

*José Roberto Matos Souza*

Efeitos da cirurgia para obesidade nos marcadores estruturais, bioquímicos e  
inflamatórios relacionados à Aterosclerose

Campinas 2011



---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

Efeitos da cirurgia para obesidade nos marcadores estruturais,  
bioquímicos e inflamatórios relacionados à Aterosclerose.

*José Roberto Matos Souza*

Tese de Doutorado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de  
Ciências Médicas da  
Universidade de Campinas -  
UNICAMP para obtenção de título  
de Doutor em Clínica Médica,  
área de concentração em  
Cardiologia.  
Sob orientação do  
Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho

Campinas 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

So89e Souza, José Roberto Matos, 1967 -  
Efeitos da cirurgia para obesidade nos  
marcadores estruturais, bioquímicos e  
inflamatórios relacionados à aterosclerose. / José  
Roberto Matos Souza. -- Campinas, SP : [s.n.],  
2011.

Orientador : Otávio Rizzi Coelho  
Coorientador: Bruno Geloneze  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Obesidade. 2. Aterosclerose. 3. Cirurgia  
bariátrica. 4. Inflamação. I. Coelho, Otávio Rizzi.  
II. Geloneze, Bruno. III. Universidade Estadual  
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.  
Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Effects of surgery for obesity in structural, biochemical and inflammatory markers related to atherosclerosis

**Palavra-chave em inglês:**

Obesity

Atherosclerosis

Bariatric surgery

Inflammation

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Doutor em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Otávio Rizzi Coelho [Orientador]

Andrei Carvalho Sposito

Luiz Antonio Kannebley Bittencourt

Leonardo Antonio Mamede Zornoff

Aloísio Marchi da Rocha

**Data da defesa:** 21-10-2011

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

---

## Banca examinadora da tese de Doutorado

José Roberto Matos Souza

---

---

Orientador: Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho

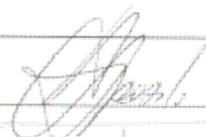
---

---

### Membros:

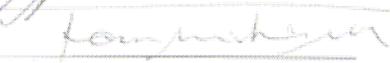
---

1. Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito



---

2. Prof. Dr. Luiz Antonio Kannebley Bittencourt



---

3. Prof. Dr. Leonardo Antonio Mamede Zornoff



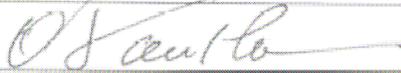
---

4. Prof. Dr. Aloísio Marchi da Rocha



---

5. Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho



Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 20/10/2011

---

*“Assim a flecha ultrapassa a corda, para ser no vôo  
mais do que ela mesma. Pois em parte alguma se detém.”*  
Rainer M Rilke

*Aos meus irmãos Angelita e João, que já navegaram mais  
longe e serviram de inspiração e apoio.*

*Aos meus primos Sergio e Vera, e aos amigos de travessia.*

## ***AGRADECIMENTOS***

---

Ao meu orientador Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho, que há 18 anos me auxilia na escolha das minhas teses e caminhos.

Ao Prof. Dr. Bruno Geloneze, pela paciência e dedicação, mantendo sempre a direção certa.

Ao Prof. Dr. José Carlos Pareja, inteligência fundamental na minha pesquisa junto à cirurgia.

Aos professores: Dr. Luiz Antonio K Bittencourt, que sempre foi amigo e conselheiro, Dr. Marcos Tambascia, pelo apoio e qualidade de pensamento.

Ao Prof. Dr. Wilson Nadruz Jr., pela amizade e qualificação científica.

À Prof. Dra. Maria Heloisa Souza Lima Blotta, mestra e amiga, que reinventou meu entendimento de medicina.

À amiga e colaboradora Daniela Schiavo, bem como todos os participantes do LIMED.

Aos amigos Carolina Clemente, Helder José Lessa Zambelli e Paulo Roberto Moura Machado, todos doutores, pelo exemplo, amizade e apoio.

## SUMÁRIO

---

	Página
1- Introdução	1
1.1. Doenças cardiovasculares e a mortalidade (1)	
1.2. Obesidade (2)	
1.3. Aterosclerose e inflamação (6)	
1.4-Marcador estrutural de aterosclerose (8)	
1.5- Cirurgia para obesidade (11)	
1.4. Objetivos (13)	
2- Sujeitos e métodos	14
2.1 Desenho do protocolo e população estudada (14)	
2.2 Avaliação das carótidas ao ultrassom (15)	
2.3 Análise estatística (17)	
3- Resultados	18
3.1 Objetivos primários (18)	
3.2 Objetivo específico (20)	
4- Discussão	22
5- Conclusão	29
6- Referências Bibliográficas	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

DCV = Doenças cardiovasculares

EIM-C = Espessura da camada íntima-média da carótida

PCR = Proteína C-Reativa ultra sensível

IMC = Índice de massa corporal

IAM = Infarto do miocárdio

GLI = Glicemia de jejum

TRIG = Triglicérides

PAS = Pressão arterial sistólica

PAD = Pressão arterial diastólica

C = Circunferência abdominal

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1- Característica clínicas e bioquímicas dos pacientes pré e pós cirurgia bariátrica. (n = 65) (Página 19)

Tabela 2- Medidas de EIM-C em pacientes pré e pós-intervenção cirúrgica (n=65). (Página 20)

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1 – Exemplo de um exame com medida da camada íntima-media com ampliação do local da medida. (Página 9)

Figura 2 – Local da medida da espessura da camada íntima-média (ECI-M) na parede posterior da carótida comum. (Página 15)

Figura 3 – Evolução das medidas da espessura da camada íntima-média da Carótida comum (EIM-C) em milímetros. (Página 21)

