminada la apnea. Se determina la reactividad vascular cerebral mediante el cálculo del IRR (BHI). Se consideró para el análisis el IRR de la ACMD izquierda ya que es la primera arteria en la cual se evalúa la reactividad vascular y la prueba requiere un tiempo considerable para la recuperación de la reactividad vascular, algunos sujetos requirieron más de una prueba en la misma arteria y un número significativo requerían un tiempo de recuperación mayor.

Definición de variables

Dependientes:

1. Remisión de diabetes mellitus tipo 2: Glucosa de ayuno y postprandial/2horas < 100 y 140 mg/dL y/o HbA1c <6.5%, respectivamente, sin empleo de antidiabéticos orales (a excepción de metformina que se prescribe en caso de prediabetes) cuando se haya documentado el diagnóstico en la evaluación inicial
2. Remisión de hipertensión: Tensión arterial sistólica y diastólica <140/90 mmHg sin empleo de antihipertensivos cuando se haya documentado el diagnóstico en la evaluación inicial
3. Cambio en el índice de masa ventricular izquierda (MVI): Diferencia absoluta entre el valor de MVI en la primera evaluación ecocardiográfica y la de 12 o 24 meses en $g/m^{2.7}$
4. Remisión de disfunción diastólica: Ausencia de reporte de disfunción diastólica en el estudio ecocardiográfico cuando se haya documentado el diagnóstico en la evaluación inicial

5. Cambio en la deformación longitudinal global (GLS): Diferencia entre el valor (-%) previo a la cirugía o al inicio del tratamiento médico y el valor a los 12 o 24 meses. Un valor menos negativo, es decir, de -20% a -18% significa empeoramiento de la GLS
6. Cambio en los niveles de Nt-proBNP: Diferencia absoluta en los valores de Nt-proBNP entre la medición prequirúrgica/al inicio del tratamiento médico y la medición a los 12 o 24 meses.
7. Cambio en los niveles de PCR: Diferencia absoluta en los valores de PCR entre la medición prequirúrgica/al inicio del tratamiento médico y la medición a los 12 o 24 meses.

Variables Dependientes:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Tipo de medición
Masa Ventricular Izquierda (MVI)	Estimación ecocardiográfica del volumen de la masa muscular del VI (diferencia entre el volumen delimitado por el epicardio y el volumen de la cavidad del VI por un estimador de densidad miocárdica)	$0.8 (1.04([DDVI+PPVI+DSVI]^3 - [DDVI]^3)) + 0.6$	Cuantitativa continua	Gr Gr/m ² Gr/m ^{2.7}
Deformación longitudinal global (GLS)	Análisis cuantitativo de la función regional del VI por medio de ecocardiografía 2D de los segmentos de la pared	Técnica de promedio de las imágenes en diástole de 2-ch, 3-ch y 4-ch	Cuantitativa continua	%
Fracción N terminal del Péptido Natriurético tipo B (Nt-proBNP)	Péptido secretado por las cavidades cardiacas (aurículas) en respuesta a cambios en la presión o estiramiento	Determinación por ELISA	Cuantitativa continua	pg/mL
Proteína C reactiva ultrasensible (PCR)	Proteína secretada por el hígado en respuesta a mediadores de la inflamación, incluyendo señales de adipocitos. Predice riesgo cardiovascular	Inmunoensayo basado en turbidimetría	Cuantitativa continua	mg/L
Índice de Retención Respiratoria (Reactividad Vascular Cerebral)	Capacidad autoregulatoria de la vasculatura cerebral	$[(VS_{apnea} - VS_{descanso} / (VS_{descanso} * T_{apnea})) [100]$	Cualitativa Cuantitativa continua	Normal/ Alterada Porcentaje (cm/seg)

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Tipo de medición
Índice de Masa Corporal (IMC)	Relación de la talla con el peso, Índice de Quetelet	Peso/talla ²	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Porcentaje de masa grasa (% masa grasa)	Parte del análisis de composición corporal que se refiere a la cantidad de grasa corporal total	% masa grasa obtenida por bioimpedancia eléctrica	Cuantitativa continua	%
Porcentaje de peso perdido	Porcentaje absoluto de reducción de peso con respecto al peso inicial	$\frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso inicial}}$	Cuantitativa continua	%
Resistencia a la insulina	Resistencia de diferentes tejidos (hepático, pancreático, muscular y adiposo) a la acción de la insulina	Glucosa en ayuno en mmol/dL X Insulina en ayuno mU/L/22.5	Cualitativa Nominal	Unidades HOMA ≥2.5 presente, <2.5 ausente
Intolerancia a la glucosa	Niveles postprandiales elevados de glucosa inferiores a los que ocurren en la diabetes mellitus tipo 2	Glucosa sérica ≥140 mg/dL 2 horas después de una carga de 75 g de glucosa anhidra	Cualitativa Nominal	Mg/dL ≥140 mg/dL presente, <140 mg/dL ausente
Triglicéridos	Triglicéridos séricos	Triglicéridos séricos después de un ayuno de 8 horas	Cuantitativa continua	Mg/dL
Colesterol total	Colesterol sérico total	Colesterol sérico total después de un ayuno de 8 horas	Cuantitativa continua	Mg/dL
HDL	Lipoproteínas de alta densidad	Colesterol sérico después de un ayuno de 8 horas	Cuantitativa continua	Mg/dL

Cálculo del tamaño de muestra y razonamiento estadístico

El tamaño de la muestra se calculó con un poder ($\beta < 0.1$) para detectar una disminución en la MVI de por lo menos 15% en el grupo de sujetos sometidos a cirugía bariátrica, con un error $\alpha < 0.05$. Se utilizará la fórmula para diferencia de medias como se describe a continuación:

$$n = (S1^2 + S2^2 * K) * \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{(\mu1 - \mu2)^2}$$

Donde:

S = DE para el grupo control = 0.5 (es la DE de la MVI del grupo control)

$Z\alpha = 0.05 \rightarrow 1.96$

$Z\beta = 0.20 \rightarrow 0.84$

$\mu1 = 44$

$\mu2 = 38$

Δ = Diferencia mínima clínicamente importante = podría ser de 0.15

$$= \frac{(12 + 10 * 2) * (1.96 + 0.84)^2}{(44 - 38)^2}$$

$N = 9.24 + 40\%$ de pérdidas (por ventanas ultrasónicas inadecuadas y pérdidas de seguimiento) x 2 para ajustar por confusor = 30 por grupo (DGY, tratamiento médico), total 60 pacientes en México.

Se presentan los datos como medias \pm desviación estándar para variables continuas o como números y porcentajes para datos categóricos. La distribución de los datos se verificó utilizando pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov), de sesgo y kurtosis. Las variables categóricas y dicotómicas género, diabetes, hipertensión, dislipidemia, SAHOS, hipertensión arterial pulmonar (HAP), disfunción diastólica se compararon por medio de diferencia de proporciones con la prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher, como estuviera indicado. Se realizó una prueba de ANOVA de una vía para comparar las características clínicas y ecocardiográficas basales entre los grupos de México y Canadá. Para determinar las diferencias en peso, IMC, % peso perdido, % masa grasa, glucosa, insulina, índice de HOMA, LDL, HDL, triglicéridos, Nt-proBNP, MVI, GLS, grosor de la pared libre del VI, grosor del SIV, diámetros auriculares, PSAP, FE, RVC en los diferentes periodos se realizó t pareada o suma de rangos en variables continuas de distribución no paramétrica. Para la comparación de las variables de interés en los tiempos basal, 12 meses y 24 meses, se empleó ANOVA de medidas repetidas. Se consideró anormal una GLS $> -17\%$, correspondiente al promedio

menos 2 DS del grupo control de los sujetos sin obesidad. Las asociaciones entre % de peso perdido, el perfil cardiometabólico y los cambios ecocardiográficos se midieron utilizando correlaciones de Pearson o Spearman, considerando su normalidad. Se realizaron pruebas de regresión lineal para determinar qué parámetros predijeron los cambios de la MVI, GLS, volúmenes auriculares, Nt-proBNP y PCR. Se determinaron los siguientes modelos ajustando por edad y sexo:

- Modelo 1: Cambio de la MVI como variable dependiente de acuerdo a tipo de tratamiento, % de pérdida de peso, % de cambio de masa grasa.
- Modelo 4: Cambios en disfunción diastólica como variable dependiente de acuerdo con tipo de tratamiento, % de pérdida de peso, % de masa grasa, Nt-proBNP y PCR.
- Modelo 5: Cambio en las concentraciones de Nt-propBNP como variable dependiente de acuerdo con tipo de tratamiento, % de pérdida de peso, % de cambio de masa grasa, MVI y volúmenes auriculares.
- Modelo 6: Cambios en las concentraciones de PCR como variable dependiente de acuerdo con tipo de tratamiento, % de peso perdido y % de masa grasa perdida.
- Modelo 7: Cambio en la DLG como variable dependiente de acuerdo con % de pérdida de peso, cambio en el área de grasa visceral, los cambios en la sensibilidad a la insulina.
(Canadá)