Figura 4 – Gráfico em porcentagem da quedas no IMC e EIM-C após a cirurgia. (Página 25)

## RESUMO

---

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Entre os fatores de risco para estas doenças, destaca-se a obesidade, uma vez que pode precipitar outros fatores de risco como diabetes, hipertensão e dislipidemia. Neste contexto, o tratamento da obesidade pela cirurgia bariátrica, usada em casos específicos, é capaz de reduzir o peso e diminuir a morbidade e mortalidade associadas ao peso elevado. Entre os benefícios da cirurgia bariátrica, foi notada a regressão da espessura da camada íntima-média da carótida medida ao ultrassom (EIM-C), um marcador substituto e estrutural da aterosclerose. Este estudo teve como objetivo a avaliação antropométrica, bioquímica e do marcador de inflamação de aterosclerose PCR, em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica em nosso ambulatório de obesidade, no hospital das clínicas da UNICAMP. 65 pacientes foram avaliados anteriormente à intervenção cirúrgica e acompanhados por 1, 2, 6 e 12 meses. Encontramos redução nos níveis séricos de LDL-C e PCR e aumento de HDL-C nos pacientes após a intervenção. Houve regressão precoce das medidas da EIM-C no primeiro e segundo mês de pós operatório, acompanhado de redução no índice de massa corporal e circunferência abdominal dos pacientes, mais significativos com 6 meses de evolução. A regressão da EIM-C foi máxima 2 meses após a cirurgia e sem diferença significativa no sexto mês. Assim, a cirurgia para obesidade provocou uma redução marcante e precoce de um marcador estrutural da aterosclerose, previamente ao maior impacto na perda de peso. Estes resultados devem provocar novas pesquisas para descobrir os determinantes dessa regressão e seu potencial uso clínico.

---

## ABSTRACT

---

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the developed and developing countries. Among the risk factors on the rise, obesity carries major role, as it allows for other risk factors such as diabetes, hypertension and dyslipidemia. Treatments of obesity have been outstanding in the most extreme degrees, the bariatric surgery. Used in specific cases, surgery for obesity can reduce weight and decrease morbidity and mortality associated with high weight. Among the benefits of surgery, was noted a regression of a surrogate structural marker of atherosclerosis, measure thickness of the intima-media carotid ultrasound (IMT-C). This assessment together with anthropometric data and biochemical analysis were carried out in obese patients undergoing bariatric surgery at our institution. 65 patients were assessed before intervention and 1, 2, 6 and 12 months. Our results showed an early regression of mean carotid IMT-C in the first and second months after surgery, accompanied by reduction in body mass index and waist circumference, more significant at 6 months. Regression of IMT-C was maximal at 2 months and with no significant difference at the sixth month. Surgery for Obesity causes an early and marked reduction at a structural marker of atherosclerosis, before the bigger impact on weight loss. Such results should trigger further research to uncover the determinants of regression and its potential clinical use.

## INTRODUÇÃO

---

### 1.1. Doenças cardiovasculares e a mortalidade

Durante os últimos trinta anos presenciamos o declínio razoável da mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos<sup>1</sup> enquanto que elevações relativamente rápidas e substanciais têm ocorrido em países em desenvolvimento. De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde, esta tendência de aumento tende a persistir, agravando o índice de mortalidade e morbidade por doenças cardiovasculares nestes países<sup>2</sup>. Na Europa, as doenças cardiovasculares (DCV) foram a causa direta de mais de 4 milhões de mortes no ano de 2000, correspondendo a 43% de todas as mortes em todas as idades nos homens e 55% das mortes nas mulheres<sup>3</sup>. No Brasil, segundo o DATASUS, em 2007, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 31,88% dos óbitos. Em 2000, esta participação era de 32,14%. Na mesma base de dados, em 1995 a taxa era de 32,66%<sup>4</sup>. Embora este banco de dados esteja sujeito a críticas, a participação das doenças cardiovasculares como causa de óbito em nosso país tende a acompanhar a dos países desenvolvidos.

Desta forma, é possível fazer algumas ilações com base em dados obtidos em outros países. Na Europa, estima-se que existam aproximadamente 30.000 indivíduos com angina do peito por milhão de habitantes<sup>5</sup>, o que significa um número em torno de 8 milhões de pessoas. Nos Estados Unidos da América, a estimativa varia de 6 a 16 milhões de indivíduos com angina, considerando-se bastante razoável o número de 12 milhões<sup>6</sup>, com a ocorrência anual de cerca de 150.000 novos casos. Utilizando-se os mesmos cálculos para o Brasil, estimamos cerca de 900.000 brasileiros com angina do peito e 18.000 novos casos da doença ao ano, baseados num total de 30 casos de angina estável para cada caso de infarto agudo hospitalizado em um ano.

Este quadro nacional é agravado por um terço dos óbitos por DCV ocorrem precocemente em adultos na faixa etária de 35 a 64 anos. Nesta faixa etária, as principais causas de óbito por doenças do aparelho circulatório são as doenças isquêmicas do coração, as doenças cerebrovasculares e as doenças hipertensivas. Em 2006, 31,2% da mortalidade total no Brasil foi decorrente de doenças cardiovasculares, notadamente cerebrovascular (50/100.000) e doença isquêmica do coração(48/100.000)<sup>7</sup>. Ressalta-se que a maior parte destas doenças pode ser evitada diante da probabilidade de diminuição da ocorrência, se houver assistência ou prevenção oportunas<sup>8</sup>.

Os conhecimentos dos fatores de risco para as DCV são extremamente importantes para o planejamento de metas de redução da mortalidade por DCV em todas as regiões do país.

Sabemos que os fatores de riscos presentes na população brasileira são semelhantes ao encontrados em outras nações. São eles: o tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, modo de vida sedentário e obesidade<sup>9</sup>.