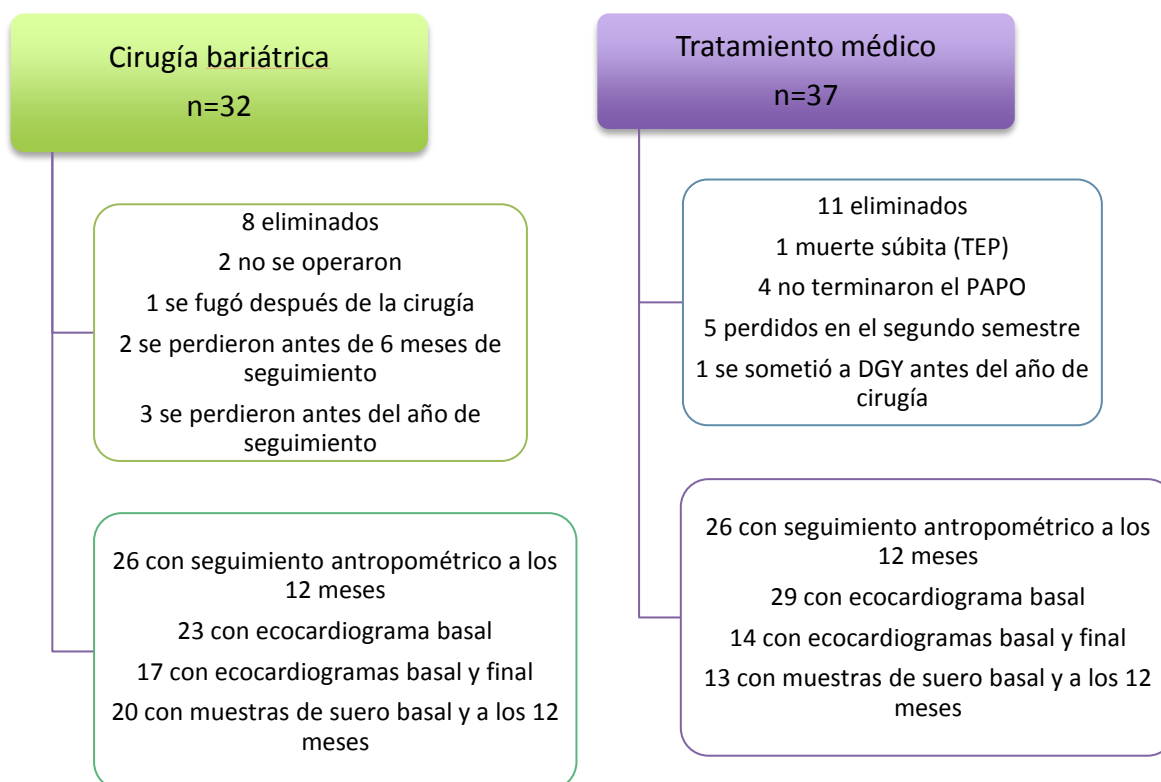
Se consideró significativa una $p < 0.05$ a dos colas. Se utilizó el software STATA 17 para realizar el análisis estadístico.

Resultados de pacientes en México

Características de la población

Se presentan los resultados preliminares de los avances del proyecto hasta Septiembre de 2018. Se invitó a participar a los 45 pacientes que fueron programados para cirugía bariátrica en el periodo comprendido entre Enero de 2016 y Agosto de 2017. De ellos, firmaron el Consentimiento Informado (CI, protocolo Institucional 1629) 32 (edad media 43.6 años). Con respecto a ellos, se invitó a pacientes consecutivos del PAPO, pareados por edad e IMC, y 37 firmaron el CI (edad media 42.9 años). Después de esta fase, 8 pacientes en el grupo de cirugía bariátrica fueron eliminados por pérdida de seguimiento en diferentes periodos después de la firma del CI, y 11 pacientes en el grupo de tratamiento médico se eliminaron por: muerte, no haber completado el PAPO, pérdida en el segundo semestre de seguimiento, y someterse a cirugía antes del tiempo de evaluación (Figura 2). Considerando a aquellos pacientes que no fueron eliminados en la primera fase del estudio, en las características basales tuvieron mayor IMC y mayor prevalencia de SAHOS los pacientes en el grupo de cirugía bariátrica (Tabla 1). Durante el estudio, un paciente falleció (muerte súbita) y otro sufrió un evento vascular cerebral en el grupo de tratamiento médico.

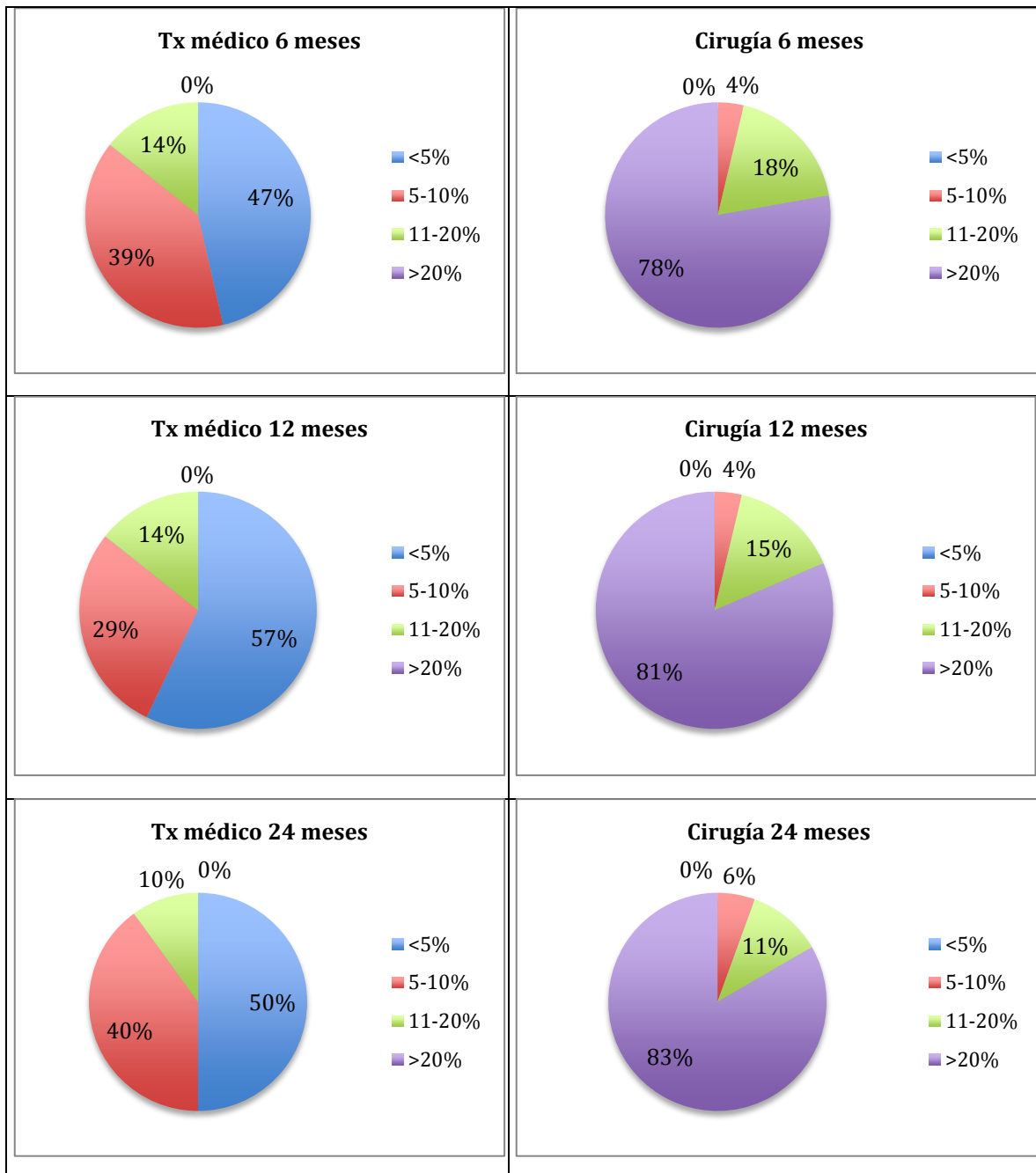
Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en México



Reducción de peso después de tratamiento médico y quirúrgico

La pérdida promedio de peso en el grupo de tratamiento médico fue de 5% a los 6 meses, de 4% a los 12 meses, y de 4% a los 24 meses, en comparación con 26%, 29% y 31% en el grupo de cirugía bariátrica, respectivamente. La pérdida de peso en categorías de <5%, 5-10%, >10-20% y >20% de acuerdo al grupo de tratamiento se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Pérdida de peso categórica a los 6, 12 y 24 meses con tratamiento médico y cirugía



Cambios clínicos después de tratamiento médico y quirúrgico

Los cambios en los parámetros clínicos de interés se correlacionaron con la magnitud de pérdida de peso, la cual fue mayor a 6 meses en el grupo de tratamiento médico y en el quirúrgico a los 12 meses. Con el tratamiento médico hubo mejoría en el HOMA y triglicéridos a los 6 meses, y de la glucosa, HOMA y LDL a los 12 meses, lo cual se perdió a los 24 meses. En comparación, con el tratamiento quirúrgico hubo mejoría significativa de los parámetros glucémicos y de sensibilidad a la insulina, lípidos y tensión arterial, así como remisión de hipertensión, diabetes y SAHOS que comenzaron desde los 6 meses y se mantuvieron hasta los 24 meses, excepto en el índice HOMA. Las concentraciones de PCR disminuyeron a los 12 meses y los de Nt-proBNP se duplicaron, sin cambios con el tratamiento médico (Tabla 1).

Tabla 2. Características clínicas basales, a los 6, 12 y 24 meses con tratamiento médico y cirugía

	Tratamiento médico (n=26)				Cirugía bariátrica (n=24)			
	Basal	6 meses	12 meses	24 meses	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
Mujeres	58%				63%			
Edad, años	42.9±10.3				43.6±11.9			
IMC, kg/m ²	44.1±8.6	41.8±8.2‡	42.3±10.3†	44.0±9.8	50.5±11.8*	37.9±8.4‡	36.3±8.4‡	35.3±8.1‡
Masa grasa, %	47.5±7.4	42.3±11.6†	42.9±8.9	49.0±8.6†	44.8±6.7	38.4±8.3‡	36.2±8.4‡	36.1±12.2†
TAS, mmHg	122.6±17.5	117.0±16.5	122.1±17.7	124.5±13.4	119.9±10.0	115.8±15.0	114.1±17.1†	118.2±10.1
TAD, mmHg	79.8±13.0	78.5±9.4	78.2±12.9	80.9±15.0	76.3±8.4	73.5±8.8	72.0±9.3†	72.6±7.9†
Diabetes mellitus tipo 2	24%	17%	18%	20%	26%	7%†	8%†	17%
Hipertensión	43%	54%	64%†	40%	56%	33%†	30%†	18%†
SAHOS	46%		35%	43%	71%*		18%‡	6%‡
Glucosa de ayuno mg/dL	99.1±19.8	99.0±32.1	87.5±11.0†	99.6±17.6	102.3±24.1	87.9±21.9†	84.4±9.7†	84.3±12.9‡
Insulina de ayuno µU/mL	18.6±10.2	16.0±8.3	18.9±20.5	14.7±8.7	12.4±5.9	6.7±3.3†	6.3±2.0†	7.8±5.4
Glucosa de 2 horas,mg/dL	130.6±54.0	115.9±43.7	102.9±25.2	130.1±56.1	120.8±28.8	84.4±17.7†	76.8±13.7†	61.0±18.3†
HOMA-IR	4.7±2.9	3.7±2.3†	3.7±3.3†	4.6±2.7	2.7±1.5	1.4±0.7†	1.3±0.4†	1.6±1.1
HbA1c, %	6.6±2.0	6.5±1.9	5.8±0.3	5.6±0.6	6.5±1.5	5.5±0.6†	5.4±0.4†	5.7±1.0†
Colesterol total, mg/dL	170.8±35.6	167.7±39.2	161.6±34.7	161.8±35.7	162.4±35.3	149±30.9†	152.9±28.9	150.9±33.5
Triglicéridos, mg/dL	163.9±61.1	142.2±50.9†	161.8±80.3	148.1±66.6	158.1±64.5	141.2±59.9	127.3±65.5†	131.4±88.6
HDL, mg/dL	41.1±6.7	42.3±8.0	41.3±5.8	41.8±13.5	39.3±7.3	40.6±9.0	47.3±8.6‡	46.2±6.1‡
LDL, mg/dL	116.1±30.0	109.3±32.5	97.9±28.9†	100.8±32.4	105.0±30.0	89.0±25.9†	88.4±21.6†	85.4±23.4†
NT-proBNP, pg/mL	49.0±18.8		46.0±19.4	31 (1 pac)	61.9±50.4		124.3±108†	88 (1 pac)
PCR, mg/L	1.1±1.6		1.0±1.7		1.2±1.0		0.3±0.4†	