## **1.2-Obesidade**

Usando-se o índice de massa corporal IMC (peso em quilogramas / altura em metros ao quadrado), sobrepeso é definido como IMC entre 24,9 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> e a obesidade como IMC igual ou acima de 30 kg/m<sup>2</sup>.

A partir dos anos 80, a obesidade se tornou uma epidemia global<sup>10</sup>. 41% dos indivíduos brasileiros acima de 20 anos apresentam sobrepeso associados a hábitos alimentares inadequados<sup>11</sup>. Nos Estados Unidos houve um incremento acentuado da obesidade em faixas mais jovens da população, como crianças, adolescentes e adultos jovens<sup>12</sup>. Em 2000, estimava-se que mais de 60% da população dos Estados Unidos

atingiram os critérios para sobrepeso e obesidade combinados e 27% atingiram a classificação para obesidade<sup>13</sup>. Em 2000, em estudo norte americano, a obesidade revelou prevalência de 30,5% na população onde anteriormente era de 22,9%<sup>14</sup>. No mesmo período, o sobrepeso saltou de 55,9% para 64,5% dos adultos, resultando em aumento considerável de indivíduos na população com obesidade abdominal.

Em 2003, Fontaine mostrou que os danos causados pelo sobrepeso e obesidade poderiam levar a redução de até 22% na expectativa de vida em homens jovens com obesidade acima de 45 kg/m<sup>2</sup> IMC<sup>15</sup>. Um estudo com seguimento de 55 anos demonstrou o aumento da mortalidade em jovens que foram obesos, independente da presença de obesidade na vida adulta, sugerindo um efeito duradouro da obesidade na juventude nos desfechos finais da vida adulta<sup>16 17</sup>. De fato, a obesidade tem potencial para reduzir a expectativa de vida e parte deste potencial deve-se a associação com as doenças cardiovasculares. A gordura corporal, e principalmente a visceral abdominal, tem atividade metabólica e endócrina extremamente ativa. É capaz de sintetizar e liberar enorme quantidade de peptídeos e compostos não-peptídeos que participam da regulação da homeostase do sistema cardiovascular. A gordura está associada ao aumento da secreção de ácidos graxos livres, com a hiperinsulinemia, resistência a insulina<sup>18</sup>, hipertensão e dislipidemia<sup>19</sup>.

Em vários países existe uma relação de fator de risco para doenças cardiovasculares e obesidade<sup>20</sup>. Na Europa, a prevalência de obesidade varia amplamente. Em países como a Romênia e Hungria, a obesidade fica acima de 30% da população<sup>21</sup>. Dinamarca, Suécia e Noruega estão entre as com menores taxas de obesidade, aproximadamente 10%<sup>22</sup>. Já a Finlândia, apresenta o dobro da prevalência de obesidade e elevada taxa de eventos cardiovasculares<sup>23</sup>. Austrália, China e países

asiáticos apresentam diferentes prevalências mas são semelhantes na elevação dessas taxas.

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, grande parte do aumento da prevalência das doenças cardiovasculares pode ser atribuído ao incremento de casos de sobrepeso e obesidade<sup>24</sup>. Na fonte DATASUS<sup>25</sup>, em 1989, 34,4% da população estava acima do peso. Em 2002-2003, o sobrepeso atingia 29,2% da população entre 20 e 59 anos de idade, e a obesidade estava presente em 11,0% da população. Portanto, 40,2% da população brasileira estava acima do peso, com índices de 44,6% na região sul. Na população atual de 192 milhões, é razoável supor o número de 21 milhões de obesos e de 77 milhões de indivíduos acima do peso.

Embora a maioria dos países coloque o IMC acima de  $24,9 \text{ kg/m}^2$  para sobrepeso e acima de  $30 \text{ kg/m}^2$  para obesidade, em alguns países foram notados aumento do risco de comorbidades já a partir de  $20 \text{ kg/m}^2$ . Por exemplo, no Japão<sup>26</sup> e Índia, associações de medicina e o governo<sup>27</sup> definiram sobrepeso como acima de  $23 \text{ kg/m}^2$  e obesidade para indivíduos acima de  $25 \text{ kg/m}^2$ . Na China<sup>28</sup>,  $24 \text{ kg/m}^2$  e  $28 \text{ kg/m}^2$  são os valores iniciais para sobrepeso e obesidade.

A maioria dos estudos indica maior relevância da gordura localizada, a obesidade central ou visceral, na associação com DCV do que propriamente o excesso de peso<sup>29</sup>. A medida da circunferência abdominal pode revelar essa distribuição desfavorável da gordura corporal com baixo custo e facilidade. As medidas de circunferência abdominal acima de 93cm nos homens e acima de 80 cm nas mulheres definem a distribuição abdominal da gordura e são usados adicionalmente ao IMC<sup>30</sup>.

Com apresentações diferenciadas na distribuição corporal e global e valores distintos para risco cardiovascular em diferentes populações, a obesidade mantém seu

impacto negativo na expectativa de vida e incremento da morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>31,32</sup>.