* p <0.05 comparado los grupos en el periodo basal; † p <0.05 comparado con el basal; ‡ p <0.001 comparado con el basal. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; SAHOS, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, HOMA, homeostasis model assessment

Cambios ecocardiográficos 12 y 24 meses después de tratamiento médico y quirúrgico

Hubo incremento del diámetro de la aurícula izquierda a los 12 meses en el grupo de los pacientes con tratamiento médico (un paciente desarrolló tromboembolia pulmonar), del diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI) y de la MVli a los 24 meses. Los pacientes del grupo de cirugía bariátrica tuvieron mejoría en la presión arterial pulmonar (PSAP) a los 12 meses y a los 24 meses se observó mejoría en los parámetros de función diastólica y la MVli disminuyó significativamente. En el grupo de tratamiento médico hubo empeoramiento no significativo de la deformación a los 12 meses, y mejoría no significativa en el grupo de tratamiento quirúrgico.

Tabla 3. Cambios ecocardiográficos a los 12 y 24 meses de acuerdo al grupo de tratamiento

	Tratamiento médico			Tratamiento quirúrgico		
	Basal	12 meses	24 meses	Basal	12 meses	24 meses
Aurícula izquierda, mm ²	24.9±11.6	32.9±7.2†	24.8±8.2	27.1±5.9	28.9±9.4	30.0±13.2
Aurícula derecha, mm ²	18.1±7.2	18.5±4.2	17.1±3.1	18.9±6.9	19.4±6.9	17.1±4.3
DDVI, mm	44.6±5.0	46.2±6.7	48.8±3.8	45.7±4.8	44.6±3.7	42.2±4.5
DSVI, mm	29.6±5.1	30.7±5.9	34.5±6.0†	28.0±6.8	29.9±4.1	30.2±4.3
DDVD	32.7±5.9	33.9±5.5	31.5±10.3	33.9±7.2	33.5±4.1	32.0±6.8
FA, %	34.9±10.0	34.7±14.6	40.5±9.5	40.0±8.1	34.5±11.4	24.8±8.5†
FEVI, %	62.0±6.8	63.3±10.2	58.0±3.8	65.0±7.2	62.9±3.6	65.2±5.0
Índice E/A	1.1±0.3	1.2±0.5	1.1±0.3	1.1±0.3	1.1±0.4	1.2±0.4
Índice E/e'	7.6±2.5	7.2±1.6	6.7±2.1	7.9±4.5	5.7±1.8	3.2±1.7†
PSAP, mmHg	36.4±10.4	39.3±16.7	31±5.3	39.9±13.9	26.7±11.3†	32.2±12.6
Hipertensión pulmonar	58%	33%	31%	65%	21%†	40%
Disfunción diastólica	26%	22%	50%†	27%	23%	20%†
MVli, g/m ^{2.7}	40.2±11.8	39.9±15.2	49.3±17.3†	46.2±15.7	41.9±15.2	32.3±7.7†
GLS, %	-19.2±2.1	-11.6±17.8	-18.4±1.5	-20.4±2.4	-21.5±2.8	-22.2±0.7

† p <0.05 comparado con el basal. Abreviaturas: DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; DDVD, diámetro diastólico del ventrículo derecho; FA, fracción de acortamiento; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; MVli, masa ventricular izquierda indexada por superficie corporal; GLS, global longitudinal strain (deformación global longitudinal)

Factores asociados con la masa ventricular izquierda y la disfunción diastólica en la evaluación basal y a los 12 meses del tratamiento

La MVli se correlacionó con el IMC, la hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, con la HbA1c, y con las concentraciones de Nt-proBNP en la evaluación basal. Hubo una tendencia de correlación con la diabetes tipo 2 ($p=0.06$), hipertensión arterial ($p=0.07$), la insulina a las 2 horas ($p=0.07$), el colesterol LDL ($p=0.08$), y las concentraciones de PCR ($p=0.06$), sin lograr significancia estadística. No se asoció con la masa muscular, los fármacos empleados, la intolerancia a la glucosa, ni el diagnóstico de SAHOS. En el análisis multivariado, la MVli se asoció con el IMC y la HbA1c independientemente. La disfunción diastólica se asoció con el sexo masculino, la masa muscular, y con el empleo de calcioantagonistas y diuréticos. Hubo una tendencia de correlación con la edad ($p=0.07$), el IMC ($p=0.07$), y la hipertensión ($p=0.07$). No se asoció con la diabetes tipo 2, los parámetros glucémicos y de lípidos, ni con las concentraciones de Nt-proBNP ni PCR. En el análisis multivariado, solamente se asoció de forma independiente con el IMC (Tabla 4).

Tabla 4. Factores asociados con la MVI y la disfunción diastólica en la evaluación basal

	R ²	B/OR	p	CI 95%	
Masa ventricular izquierda					
Regresión linear simple					
Índice de masa corporal	0.27	0.66	<0.001	0.37	0.95
Hipertensión pulmonar	0.07	7.8	0.04	0.28	15.33
Disfunción diastólica	0.08	10.3	0.05	0.20	20.4
HbA1c	0.11	2.9	0.04	0.15	5.54
Regresión linear múltiple	0.38				
Índice de masa corporal		0.68	0.001	0.28	1.07
HbA1c		3.45	0.02	0.55	6.36
Disfunción diastólica					
Regresión linear simple					
Sexo	0.05	7.25	0.02	0.99	1.17
% masa libre de grasa	0.04	1.06	0.05	0.99	1.12
Empleo de calcioantagonista	0.05	4.93	0.05	1.02	23.77
Empleo de diurético	0.001	16.67	0.002	2.86	97.08
Regresión linear múltiple	0.52				
Índice de masa corporal		1.18	0.02	1.02	1.37

En la evaluación de 12 meses, la correlación entre la MVli y el IMC se incrementó, y también hubo correlaciones con el porcentaje de masa grasa, el empleo de calcioantagonistas, y con las concentraciones de PCR. Hubo tendencia de correlación con la tensión arterial sistólica ($p=0.08$), el diagnóstico de SAHOS ($p=0.07$), y las concentraciones de Nt-proBNP ($p=0.06$). En el análisis multivariado, la MVli se asoció con el IMC y la PCR de forma independiente. La disfunción diastólica solamente se asoció de forma bivariada con los valores de glucosa a las 2 horas de la CTOG, o postprandial en los pacientes postoperados. Los cambios en las concentraciones de Nt-proBNP se correlacionaron independientemente con el cambio en el IMC y la tensión arterial sistólica. No se correlacionaron con los cambios en las dimensiones del VI (Tabla 5).

Tabla 5. Factores asociados con la MVI y la disfunción diastólica en la evaluación de 12 meses

	R ²	B/OR	p	CI 95%	
Masa ventricular izquierda MVli					
Regresión lineal simple					
Índice de masa corporal	0.46	1.13	<0.001	0.60	1.66
% masa grasa	0.28	1.00	0.02	0.20	1.81
Empleo de calcioantagonista	0.05	20.60	0.05	0.10	41.08
PCR	0.60	51.98	0.002	24.35	79.61
Regresión lineal múltiple	0.80				
Índice de masa corporal		1.12	0.009	0.99	1.88
PCR		29.81	0.02	4.98	54.66
Disfunción diastólica					
Regresión lineal simple					
Glucosa 2 horas/postprandial	0.83	0.05	0.05	0.99	1.46
Cambio en Nt-proBNP	0.76				
Diferencia en IMC		6.27	0.002	2.88	9.66
Diferencia en tensión arterial sistólica		-1.27	0.04	-2.46	-0.10

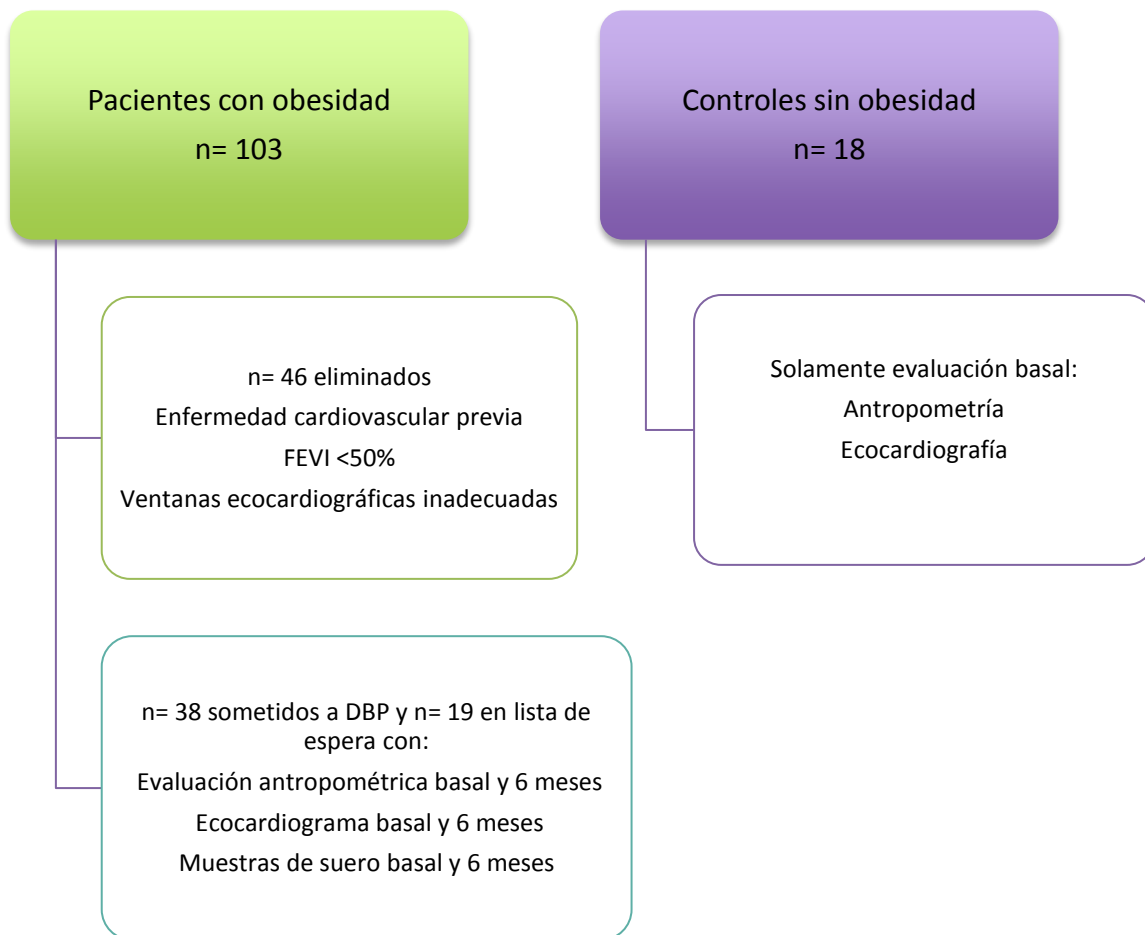
A la fecha, no hay evaluaciones ecocardiográficas suficientes para realizar un análisis multivariado de los predictores de los cambios cardiacos a los 24 meses (incluyendo la deformación), ya que esta evaluación requiere mayor detalle en las ventanas ecocardiográficas. También está pendiente el análisis de Nt-proBNP de un tercio de pacientes a los 12 meses y el 90% de los pacientes a los 24 meses. Ambos se completarán durante el segundo semestre de 2018.

Resultados de pacientes en Canadá (Manuscrito sometido a American Journal of Cardiology)

Características de la población

De los 103 pacientes evaluados dentro del protocolo EMBLEMATIC, se incluyeron en el análisis a 38 que cumplieron con los criterios de inclusión de esta evaluación (Figura 3). El grupo sometido a DBP tuvo un IMC prequirúrgico de 48.4 ± 7.4 kg/m², con una proporción con diabetes tipo 2 de 40%, hipertensión de 61%, dislipidemia de 42%, y SAHOS de 63% (Tabla 6).

Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en Canadá



Cambios antropométricos y bioquímicos 6 meses después de la derivación biliopancreática

La muestra de 38 pacientes que se sometieron a derivación biliopancreática y completaron el seguimiento con estudios a 6 meses tuvo una edad media de 41 años y un IMC de 48 kg/m². Los parámetros glucémicos, triglicéridos y LDL disminuyeron y tuvieron incremento de HDL acompañando la reducción de 26.3% de peso y 122 cm² de tejido adiposo visceral. Hubo remisión significativa de todas las comorbilidades excepto SAHOS y no se observaron cambios en los valores de tensión arterial. Las concentraciones de Nt-proBNP se triplicaron y las de PCR disminuyeron significativamente. Todo lo anterior es similar a la respuesta que se observó en los pacientes en México, excepto por la falta de incremento de HDL a los 6 meses.

Tabla 6. Cambios clínicos y bioquímicos 6 meses después de la derivación biliopancreática

	Controles	Basal	6 meses	p
Edad, años	43.2 ± 10.4	41 ± 11		
Mujeres	85%	89%		
Peso, kg		125.5 ± 23.2	92.3 ± 16.8	<0.0001
IMC, kg/m ²	24.5 ± 4.3	48.4 ± 7.4	35.4 ± 6.1	<0.0001
Tejido adiposo visceral, cm ²		279.7 ± 85.9	156.7 ± 57.5	<0.0001
Tensión arterial sistólica, mmHg		130 ± 14	122 ± 14	0.04
Tensión arterial diastólica, mmHg		81 ± 9	78 ± 9	NS
Comorbilidades				
Diabetes tipo 2		61%	29%	0.01
Hipertensión		42%	5%	0.001
Dislipidemia		40%	13%	0.02
SAHOS		63%	26%	0.06
Parámetros bioquímicos				
Glucosa de ayuno mg/dL		120.7 ± 45.0	93.7 ± 12.6	0.0002
HOMA-IR		7.1 ± 5.4	1.7 ± 1.1	<0.0001
HbA1c, %		6.2 ± 1.2	5.3 ± 0.3	0.0001
Triglicéridos, mg/dL		141.6 ± 70.8	106.2 ± 53.1	0.008
HDL, mg/dL		50.2 ± 11.6	38.6 ± 11.6	<0.0001
LDL, mg/dL		104.4 ± 27.1	65.7 ± 23.2	<0.0001
NT-proBNP, pg/mL		45 ± 38	124 ± 94	<0.0001
CRP, mg/L		1.4 ± 2.2	0.51 ± 0.68	0.01

Cambios ecocardiográficos después de derivación biliopancreática

Las dimensiones del VI y la FEVI se encontraban dentro de rangos normales antes de la cirugía en los sujetos con obesidad. Había incremento del diámetro de la AI y la deformación longitudinal global estaba disminuida en comparación con los individuos sin obesidad (-17.3±2.5 vs. -19.6±1-7%, p=0.003) (Figura 5). Con la disminución significativa de peso, hubo incremento del índice E/A y los parámetros de dimensiones del VI, al igual que la FEVI, permanecieron sin diferencias significativas.

Tabla 7. Comparación de cambios ecocardiográficos a los 6 meses después de la derivación biliopancreática con pacientes con obesidad sin cirugía y sujetos sin obesidad

	Controles	Cirugía (n=38)		Sin cirugía (n=19)	
		Basal	6 meses	Basal	6 meses
IMC, kg/m ²	24.5 ± 4.3	48.4 ± 7.4	35.4 ± 6.1*	46.7 ± 8.8	46.8 ± 9.3
DDVI, mm	47 ± 4	49 ± 4	50 ± 4	49 ± 5	49 ± 5
DSVI, mm	30 ± 3	29 ± 4	31 ± 4	28 ± 4	28 ± 4
Aurícula izquierda, mm	34 ± 3	40 ± 3	40 ± 4	42 ± 3	42 ± 3
FEVI, %	65 ± 5	65 ± 7	62 ± 6	66 ± 7	63 ± 8
Índice E/A	1.46 ± 0.5	1.25 ± 0.40	1.52 ± 0.59*	1.18 ± 0.38	1.12 ± 0.42
Índice E/e'		8.5 ± 2.0	7.9 ± 2.5	7.8 ± 1.9	7.7 ± 1.8
MVli, g/m ^{2.7}		82 ± 16	86 ± 18	82 ± 22	82 ± 25

† p <0.05 comparado con el basal. Abreviaturas: DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; DDVD, diámetro diastólico del ventrículo derecho; FA, fracción de acortamiento; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; MVli, masa ventricular izquierda indexada por superficie corporal

Seis meses después de la DBP, la deformación longitudinal global (GLS) mejoró significativamente en comparación con los sujetos sin cirugía y llegó a ser similar a la de los sujetos sin obesidad (-19.2±2.1 vs. -19.7±1.5%, p=NS) (Figura 5). Antes de cirugía, 22 pacientes (58%) con obesidad tenían una GLS considerada anormal (> -17%) (Figura 2). La GLS promedio no cambió en los sujetos que no se sometieron a cirugía (-19.5±2.1 vs. -19.3±3.5%, p=NS). El cambio en la GLS mostró una correlación positiva con los cambios en la grasa visceral (r=0.43, p<0.05) y las concentraciones de PCR (r=0.045,

p<0.01). En este periodo no se asoció con los cambios en el peso ni la adiposidad total, la sensibilidad a la insulina, la glucosa, ni las concentraciones de Nt- proBNP.

Figura 5. Deformación longitudinal global en sujetos con obesidad antes y 6 meses después de la derivación biliopancreática o sin cirugía, en comparación con sujetos sin obesidad

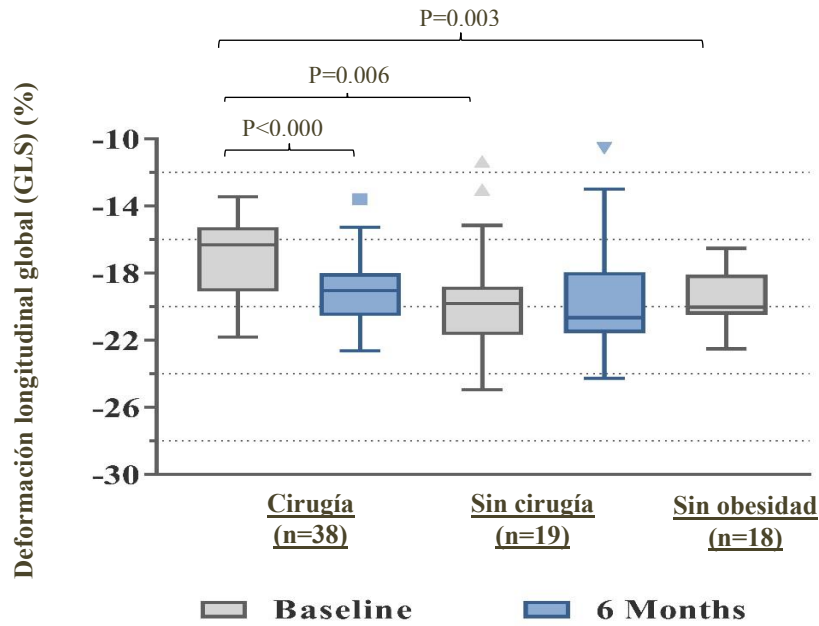


Figura 5. Cambio en la deformación longitudinal global en sujetos con obesidad antes y 6 meses después de derivación biliopancreática