Em adultos, acredita-se que fatores genéticos predisõem a obesidade em um grupo suscetível na população. Se em termos evolutivos, o homem ser capaz de acumular reservas de energia em adipócitos e realizar atividades físicas com gasto energético mínimo foi uma vantagem considerável, no mundo atual isto pode levar a reservas desproporcionais de energia. Com condições de hiper-alimentação e inatividade física, parte considerável da população torna-se obesa. Estudos apontam a inatividade física como fator dominante<sup>33</sup> e revelam uma queda na ingestão total de calorias nos Estados Unidos, o chamado paradoxo americano, e apontam para programas de atividade física e aumento do gasto energético para prevenir a expansão do sobrepeso e obesidade<sup>34</sup>. Outros estudos do mesmo país apontam a importância da hiperalimentação, pois houve um incremento em 15% da energia per capita ingerida de 1970 a 1994, apesar da tendência a consumo maior de substância com menor conteúdo calórico no período<sup>35</sup>. Por outro lado, é possível acompanhar o crescimento das porções de alimento, a venda em curva ascendente similar à da prevalência da obesidade, o que pode ter contribuído para a hiperalimentação<sup>36</sup>. De fato, os dois motivos contribuem para a expansão da obesidade e ganharam importância na mesma época, nos últimos 30 anos. Os transportes mecanizados, tarefas automatizadas, elevadores, trabalho restrito a mesas ou ambientes fechados, entre outras milhares de facilidades da vida moderna, somam-se a porções maiores de alimentos, baixo preço das dietas ricas em gordura, entregas domésticas, reuniões sociais com abuso de álcool e fontes calóricas, propaganda da indústria da alimentação e descaso do governo e pronto, está criado o ambiente necessário para obesidade.

### 1.3-Aterosclerose e inflamação

Para entendermos o efeito da obesidade nas DCV, a elucidação recente da fisiopatologia da aterosclerose foi fundamental. A fisiopatologia da aterosclerose passou por grandes mudanças em seu entendimento, apesar de revelações nesse sentido já estarem próximas de completar 2 séculos.

Em 1815, o cirurgião Joseph Hodgson postulou que a doença vascular tinha como uma das causas a inflamação<sup>37</sup>, achados confirmados em 1858 por Virchow<sup>38</sup>, e ainda com a implicação da inflamação na aterosclerose, junto com a infecção, por Osler<sup>39</sup>, este no início do século XX. Estes achados ficaram quase um século sem uso. Somente com Ross, em 1999, a definição da aterosclerose como uma doença inflamatória ganhou destaque científico mundial<sup>40</sup>. Nos conhecimentos atuais, a aterosclerose deixou de ser apenas uma desordem patológica no depósito de lípidos e foi reconhecida como uma doença progressiva, uma combinação de disfunção endotelial e inflamação interagindo com fatores de risco tradicionais<sup>41</sup>.

A aterosclerose começa na infância com depósitos de ésteres de colesterol em macrófagos derivados de monócitos, formando as células espumosas, na camada íntima das grandes artérias<sup>42</sup>. Essa retenção de lipoproteínas na região subendotelial é o evento inicial da aterogênese e sua interação com proteoglicanas da matriz extracelular parece ser importante para a manutenção do processo<sup>43</sup>. Nesta fase inicial da aterosclerose, a disfunção endotelial e a inflamação de baixo grau da parede arterial são fundamentais para a progressão da lesão. Essa inflamação de baixo grau envolve ativação de leucócitos, exposição de moléculas de adesão, migração de monócitos e aumento do número de macrófagos na artéria. Esse processo envolve a produção e liberação de interleucinas, notadamente a Interleucina 6 (IL-6)<sup>44</sup>. A IL-6, entre outras ações, estimula os hepatócitos a sintetizarem proteína C reativa (PCR), proteína de meia-vida

plasmática de aproximadamente 19h<sup>45</sup>. A elevação da PCR na aterosclerose é extremamente discreta, assim a sua quantificação é feita por métodos ultrasensíveis.

Diversos estudos clínicos relacionaram os níveis basais da PCR com o risco de complicações cardiovasculares futuras. Níveis séricos mais elevados de PCR correlacionaram-se com os achados de ruptura da placa aterosclerótica<sup>46</sup>. O risco aumentado para infarto agudo miocárdio (IAM) relacionado à PCR permanece válido após 20 anos do estudo Honolulu Heart<sup>47</sup>. No estudo CARE<sup>48</sup>, amostras de sangue de 391 participantes que desenvolveram IAM fatal ou não fatal foram comparadas a 391 pacientes que não apresentaram eventos. Pacientes que, divididos em quartis segundo o nível da PCR, ocupavam o quartil superior, apresentaram risco relativo para eventos 75 % maior do que aqueles no quartil inferior.

A obesidade participa na disfunção endotelial e na inflamação de baixo grau na parede vascular, principalmente em indivíduos jovens<sup>49</sup>. As lesões iniciadas na juventude podem seguir caminhos diversos, como evolução para placas com capas finas e instáveis ou placas com capas mais espessas e estáveis. Entre os determinantes para as diferentes evoluções das lesões inclui-se a PCR, fibrinogênio e fator de von Willebrand, além dos tradicionais fatores como lipoproteínas, hipertensão arterial, tabagismo e diabetes<sup>50</sup>. Estudo de indivíduos autopsiados com idade entre 15 e 34 anos com morte por causas acidentais mostrou extensão das estrias gordurosas e lesões iniciais diretamente relacionadas com a obesidade, além de dislipidemia, hipertensão e intolerância à glicose<sup>51</sup>. Somando-se a lesões mais extensas, a obesidade também se relaciona com a disfunção endotelial relacionada ao grau e distribuição<sup>52</sup>. Essa disfunção endotelial está provavelmente ligada ao maior estresse oxidativo encontrado na obesidade e dependente da baixa biodisponibilidade de óxido nítrico e consequente aumento do tônus vascular<sup>53</sup>.

Estudo anterior relacionou a obesidade com o aumento dos marcadores inflamatórios como a PCR, explicando em parte sua participação no aumento das DCV, resistência a insulina e diabetes<sup>54</sup>. Além da PCR, citocinas, como a IL-6 e TNF- $\alpha$ , estão elevadas nos obesos em relação a não obesos e podem levar a ativação de vias intranucleares de inflamação através de NF-kappaB<sup>55</sup>.