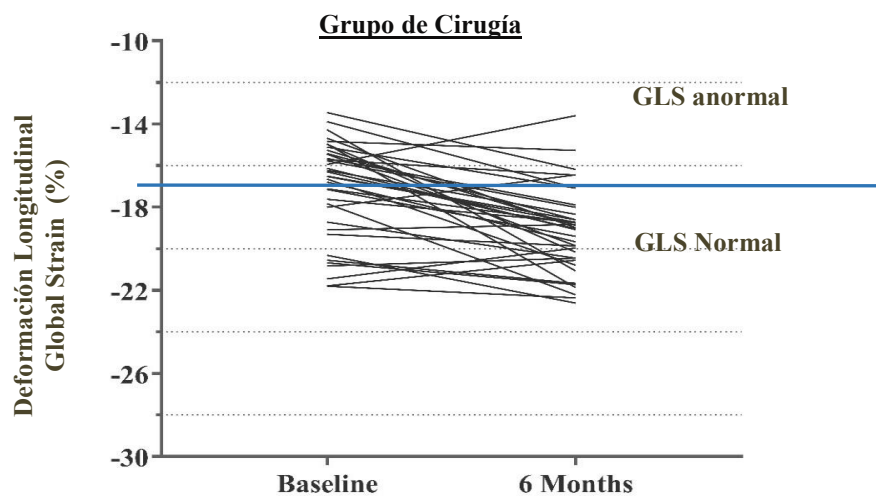
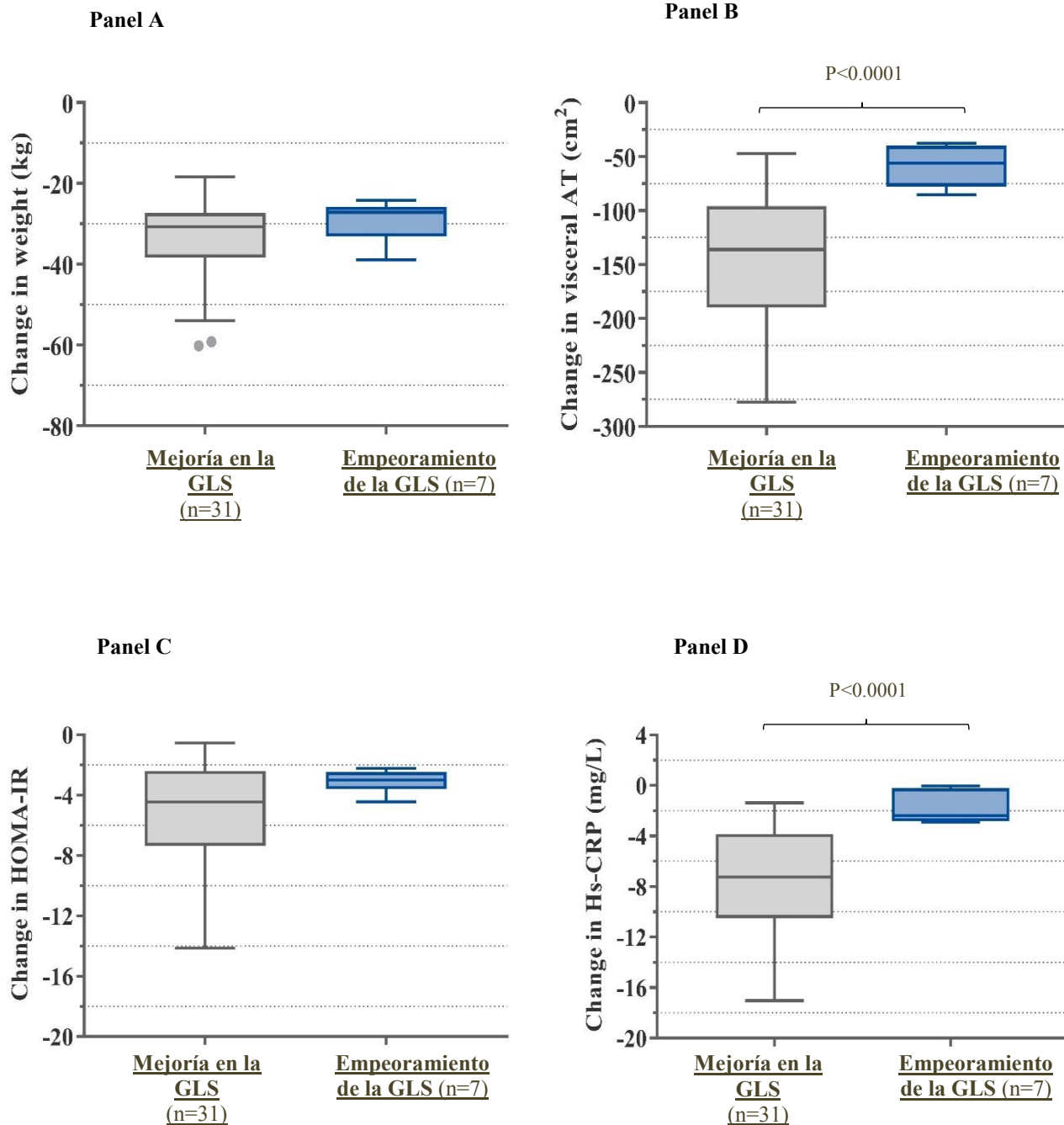


Figura 6. Predictores de los cambios en la deformación longitudinal global

Pacientes operados



Discusión

En el presente estudio, consistente con publicaciones previas respecto al efecto de diferente magnitud de pérdida de peso sobre factores de riesgo cardiovascular (78, 84), los pacientes tuvieron mejoría en parámetros de la homeostasis de la glucosa y lípidos inducidos por diferentes tipos de tratamiento para la obesidad. Naturalmente, la magnitud y duración de la pérdida de peso determinaron el grado de control de los parámetros metabólicos y remisión de comorbilidades. Más aún, en el transcurso de dos años ocurrió empeoramiento de algunos parámetros en la estructura cardíaca en el grupo de tratamiento médico, quienes lograron una reducción promedio de 4% y 5% de peso a los 12 y 24 meses. Es relevante aclarar que la recomendación de pérdida de 5% de peso de las guías de tratamiento actuales para la obesidad no se refiere en específico a la población de individuos con obesidad severa (75), la cual corresponde a nuestra población principal de estudio. Estos sujetos manifiestan mayor repercusión cardiopulmonar, riesgo de complicaciones y mortalidad, por lo que la reducción de peso de 5% en ellos logró una leve mejoría de factores de riesgo cardiovascular y no fue suficiente para repercutir positivamente en la estructura y función cardíacas.

También es importante señalar que durante el desarrollo del estudio ocurrió una inusual falla en el seguimiento de los pacientes en tratamiento médico, así como menores resultados clínicos que lo comúnmente encontrado en el PAPO. Un número importante de los pacientes atendidos en este programa refirió factores emocionales y económicos que limitaron los cambios en el estilo de vida derivados de diversas consecuencias del sismo del 19 de Septiembre de 2017. A pesar de todo, la modesta mejoría que se logró en los parámetros de riesgo cardiovascular a partir de una intervención en el estilo de vida sin el empleo de fármacos para la reducción de peso en esta población podría no ser insignificante en términos de desenlaces clínicos a largo plazo con la implementación de medidas de seguimiento frecuente y utilizando las estrategias más efectivas de mantenimiento del peso perdido, para lo que se han emitido recomendaciones para su acceso a nivel poblacional, y dentro de las cuales se puede incluir el empleo de fármacos para la obesidad (75, 78, 82, 142-149).

Nuestro estudio muestra hallazgos relevantes sobre el comportamiento de la cardiomiopatía de la obesidad. Encontramos que la MVI se correlacionó con el IMC y la HbA1c en los sujetos al inicio del estudio, y después de la reducción de peso, se correlacionó con el peso y la disminución en la PCR, sin una asociación independiente con comorbilidades como diabetes e hipertensión, cuya participación en la historia natural de la cardiopatía son centrales en poblaciones

de mayor edad y posiblemente más tiempo de duración de la comorbilidad (150, 151). Este hallazgo es uno más de los que muestran el beneficio de la reducción de peso sobre mediadores de la inflamación (81, 152, 153) y señala la importancia de desarrollar intervenciones apropiadas dirigidas a las vías de la inflamación en la búsqueda de impactar los desenlaces cardiovasculares en personas tanto con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como aquellas sin ellos pero con obesidad, tomando en cuenta que estos factores de riesgo se establecieron en poblaciones de menor peso (154). Uno de los mecanismos aún poco entendidos para el fenómeno de la cardiopatía de la obesidad en ausencia de factores de riesgo cardiovascular consiste en la alteración funcional de la microcirculación miocárdica sin evidencia de enfermedad coronaria, la cual favorece el desarrollo de cardiopatía isquémica, IC e hipertensión arterial en presencia de obesidad (26, 155, 156). Este mecanismo fisiopatológico podría explicar un factor muchas veces ignorado en estas poblaciones de sujetos que no se clasificarían de alto riesgo según las calculadoras de riesgo cardiovascular, pero que podría ser cada vez más importante, ya que la obesidad es cada vez más frecuente en todas las poblaciones. En individuos jóvenes, de edad similar a nuestra población y sin evidencia de factores de riesgo cardiovascular, se ha demostrado disminución de la Reserva de Flujo Coronario (RFC) medida por ecocardiografía (157). En sujetos de mayor edad, en el contexto de la evaluación de probables síndromes coronarios agudos y de enfermedad arterial coronaria (EAC), se ha encontrado disminución RFC y de la función endotelial de la microcirculación periférica por tonometría, flujometría por Doppler y monitoreo térmico digital, así como disfunción microvascular coronaria (DMC) por tomografía con emisión de positrones en aquellos con ausencia de infarto del miocardio y enfermedad coronaria, lo cual se asoció independientemente con la presencia de obesidad, después de controlar por los factores clásicos de riesgo cardiovascular (158-160). En sujetos con EAC sometidos a revascularización un estudio detectó menor densidad microvascular coronaria por estudio histopatológico, lo cual se asoció con la presencia de obesidad e incremento de las presiones de llenado del VI (161). Varios mediadores de la inflamación como FNT-Alfa, IL-6 y la adiponectina han mostrado jugar un papel en la disfunción de la microcirculación coronaria (157, 162, 163). A pesar de la posible relevancia de esta vía fisiopatológica, existen pocos estudios que reporten la RFC en estos individuos al evaluar la integridad cardíaca, por lo que se sugiere su evaluación en este contexto (158). Tampoco existe evidencia aún sobre intervenciones que mejoren este territorio vascular. Un estudio reportó mejoría de la función endotelial medida por imagen de contraste con láser después de provocar hiperemia reactiva post-oclusiva en sujetos con obesidad que lograron reducir aproximadamente 10% del peso con una dieta hipocalórica (164). Sin embargo, esta prueba

realizada en las extremidades superiores no puede considerarse equivalente a mejorar la RFC y sobre este parámetro, solamente se han emitido recomendaciones sobre el empleo de los fármacos que podrían tener un efecto benéfico en las arterias de resistencia coronaria, como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) (155).

Es un avance en la comprensión de la comunicación entre el tejido adiposo y el sistema cardiovascular la observación de la falta de asociación entre la mejoría funcional y estructural cardiaca con el incremento significativo en las concentraciones de Nt-proBNP en ambos grupo de pacientes de México y Canadá tratados por dos tipos diferentes de cirugía bariátrica. Este incremento se consideraría clínicamente perjudicial en el contexto de insuficiencia cardiaca (165); sin embargo, podemos demostrar que la reducción masiva de peso en estos sujetos con obesidad moderada y severa acompañó solamente a la mejoría cardiaca, y no hubo cambios en sus niveles en aquellos con reducción modesta de peso. Estudios preclínicos ya han encontrado una mayor actividad del receptor de degradación de péptidos natriuréticos en adipocitos de individuos con obesidad (166), lo que sugiere que la reducción masiva de peso (tejido adiposo para ser más precisos) condiciona una reducción de la capacidad de degradación, o posiblemente una menor necesidad del tejido adiposo para reducir los mecanismos de natriuresis y vasodilatación que podrían comprometer su perfusión suficiente. Este incremento en Nt-proBNP, se asoció con mejoría en las cifras tensionales y posiblemente influya positivamente en otros lechos vasculares en estos pacientes, la cual debe investigarse con mayor profundidad. En contraste con el contexto de la IC, donde la capacidad termogénica del tejido adiposo se incrementa a la par de las concentraciones de péptidos natriuréticos en combinación con la activación de distintas vías inflamatorias, después de la cirugía bariátrica ocurrió una combinación de reducción de la inflamación e incremento de NT-proBNP. Esta respuesta clínicamente benéfica de la reducción masiva de peso podría estudiarse como una vía potencialmente terapéutica para favorecer la pérdida y/o mantenimiento de peso con efectos paralelos de mejoría hemodinámica e inflamatoria.

Se ha reportado una prevalencia de disfunción diastólica de hasta 82% en sujetos con obesidad severa con función sistólica normal (167), la cual es significativamente mayor que la cuarta parte de los pacientes que recibieron este diagnóstico en nuestra cohorte. Lo anterior podría deberse al tipo de población predominante que se somete a cirugía bariátrica, la cual consistió en adultos jóvenes y los estudios epidemiológicos sobre IC en población con obesidad incluyen también proporciones importantes de personas de mayor edad (27). Sin embargo, en nuestro estudio se demostró una asociación independiente con el IMC en la evaluación basal, y después de la pérdida

de peso, la mejoría en la función diastólica se correlacionó con los niveles de la HbA1c. Esto muestra la importancia de la homeostasis de glucosa, potencialmente en el miocardio y de forma independiente de la pérdida de peso, para influenciar los desenlaces clínicos una vez establecida la disfunción diastólica en el contexto de la obesidad (5, 168). Hasta el momento no existen estudios dirigidos a esta población con el empleo de medicamentos sensibilizadores de la insulina sobre este parámetro de función miocárdica sin disfunción sistólica.

La evaluación de la deformación longitudinal global (GLS) es una técnica novedosa para la detección de la disfunción miocárdica preclínica, la cual se ha empleado en el contexto de cardiomiopatía dilatada e hipertrófica, valvulopatía, cardiopatía isquémica y otras cardiomiopatías. El punto de corte de -17% se ha empleado para predecir desenlaces cardiovasculares adversos en varias enfermedades y los valores entre -17.4 a -17.9% predijeron enfermedad arterial coronaria en sujetos con diabetes. Pocos estudios han evaluado esta característica en sujetos con obesidad en el contexto de una función sistólica conservada. Barbosa y cols. mostraron que la GLS estaba disminuida en 50 sujetos jóvenes (6 a 18 años) con obesidad severa. Encontraron una mayor MVli y menor índice E/A, sin diferencias en la FEVI, el tiempo de desaceleración, y el índice e'/A del ventrículo derecho en comparación con niños y adolescentes sin obesidad. La GLS se correlacionó negativamente de forma independiente con el IMC (169). La evaluación de la deformación cardíaca en los pacientes tanto en México como en Canadá mostró que casi la mitad de los sujetos tenían valores de deformación longitudinal global (GLS) considerados anormales antes del tratamiento quirúrgico. En los pacientes en Canadá se observó que al corto plazo ocurrieron cambios en la deformación cardíaca después de la DBP, y en México la mejoría de la GLS ha tenido un comportamiento más lento. El hallazgo de una asociación independiente entre la mejoría de la GLS con disminución de grasa visceral y PCR después de la DBP en los pacientes de Canadá (no asociado tampoco con los cambios en NT-proBNP) señala de nuevo la importancia de la capacidad del tejido adiposo de regular efectos a distancia por medio de su disfunción metabólica o inflamatoria, denominada "adiposopatía". También sugiere la posibilidad de múltiples vías aún no comprendidas por completo en la obesidad por medio de las cuales se da esta comunicación para un avance silencioso de la enfermedad cardiovascular, incluyendo otras vías metabólicas e inflamatorias, el efecto de los depósitos extra adiposos de grasa, y mecanismos hemodinámicos, respiratorios y genéticos acompañantes de la obesidad (13, 15, 170-176).

Conclusiones

En el tratamiento de la obesidad, se obtienen efectos cardiovasculares clínicos con tratamientos más intensivos, que produzcan mayor reducción de peso y por tiempo prolongado. Reducciones leves y moderadas de peso pueden mejorar el perfil de riesgo cardiovascular, sin que podamos determinar por el momento cuál es el efecto en los eventos cardiovasculares en población con obesidad moderada y severa cuando la pérdida de peso no es masiva. Además, es claro que la falta de pérdida de peso, o la pérdida sin mantenimiento se asocia con deterioro progresivo en la función cardiovascular, aún en individuos jóvenes sin diabetes ni hipertensión.

Documentamos que la reducción masiva de peso se asoció con incremento significativo de las concentraciones de NT-proBNP, lo cual se asoció con efectos vasculares benéficos con reducción de la tensión arterial. Sin embargo, no encontramos una asociación entre la disminución de la MVI con el incremento en los niveles de NT-proBNP, lo cual señala que el incremento en las concentraciones se debe a disminución de su degradación y no a una mayor secreción, aunque nuestro estudio no cuenta con los métodos para confirmar la actividad de los receptores para NTproBNP en nuestros pacientes, lo que sería el estudio ideal para conocerlo. Lo anterior podrá proporcionar información importante respecto a la participación de las señales que influyen en el gasto energético y parte de la variabilidad que presentan los sujetos en respuesta a los tratamientos para la obesidad. El avance actual del protocolo no nos permite establecer los rangos de reducción del peso en los que se observa este fenómeno y tampoco su duración, lo cual resulta de relevancia para la mejoría en la resistencia vascular periférica y la sobrecarga de volumen comúnmente presentes de forma crónica en el contexto de la obesidad. Los cambios en la MVI sí se asociaron con reducción en las concentraciones de PCR, y será interesante conocer con la mayor duración del estudio si esa asociación permanece a lo largo del tiempo.

Los resultados de nuestro estudio contribuyen en el entendimiento sobre los mecanismos implicados en la regulación del remodelamiento miocárdico y repercusión hemodinámica asociados con diferentes grados de cambios en el peso a corto, mediano y largo plazo. También, el estudio de los predictores de respuesta al tratamiento señaló factores pronósticos y potencialmente modificables para mejorar los desenlaces cardiovasculares en los individuos con obesidad, incluso independientes de la pérdida de peso. Los tratamientos de reducción de peso para la obesidad deben considerarse como intervenciones para mejorar la salud cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Lewis CE, McTigue KM, Burke LE, Poirier P, Eckel RH, Howard BV, et al. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(25):3263-71.
2. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr*. 2012;10(1):22.
3. Charakida M, Deanfield JE. BMI trajectories from childhood: the slippery slope to adult obesity and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2271-3.
4. Bazzano LA, Belame SN, Patel DA, Chen W, Srinivasan S, McIlwain E, et al. Obesity and left ventricular dilatation in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Clin Cardiol*. 2011;34(3):153-9.
5. Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Rickers C, Jacobs DR, Jr., Wang L, et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1698-706.
6. Belin de Chantemele EJ, Mintz JD, Rainey WE, Stepp DW. Impact of leptin-mediated sympatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension*. 2011;58(2):271-9.
7. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res*. 2014;164(4):323-35.
8. Esler M, Straznicki N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;48(5):787-96.
9. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(5):965-73.
10. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res*. 2001;88(9):954-60.
11. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018.
12. Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(18):1996-2019.
13. Neeland IJ, Poirier P, Despres JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-406.
14. Friedman J. Fat in all the wrong places. *Nature*. 2002;415(6869):268-9.
15. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Matsubara J, Akiyama E, et al. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic

- dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J Cardiol.* 2012;59(3):344-51.
16. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different "weight" of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(10):1679-84.
 17. Graner M, Seppala-Lindroos A, Rissanen A, Hakkarainen A, Lundbom N, Kaprio J, et al. Epicardial fat, cardiac dimensions, and low-grade inflammation in young adult monozygotic twins discordant for obesity. *Am J Cardiol.* 2012;109(9):1295-302.
 18. Brownell NK, Rodriguez-Flores M, Garcia-Garcia E, Ordonez-Ortega S, Oseguera-Moguel J, Aguilar-Salinas CA, et al. Impact of Body Mass Index >50 on Cardiac Structural and Functional Characteristics and Surgical Outcomes After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2016.
 19. Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1957-62.
 20. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373-94.
 21. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296(18):2209-16.
 22. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539-50.
 23. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009;119(24):3070-7.
 24. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1214-20.
 25. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1368-74.
 26. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71.
 27. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):324-31.

28. Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: can we finally measure contractility? *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):731-4.
29. Enomoto M, Ishizu T, Seo Y, Yamamoto M, Suzuki H, Shimano H, et al. Subendocardial Systolic Dysfunction in Asymptomatic Normotensive Diabetic Patients. *Circ J.* 2015;79(8):1749-55.
30. Mingo-Santos S, Monivas-Palomero V, Garcia-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, et al. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1149-56.
31. Dobson R, Burgess MI, Sprung VS, Irwin A, Hamer M, Jones J, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(1):153-61.
32. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):55-61.
33. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28(7):850-6.
34. Iso T, Arai M, Wada A, Kogure K, Suzuki T, Nagai R. Humoral factor(s) produced by pressure overload enhance cardiac hypertrophy and natriuretic peptide expression. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 2):H113-8.
35. Mantyh CR, Brecha NC, Soon-Shiong P, Mantyh PW. Specific binding sites for atrial natriuretic factor in the human kidney. *N Engl J Med.* 1985;312(26):1710.
36. Kudo T, Baird A. Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature.* 1984;312(5996):756-7.
37. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest.* 1996;19(9):581-5.
38. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta.* 2001;310(2):193-7.
39. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2003;89(8):879-81.
40. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
41. Donhoffer S, Sardy F, Szegvari G. Brown Adipose Tissue and Thermoregulatory Heat Production in the Rat. *Nature.* 1964;203:765-6.
42. Wirsén C, Hamberger B. Catecholamines in brown fat. *Nature.* 1967;214(5088):625-6.
43. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1509-17.

44. Collins S, Bordicchia M. Heart hormones fueling a fire in fat. *Adipocyte*. 2013;2(2):104-8.
45. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(3):H358-68.
46. Yehuda-Shnaidman E, Buehrer B, Pi J, Kumar N, Collins S. Acute stimulation of white adipocyte respiration by PKA-induced lipolysis. *Diabetes*. 2010;59(10):2474-83.
47. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, Berry JD, et al. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):752-60.
48. Cheng S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, Khan AM, et al. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):979-84.
49. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151(5):999-1005.
50. Finer N. Obesity and difficult-to-treat arterial hypertension. *Clin Obes*. 2014;4(2):59-60.
51. Asferg CL, Nielsen SJ, Andersen UB, Linneberg A, Moller DV, Hedley PL, et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension*. 2013;62(1):147-53.
52. Vila G, Grimm G, Resl M, Heinisch B, Einwallner E, Esterbauer H, et al. B-type natriuretic peptide modulates ghrelin, hunger, and satiety in healthy men. *Diabetes*. 2012;61(10):2592-6.
53. Li CJ, Yu Q, Yu P, Yu TL, Zhang QM, Lu S, et al. Changes in liraglutide-induced body composition are related to modifications in plasma cardiac natriuretic peptides levels in obese type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:36.
54. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(12):3711-7.
55. Settakis G, Lengyel A, Molnar C, Bereczki D, Csiba L, Fulesdi B. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging*. 2002;12(3):252-8.
56. Gur AY, Bornstein NM. TCD and the Diamox test for testing vasomotor reactivity: clinical significance. *Neurol Neurochir Pol*. 2001;35 Suppl 3:51-6.
57. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23(5):668-73.
58. Jimenez-Caballero PE, Segura T. [Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the Breath-Holding Test]. *Rev Neurol*. 2006;43(10):598-602.
59. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000;283(16):2122-7.

60. Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK, et al. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(4):355-60.
61. Sugimori H, Ibayashi S, Fujii K, Sadoshima S, Kuwabara Y, Fujishima M. Can transcranial Doppler really detect reduced cerebral perfusion states? *Stroke*. 1995;26(11):2053-60.
62. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke*. 1999;30(3):593-8.
63. Morgan BJ, Reichmuth KJ, Peppard PE, Finn L, Barczi SR, Young T, et al. Effects of sleep-disordered breathing on cerebrovascular regulation: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1445-52.
64. Rodriguez-Flores M, Garcia-Garcia E, Cano-Nigenda CV, Cantu-Brito C. Relationship of obesity and insulin resistance with the cerebrovascular reactivity: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:2.
65. Reinhard M, Gerds TA, Grabiak D, Zimmermann PR, Roth M, Guschlbauer B, et al. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic events in occlusive carotid artery disease. *J Neurol*. 2008;255(8):1182-9.
66. Wong LJ, Kupferman JC, Prohovnik I, Kirkham FJ, Goodman S, Paterno K, et al. Hypertension impairs vascular reactivity in the pediatric brain. *Stroke*. 2011;42(7):1834-8.
67. Sharma HS, Sharma HI, Sharma HA. Sushruta-samhitA - A critical Review Part-1 : Historical glimpse. *Ayu*. 2012;33(2):167-73.
68. Calle-Pascual AL, Rodriguez C, Martin-Alvarez PJ, Camacho F, Calle JR, Yuste E, et al. Effect of weight loss on insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in glucose tolerant and intolerant obese subjects. *Diabete Metab*. 1991;17(4):404-9.
69. Fayh AP, Lopes AL, da Silva AM, Reischak-Oliveira A, Friedman R. Effects of 5 % weight loss through diet or diet plus exercise on cardiovascular parameters of obese: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr*. 2013;52(5):1443-50.
70. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1-203.
71. Pucci A, Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. *Can J Cardiol*. 2015;31(2):142-52.
72. Schwingshackl L, Dias S, Hoffmann G. Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:130.
73. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
74. Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens*. 2014;32(6):1178-88.

75. Jenkins DJA, Boucher BA, Ashbury FD, Sloan M, Brown P, El-Sohemy A, et al. Effect of Current Dietary Recommendations on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(9):1103-12.
76. Weiss EP, Albert SG, Reeds DN, Kress KS, McDaniel JL, Klein S, et al. Effects of matched weight loss from calorie restriction, exercise, or both on cardiovascular disease risk factors: a randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(3):576-86.
77. Look ARG, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(11):913-21.
78. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017;359:j4849.
79. Rosenkilde M, Rygaard L, Nordby P, Nielsen LB, Stallknecht B. Exercise and weight loss effects on cardiovascular risk factors in overweight men. *J Appl Physiol (1985).* 2018.
80. Barsalani R, Riesco E, Perreault K, Imbeault P, Brochu M, Dionne IJ. Variation in C-reactive protein following weight loss in obese insulin resistant postmenopausal women: is there an independent contribution of lean body mass? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(3):198-203.
81. Petelin A, Bizjak M, Cernelic-Bizjak M, Jurdana M, Jakus T, Jenko-Praznikar Z. Low-grade inflammation in overweight and obese adults is affected by weight loss program. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(8):745-55.
82. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(10):1001-11.
83. Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, Taylor KS, Leone AF, Brelje K, et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1573-80.
84. Ellsworth DL, Mamula KA, Blackburn HL, McDyer FA, Jellema GL, van Laar R, et al. Importance of substantial weight loss for altering gene expression during cardiovascular lifestyle modification. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(6):1312-9.
85. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):523-30.
86. Wong CY, Byrne NM, O'Moore-Sullivan T, Hills AP, Prins JB, Marwick TH. Effect of weight loss due to lifestyle intervention on subclinical cardiovascular dysfunction in obesity (body mass index >30 kg/m²). *Am J Cardiol.* 2006;98(12):1593-8.

87. Karimian S, Stein J, Bauer B, Teupe C. Impact of Severe Obesity and Weight Loss on Systolic Left Ventricular Function and Morphology: Assessment by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Obes.* 2016;2016:2732613.
88. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med.* 2010;170(2):126-35.
89. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Sattar N. The obesity paradox in men with coronary heart disease and heart failure: the role of muscle mass and leptin. *Int J Cardiol.* 2014;171(1):49-55.
90. Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Willett WC, et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: prospective US cohort study. *BMJ.* 2018;362:k2575.
91. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
92. Falken Y, Hellstrom PM, Holst JJ, Naslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2227-35.
93. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg.* 2016;26(8):1659-96.
94. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013;19(2):337-72.
95. Borg CM, le Roux CW, Ghatgei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg.* 2006;93(2):210-5.
96. Morshed G, Fathy SM. Impact of post-laparoscopic sleeve gastrectomy weight loss on C-reactive protein, lipid profile and CA-125 in morbidly obese women. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2016;10(4):521-6.
97. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683-93.
98. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):653-62.

99. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
100. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(3):160-9.
101. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Korenfeld Y, et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):550-6.
102. Valezi AC, Machado VH. Morphofunctional evaluation of the heart of obese patients before and after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(11):1693-7.
103. Owan T, Avelar E, Morley K, Jiji R, Hall N, Krezowski J, et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):732-9.
104. Mukerji R, Petruc M, Fresen JL, Terry BE, Govindarajan G, Alpert MA. Effect of weight loss after bariatric surgery on left ventricular mass and ventricular repolarization in normotensive morbidly obese patients. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):415-9.
105. Algahim MF, Lux TR, Leichman JG, Boyer AF, Miller CC, 3rd, Laing ST, et al. Progressive regression of left ventricular hypertrophy two years after bariatric surgery. *Am J Med.* 2010;123(6):549-55.
106. Leichman JG, Aguilar D, King TM, Mehta S, Majka C, Scarborough T, et al. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics, and left ventricular geometry 3 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2(6):592-9.
107. Leichman JG, Wilson EB, Scarborough T, Aguilar D, Miller CC, 3rd, Yu S, et al. Dramatic reversal of derangements in muscle metabolism and left ventricular function after bariatric surgery. *Am J Med.* 2008;121(11):966-73.
108. Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, Wang B, Khoury PR, Witt SA, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1342-8.
109. Cunha Lde C, da Cunha CL, de Souza AM, Chiminacio Neto N, Pereira RS, Suplicy HL. Evolutive echocardiographic study of the structural and functional heart alterations in obese individuals after bariatric surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):615-22.
110. Kaier TE, Morgan D, Grapsa J, Demir OM, Paschou SA, Sundar S, et al. Ventricular remodelling post-bariatric surgery: is the type of surgery relevant? A prospective study with 3D speckle tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(11):1256-62.
111. Vest AR, Patel P, Schauer PR, Satava ME, Cavalcante JL, Brethauer S, et al. Clinical and Echocardiographic Outcomes After Bariatric Surgery in Obese Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(3):e002260.
112. Popescu WM, Bell R, Duffy AJ, Katz KH, Perrino AC, Jr. A pilot study of patients with clinically severe obesity undergoing laparoscopic surgery: evidence for impaired cardiac performance. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(6):943-9.