#### **1.4-Marcador estrutural de aterosclerose**

Para estudarmos o impacto precoce da obesidade na aterosclerose, um método de imagem tem sido usado com frequência por sua facilidade e rapidez aliado a baixo custo. Pignoli et al <sup>56</sup> validaram *in situ* (na autópsia) o conceito de espessura da camada íntima –média (EIM), medida pelo ultra-som modo B e que reflete a medida direta realizada na aorta e carótidas. Valores obtidos ao ultrassom são similares àqueles obtidos pela medida direta. A característica imagem de linha dupla (Figura 1), a primeira linha produzida pelo limite entre a luz do vaso e a camada íntima e a segunda linha pelo limite entre a camada média e a adventícia, foi mais claramente obtida na parede posterior da artéria ao ultrassom. Ao microscópio, estes segmentos mostraram uma camada íntima homogênea permeada por segmentos com espessamento variável, fibrose e fragmentação da lâmina elástica e duplicação. Em amostras com aterosclerose mais avançada, a linha dupla encontrava-se, às vezes, mais complexa, com formação de capa fibrosa e com núcleo lipídico ou necrótico. Histologicamente, apresentavam proliferação de células musculares lisas, microcalcificação e necrose.

Assim, a medida da espessura da camada íntima-média das carótidas, mais usualmente da carótida comum (EIM-C), tem sido usada como marcador estrutural precoce da aterosclerose e apresenta correlação com eventos clínicos como acidente vascular cerebral e infarto<sup>57</sup>.



Figura 1 – Exemplo de um exame com medida da camada íntima-media com ampliação do local da medida.

Um estudo mostrou que o risco relativo foi de 1,41 para cada desvio padrão acima na EIM-C no caso de acidente vascular cerebral e de 1,43 para infarto do miocárdio<sup>57</sup>. Outro estudo mostrou significância estatística para a EIM-C ajustada para outros fatores de risco e podendo chegar a um risco relativo adicional de 3,15 no quintil máximo da medida<sup>58</sup>. Além disso, a EIM-C foi usado para avaliar o impacto da obesidade na infância e na idade adulta, mostrando-se elevado na obesidade em qualquer fase mas não teve relação com a fase adulta sem obesidade mesmo com a infância marcada pela obesidade, servindo para compreensão da evolução e risco da persistência da obesidade na vida adulta<sup>59</sup>.

Embora criticada em algumas oportunidades, pois a EIM-C é marcadamente modificada pela idade e hipertensão arterial sem necessariamente implicar em aterosclerose e por ser incapaz de indicar um núcleo necrótico<sup>60</sup>, a maioria dos estudos

apontam a EIM-C como método validado para análise da aterosclerose sub-clínica. Sabe-se que é difícil fazer acompanhamento a longo prazo de indivíduos para eventos desfavoráveis como infarto, angina, revascularização ou acidente vascular cerebral, pela baixa taxa de eventos, necessidade de um número alto de indivíduos e de tempo de seguimento. Desta maneira, alguns estudos utilizam marcadores substitutos dos eventos clínicos. Entre eles, a EIM-C tem sido avaliada frequentemente.

Como as medidas de EIM-C mostram aumento lento da espessura com o tempo, a EIM-C com evolução mais lenta, interrupção e mais raramente, a regressão, são utilizadas em substituição a marcadores clínicos em estudo comparativo de terapias ou fármacos diferentes. Sua função como marcador substituto foi amplamente analisada por Matthias<sup>61</sup> que, revendo 8 grandes estudos com o uso da EIM-C, reafirmou sua função como preditora de eventos e candidata a marcador substituto para estudos prospectivos. Estudo com cilostazol, por exemplo, demonstrou inibição da progressão da EIM-C com o uso do fármaco, comparado ao uso de aspirina<sup>62</sup>. Outro estudo enfocou o controle da glicemia pós prandial e seu efeito na EIM-C. Após 12 meses de tratamento com repaglinida ou gliburide, houve regressão da espessura acima de 0,020 mm no grupo tratado com repaglinida, apesar dos dois grupos demonstrarem queda na hemoglobina glicada<sup>63</sup>. Em outro estudo de diabetes, o uso de pioglitazona foi capaz de promover regressão da EIM-C em até -0,054mm após 24 semanas de tratamento, independente da melhora no controle da glicemia<sup>64</sup>. Como o tratamento da aterosclerose envolve o controle do colesterol, feito muitas vezes com inibidores da síntese, e seu impacto na taxa de eventos clínicos já está definido, vários ensaios clínicos envolveram o uso de estatinas e utilizaram a EIM-C para determinar benefício da terapia. Revisões dessas publicações apóiam o uso da EIM-C como marcador estrutural, indicativo do benefício da terapia com estatinas na evolução da aterosclerose e envolveram 10

publicações e 3443 pacientes avaliados em seguimento de 1 a 4 anos<sup>65</sup>. O uso de uma estatina potente, a rosuvastatina, foi avaliado em pacientes com baixo risco cardiovascular pelo escore de Framingham, por 2 anos. Além de promover uma queda média de 49% no nível sérico do LDL colesterol, o grupo medicado apresentou redução na progressão da EIM-C ao final do estudo<sup>66</sup>.

O próprio tratamento da obesidade já foi avaliado por seus impactos na EIM-C. A dieta de 3 meses de duração em mulheres pré menopausa com medida da carótida em 3 e 5 meses demonstrou valores acima do esperado para a faixa etária no estudo basal e regressão da EIM-C nos indivíduos que perderam peso sem reganho de peso<sup>67</sup>. Programas de intervenção na dieta e promotores de perda de peso foram testados por seu efeito arterial. Estudo de 2 anos de seguimento com 140 pacientes de idade média de 51 anos e IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>, utilizando 2 tipos de dietas restritivas, registrou regressão na EIM-C, medida no modo tridimensional<sup>68</sup>.

### **1.5- Cirurgia para obesidade**

Entre as modalidades de tratamento da obesidade, a cirurgia bariátrica se destaca pela rápida perda de peso induzida. Está indicada formalmente na falha do tratamento clínico e dietético da obesidade em indivíduos acima de 40 kg/m<sup>2</sup> de IMC ou acima de 35 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades significativas. O procedimento pode ser dividido em categorias: restritiva, malabsortiva ou combinada. Restritivas reduzem o tamanho do estômago levando a saciedade com volumes alimentares menores e, eventualmente, a intolerância alimentar e perda de peso. Malabsortivas levam a uma alteração no trajeto do alimento, diminuindo a absorção dos nutrientes. A combinação das duas técnicas é usada mundialmente para promover perda de peso<sup>69</sup>. Clinicamente, a cirurgia já demonstrou benefício a longo prazo nos marcadores de mortalidade, morbidade e

qualidade de vida<sup>70</sup>. Em estudo realizado na Suécia, envolvendo 4047 indivíduos obesos, sendo 2010 submetidos à cirurgia bariátrica com seguimento de aproximadamente 10 anos, o grupo com intervenção cirúrgica mostrou redução de 29% na mortalidade e 32 % no peso<sup>71</sup>. Outra publicação nos Estados Unidos separou 7925 indivíduos operados, com controles sem intervenção cirúrgica, e mostrou que a redução na mortalidade total foi de 40%, e para casos de morte por doença coronária houve redução de 56%<sup>72</sup>.

O impacto da cirurgia bariátrica na aterosclerose pode ser avaliado com a medida de EIM-C. De fato, alguns estudos demonstraram mudanças nas medidas de EIM-C após a intervenção cirúrgica. Em mulheres pré menopausa e obesas, a cirurgia bariátrica produziu regressão da EIM-C após 6 meses da cirurgia, com benefício persistente após 12 meses<sup>73</sup>. Outro grupo apresentou resultados semelhantes em 37 adultos obesos avaliados após 18 meses da intervenção cirúrgica. Foi notada variação significativa da EIM-C de 0.56 +/- 0.09 para 0.53 +/- 0.08 mm<sup>74</sup>. Um estudo avaliou a EIM-C de um grupo de 50 indivíduos obesos 6, 12 e 24 meses após a e mostrou regressão marcante da espessura de 0,84 para 0,50 mm após 24 meses<sup>75</sup>.

## **1.6- Objetivos**

Avaliar o impacto precoce e a médio prazo da cirurgia bariátrica na medida de EIM-C, e sua relação com marcadores bioquímicos, inflamatórios e antropométricos.

*Objetivos específicos :*

1. Avaliação clínica, bioquímica e de PCR plasmática dos pacientes antes e após 1, 2, 6 e 12 meses da cirurgia bariátrica, glicemia de jejum (Gli), colesterol total (TC), colesterol LDL(LDL-C), colesterol HDL (HDL-C), proteína C reativa ultra sensível (PCR) e triglicérides (TRIG) .
2. Avaliar a EIM-C de pacientes após 1, 2, 6 e 12 meses da cirurgia bariátrica,

## 2. MÉTODOS

---

### 2.1-Desenho do protocolo e população estudada

O estudo foi prospectivo, incluindo um grupo inicial de 74 indivíduos recrutados no ambulatório de obesidade do hospital de clínicas da UNICAMP. Os pacientes foram submetidos a gastroplastia vertical com bypass em Y de Roux, combinação de intervenção restritiva com malabsortiva<sup>76</sup>, entre Janeiro de 2006 a Dezembro de 2009. Destes pacientes, 65 foram monitorados durante os 12 meses do estudo. Os critérios de inclusão para o estudo foram IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau 3) ou IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau 2) em associação com fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, dislipidemia, intolerância a glicose ou tabagismo<sup>77</sup>. Todos os indivíduos responderam extenso questionário na inclusão, com especial atenção para fatores de risco cardiovasculares, incluindo idade, história prévia de DCV, duração do diabetes, se presente, hipertensão, tabagismo e medicações atuais.

Foi coletado o sangue em jejum dos pacientes em todas as fases de interesse, com determinação da glicemia de jejum (Gli), colesterol total (TC), colesterol LDL(LDL-C), colesterol HDL (HDL-C), proteína C reativa ultra sensível (PCR) e triglicérides (TRIG). A razão TRIG/HDL-C foi também calculada. As medidas antropométricas foram coletados nos intervalos do estudo.

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram obtidas com o indivíduo na posição sentada após 5 minutos de descanso e no braço não dominante, de acordo com a diretriz brasileira de hipertensão. Foram realizadas 3 medidas e a média dos valores foi utilizada.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição e o termo de consentimento foi assinado após o detalhamento da pesquisa para os voluntários.

## 2.2-Avaliação das Carótidas ao ultrassom.

As avaliações da EIM-C foram realizadas em pacientes 1, 2, 6 e 12 meses após a intervenção e em período não superior a 7 dias em relação às coletas de sangue e medidas antropométricas. Os exames foram feitos pelo mesmo examinador, bilateral, no tempo basal, com o auxílio da sonda de alta resolução linear 10L (4-11 Mhz) no modo B (Aparelho Vivid 3, GE Healthcare, Waukesha, Wis) . O operador era cego para as informações do paciente e alterações após cirurgia. As imagens foram obtidas com o indivíduo em posição de decúbito dorsal com leve extensão do pescoço e com monitorização do eletrocardiograma no aparelho. A carótida comum, incluindo o bulbo, era visualizada e 3 imagens longitudinais a esquerda e direita eram obtidas no final da diástole e armazenadas para posterior quantificação (Figura 2). A medida na parede posterior da carótida comum (EIM-C), a 2 cm da bifurcação e o diâmetro da carótida comum na altura das medidas da EIM-C foram determinados. Nove medidas foram obtidas a cada exame e a média foi utilizada.