113. Masoomi H, Buchberg B, Reavis KM, Mills SD, Stamos M, Nguyen NT. Factors predictive of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Am Surg*. 2011;77(10):1403-6.
114. Gupta PK, Gupta H, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, Morrow LE, et al. Predictors of pulmonary complications after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(5):574-81.
115. Benotti P, Wood GC, Winegar DA, Petrick AT, Still CD, Argyropoulos G, et al. Risk factors associated with mortality after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Ann Surg*. 2014;259(1):123-30.
116. Ramani GV, McCloskey C, Ramanathan RC, Mathier MA. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol*. 2008;31(11):516-20.
117. Alsabrook GD, Goodman HR, Alexander JW. Gastric bypass for morbidly obese patients with established cardiac disease. *Obes Surg*. 2006;16(10):1272-7.
118. Johnson RJ, Johnson BL, Blackhurst DW, Bour ES, Cobb WSt, Carbonell AM, 2nd, et al. Bariatric surgery is associated with a reduced risk of mortality in morbidly obese patients with a history of major cardiovascular events. *Am Surg*. 2012;78(6):685-92.
119. Miranda WR, Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Clark MM, Somers VK, et al. Impact of bariatric surgery on quality of life, functional capacity, and symptoms in patients with heart failure. *Obes Surg*. 2013;23(7):1011-5.
120. McCloskey CA, Ramani GV, Mathier MA, Schauer PR, Eid GM, Mattar SG, et al. Bariatric surgery improves cardiac function in morbidly obese patients with severe cardiomyopathy. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(5):503-7.
121. Woods P, Paquette C, Martin J, Dumesnil JG, Marceau P, Marceau S, et al. Metabolic and cardiovascular improvements after biliopancreatic diversion in a severely obese patient. *Cardiovasc Diabetol*. 2004;3:5.
122. Taylor TV, Bozkurt B, Shayani P, Lafuente J, Noon G. End-stage cardiac failure in a morbidly obese patient treated by biliopancreatic diversion and cardiac transplantation. *Obes Surg*. 2002;12(3):416-8.
123. Hoefnagel AL, Pasternak R, Curle AE, Eaton MP. Laparoscopic gastric bypass in a patient with an implanted left ventricular assist device. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):880-2.
124. Caceres M, Czer LS, Esmailian F, Ramzy D, Moriguchi J. Bariatric surgery in severe obesity and end-stage heart failure with mechanical circulatory support as a bridge to successful heart transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2013;45(2):798-9.
125. Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. *J Card Fail*. 2008;14(3):198-202.
126. Samaras K, Connolly SM, Lord RV, Macdonald P, Hayward CS. Take heart: bariatric surgery in obese patients with severe heart failure. Two case reports. *Heart Lung Circ*. 2012;21(12):847-9.
127. Gill RS, Karmali S, Nagandran J, Frazier HO, Sherman V. Combined Ventricular Assist Device Placement With Adjustable Gastric Band (VAD-BAND): A Promising New Technique for Morbidly Obese Patients Awaiting Potential Cardiac Transplantation. *J Clin Med Res*. 2012;4(2):127-9.

128. St Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem.* 2006;52(4):680-5.
129. Abrahamsson N, Engstrom BE, Sundbom M, Karlsson FA. Gastric bypass surgery elevates NT-ProBNP levels. *Obes Surg.* 2013;23(9):1421-6.
130. Martin J, Bergeron S, Pibarot P, Bastien M, Biertho L, Lescelleur O, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide and left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol.* 2013;29(8):969-75.
131. Ferland M, Despres JP, Tremblay A, Pinault S, Nadeau A, Moorjani S, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr.* 1989;61(2):139-48.
132. Auclair A, Biertho L, Marceau S, Hould FS, Biron S, Lebel S, et al. Bariatric Surgery-Induced Resolution of Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Impact of Modulation of Body Fat, Ectopic Fat, Autonomic Nervous Activity, Inflammatory and Adipokine Profiles. *Obes Surg.* 2017;27(12):3156-64.
133. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):322-32.
134. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1:S13-22.
135. 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.
136. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(1):57-63.
137. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
138. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
139. Otterstad JE. Measuring left ventricular volume and ejection fraction with the biplane Simpson's method. *Heart.* 2002;88(6):559-60.
140. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):500-6.
141. Dahou A, Bartko PE, Capoulade R, Clavel MA, Mundigler G, Grondin SL, et al. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in

- low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):e002117.
142. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, Seravalle G, Coca A, Sierra C, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *J Hypertens*. 2018;36(7):1441-55.
 143. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):734-9.
 144. Zomer E, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interventions that cause weight loss and reduce the risk of cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):118-24.
 145. Watson S, Woodside JV, Ware LJ, Hunter SJ, McGrath A, Cardwell CR, et al. Effect of a Web-Based Behavior Change Program on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Adults at High Risk of Developing Cardiovascular Disease: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2015;17(7):e177.
 146. Coughlin JW, Brantley PJ, Champagne CM, Vollmer WM, Stevens VJ, Funk K, et al. The impact of continued intervention on weight: Five-year results from the weight loss maintenance trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(5):1046-53.
 147. Montesi L, El Ghoch M, Brodosi L, Calugi S, Marchesini G, Dalle Grave R. Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:37-46.
 148. Nesto R, Fain R, Li Y, Shanahan W. Evaluation of lorcaserin on progression of prediabetes to type 2 diabetes and reversion to euglycemia. *Postgrad Med*. 2016;128(4):364-70.
 149. Van Gaal L, Dirinck E. Pharmacological Approaches in the Treatment and Maintenance of Weight Loss. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 2:S260-7.
 150. Desai A, Fang JC. Heart failure with preserved ejection fraction: hypertension, diabetes, obesity/sleep apnea, and hypertrophic and infiltrative cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2008;4(1):87-97.
 151. Chockalingam A, Kumar SA. Reversible cardiac dysfunction in long-standing hypertension may be global variant of stress cardiomyopathy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
 152. Yatsuya H, Jeffery RW, Langer SL, Mitchell N, Flood AP, Welsh EM, et al. Changes in C-reactive protein during weight loss and the association with changes in anthropometric variables in men and women: LIFE Study. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):684-91.
 153. Lasselin J, Magne E, Beau C, Ledaguenel P, Dexpert S, Aubert A, et al. Adipose inflammation in obesity: relationship with circulating levels of inflammatory

- markers and association with surgery-induced weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E53-61.
154. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation.* 2008;118(2):124-30.
 155. Bagi Z, Feher A, Cassuto J. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):544-60.
 156. Virdis A, Neves MF, Duranti E, Bernini G, Taddei S. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2382-9.
 157. Tona F, Serra R, Di Ascenzo L, Osto E, Scarda A, Fabris R, et al. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(4):447-53.
 158. Safdar B, D'Onofrio G, Dziura J, Russell RR, Johnson C, Sinusas AJ. Prevalence and characteristics of coronary microvascular dysfunction among chest pain patients in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018:2048872618764418.
 159. van der Heijden DJ, van Leeuwen MAH, Janssens GN, Lenzen MJ, van de Ven PM, Eringa EC, et al. Body Mass Index Is Associated With Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients With Treated Metabolic Risk Factors and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9).
 160. Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, Tavakkoli A, Bravo PE, Vita T, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(7):707-17.
 161. Campbell DJ, Somaratne JB, Prior DL, Yii M, Kenny JF, Newcomb AE, et al. Obesity is associated with lower coronary microvascular density. *PLoS One.* 2013;8(11):e81798.
 162. de Boer MP, Wijnstok NJ, Serne EH, Eringa EC, Stehouwer CD, Flyvbjerg A, et al. Body mass index is related to microvascular vasomotion, this is partly explained by adiponectin. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(7):660-7.
 163. Virdis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: role of TNF-alpha. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018.
 164. Csipo T, Fulop GA, Lipecz A, Tarantini S, Kiss T, Balasubramanian P, et al. Short-term weight loss reverses obesity-induced microvascular endothelial dysfunction. *Geroscience.* 2018.
 165. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FD. The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004675.
 166. Ramos HR, Birkenfeld AL, de Bold AJ. INTERACTING DISCIPLINES: Cardiac natriuretic peptides and obesity: perspectives from an endocrinologist and a cardiologist. *Endocr Connect.* 2015;4(3):R25-36.
 167. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited. *J Card Fail.* 2011;17(5):374-80.

168. Despres JP. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):216-22.
169. Barbosa MM, Beleigoli AM, de Fatima Diniz M, Freire CV, Ribeiro AL, Nunes MC. Strain imaging in morbid obesity: insights into subclinical ventricular dysfunction. *Clin Cardiol.* 2011;34(5):288-93.
170. de Luis D, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, de la Fuente B, Conde R, et al. Effect of fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype on weight loss and cardiovascular risk factors after a high-polyunsaturated fat diet in obese patients. *J Investig Med.* 2012;60(8):1194-8.
171. de Luis DA, Aller R, Conde R, Izaola O, Pacheco D, Sagrado MG, et al. Effects of RS9939609 gene variant in FTO gene on weight loss and cardiovascular risk factors after biliopancreatic diversion surgery. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(6):1194-8.
172. Clifton PM. Relationship Between Changes in Fat and Lean Depots Following Weight Loss and Changes in Cardiovascular Disease Risk Markers. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8).
173. Osborne MT, Bajaj NS, Taqueti VR, Gupta A, Bravo PE, Hainer J, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Identifies Patients at High Risk of Adverse Events Across Cardiometabolic Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2835-7.
174. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):120.
175. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive effects of obesity and physical fitness on risk of ischemic heart disease. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(2):255-61.
176. Adusumalli S, Mazurek JA. Pulmonary Hypertension Due to Left Ventricular Cardiomyopathy: Is it the Result or Cause of Disease Progression? *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(6):507-13.