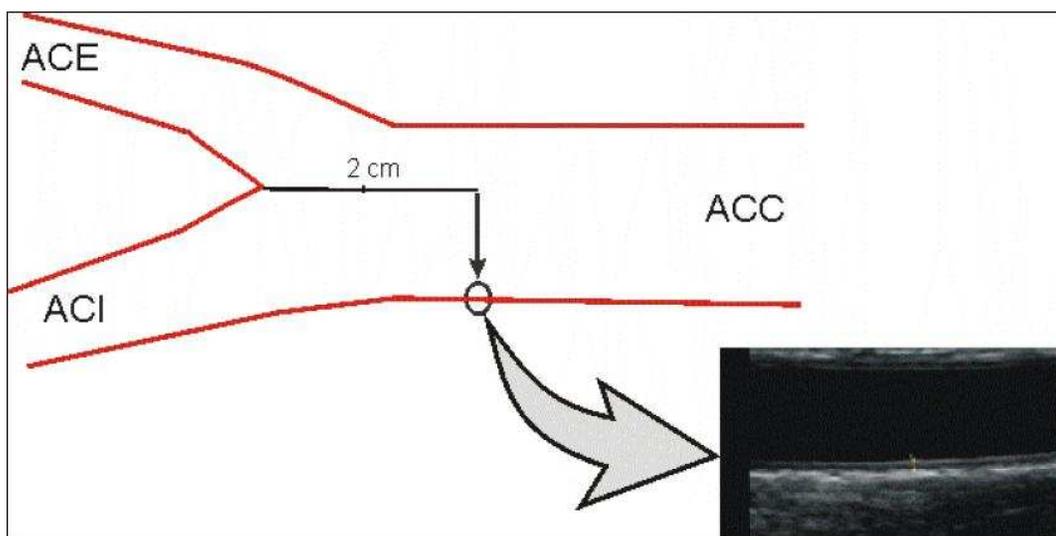


Figura 2 – Local da medida da espessura da camada íntima-média (EIM-C) na parede posterior da carótida comum.

Um segundo observador refez as medidas nas imagens armazenadas de 13 pacientes. A variação inter-examinadores definida pela correlação de coeficientes de Spearman para a média das medidas foi 0,91. A variação da concordância intra-examinador e inter-examinador foi 0,69 e 0,58 para a medida na carótida comum.

### **2.3-Análise estatística**

A análise estatística foi realizada com o software Statview e SAS (SAS Institute, Cary, NC). Os dados são apresentados como média±desvio padrão. Comparações entre os grupos no pré intervenção e no seguimento foram feitas usando o teste  $\chi^2$  (variáveis de categoria) e o teste de Mann-Witney U ( variáveis contínuas). Comparação entre os grupos foram feitas usando-se o teste de Wilcoxon. Comparação entre os valores de EIM-C no pré intervenção e no seguimento foram feitas com a análise de covariância ajustada para a EIM-C basal. O teste t foi usado para calcular o intervalo de confiança entre os grupos. O valor de P <0,05 foi considerado significativo.

### 3.RESULTADOS

---

#### 3.1. Objetivos primários

O presente estudo incluiu 74 indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica entre Janeiro de 2006 a Dezembro de 2009. A tabela 1 mostra as características clínicas dos pacientes. A maioria era mulheres (69%), nenhum dos indivíduos fazia uso de estatinas ou hipolipemiantes. 34 tinham o diagnóstico de hipertensão na entrada e 23 eram diabéticos no início do estudo.

A média de idade foi  $46.1 \pm 8.8$  anos e a média do IMC inicial era  $44.44 \pm 2.53$   $\text{kg/m}^2$ . Na avaliação pré intervenção, 46,8% dos pacientes apresentavam níveis baixos de HDL-C, 36% tinham níveis elevados de colesterol e 19% apresentavam níveis elevados de triglicérides. 35% dos indivíduos usavam medicação oral para reduzir a glicemia no início do estudo. Os valores gerais coletados estão na tabela 1.

As pressões sistólicas e diastólicas dos pacientes se mantiveram inalteradas nos períodos diversos avaliados após a cirurgia, em relação ao basal, como mostra a tabela 1.

Os níveis séricos de HDL-C dos pacientes apresentaram elevação gradual com a redução do peso após a cirurgia. Esta elevação foi significativa estatisticamente do segundo mês até 1 ano após a cirurgia.

Como esperado, o IMC e a medida da circunferência abdominal apresentaram queda progressiva durante o estudo (tabela1). A queda percentual do IMC durante todo o estudo foi de 29,3% ( $44.44 \pm 0.70 \text{kg/m}^2$  vs.  $31.06 \pm 1.21 \text{kg/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ) enquanto que a mudança total na circunferência abdominal foi de 17,3% ( $120.4 \pm 1.53 \text{cm}$  vs.  $99.50 \pm 4.8 \text{cm}$   $p < 0.001$ ). A avaliação da inflamação sistêmica, medida pela PCR, mostrou queda progressiva, significativa estatisticamente após 2 meses (Tabela 1).

A análise de correlação foi maior em relação a medida da circunferência abdominal (coeficiente de correlação= 0.552)\*\*, IMC (0.414)\*\*, LDL-C (0.386)\*\*, Glicemia (0.360)\*\*, PAS(0.295)\*\*, PCR (0.262)\*, HDL-C (-0,254)\*\* e PAD (0.205)\*, sendo \*\*=p<0,001 e \*=p<0.05).

Tabela 1- Característica clínicas e bioquímicas dos pacientes pré e pós cirurgia bariátrica. (n = 65)

Variáveis	Basal	1 mês	2 meses	6 meses	12 meses
GLI(mg/dl)	98.0 ± 3.8	77.9 ± 1.3**	104.3 ± 3.2	76.8 ± 1.7**	90.4 ± 6.2
Triglicérides (mg/dl)	128.7 ± 10.9	107.4 ± 6.2	97.2 ± 5.1*	75.9 ± 4.2**	97.2 ± 12.6
HDL-C	42.1 ± 1.4	37.6 ± 1.8	46.2 ± 1.3*	52.1 ± 2.2**	52.1 ± 1.7**
LDL-C	110.4 ± 4.3	87.3 ± 4.0**	89.5 ± 3.4**	79.6 ± 3.7**	83.5 ± 5.0**
PAS(mmHg)	136.7 ± 2.8	128.4 ± 3.2	132.2 ± 2.3	120.5 ± 3.1*	127.6 ± 3.4
PAD(mmHg)	89.8 ± 1.9	85.4 ± 1.6	87.7 ± 1.8	79.0 ± 2.1**	81.9 ± 2.1*
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	44.4 ± 0.7	38.9 ± 0.6**	35.1 ± 0.6**	30.9 ± 0.5**	31.1 ± 1.2**
C(cm)	120.4 ± 1.5	112.3 ± 1.6*	103.2 ± 1.8 **	96.8 ± 1.8**	99.5 ± 4.8**
Trig/HDL	3.05 (1.80–4,05)	2.07 (1.47–2.57)	1.94 (1.32–2.18)	1.35 (0.94– 1.82)**	1.95 (0.98–2.11)
PCR(mg/L)	0.96±0,12	1.34±0.57	0.39±0,07**	0.29±0.06**	0.37±0.16**

GLI= Glicemia de jejum. HDL-C= Colesterol HDL. LDL-C =Colesterol LDL. PAS= Pressão arterial sistólica. PAD= pressão arterial diastólica. IMC= Índice de massa corporal. C=Circunferência abdominal. PCR= Proteína C-Reativa.(\* p<0,05 )

(\*\* p<0,001)

**Objetivo específico 2.2: Avaliar a EIM-C de pacientes após 1, 2, 6 e 12 meses da cirurgia bariátrica.**

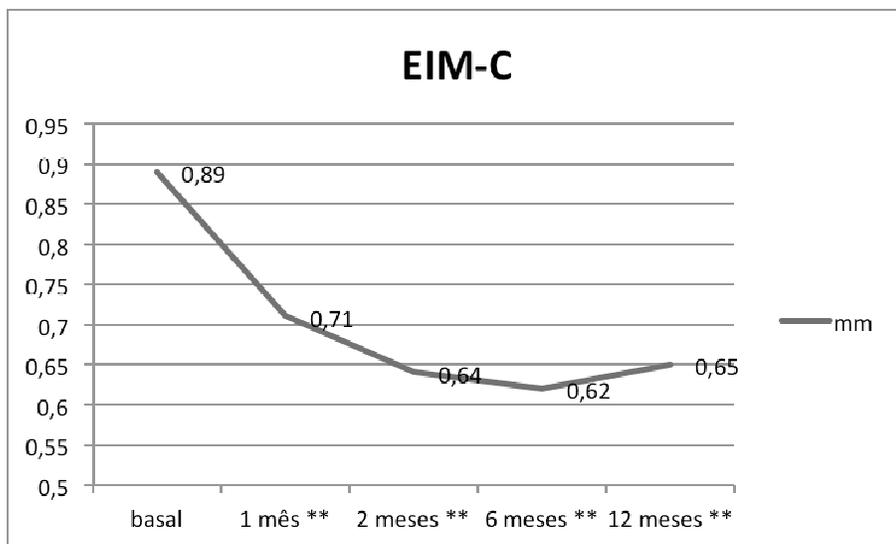
As avaliações da EIM-C foram realizadas em pacientes pré e após 1, 2, 6 e 12 meses da intervenção cirúrgica, como mostra a tabela 2. 325 medidas ao ultrassom foram obtidas em 65 pacientes que completaram 1 ano de seguimento. No controle pré intervenção, o período basal, as medidas da EIM-C variaram entre 0,522 mm e 1,134mm, em média  $0,893 \pm 0,175$ mm. Dois exames revelaram placas rasas no bulbo, sem causar estenose significativa (menos de 50% de estenose). Não houve modificação do grau de estenose durante o período estudado. Houve uma regressão estatisticamente significativa da EIM-C após 1, 2, 6 e 12 meses da cirurgia bariátrica, em relação ao valor basal. A máxima regressão no EIM-C foi alcançada 6 meses após a cirurgia e não houve tendência significativa à elevação da mesma após 12 meses.

Tabela 2- Medidas de EIM-C em pacientes pré e pós-intervenção cirúrgica (n=65).

	Basal	1 mês	2 meses	6 meses	12 meses
EIM-C (mm)	$0.89 \pm 0.17$	$0.71 \pm 0.23^{**}$	$0.64 \pm 0.21^{**}$	$0.62 \pm 0.15^{**}$	$0.65 \pm 0.31^{**}$

EIM-C= Espessura da camada íntima-média da carótida. (\*\*P<0,001 em relação ao basal)

Figura 3 – Evolução das medidas da espessura da camada íntima-média da Carótida comum (EIM-C) em milímetros.



A regressão da EIM-C durante o estudo mostrou correlação significativa com a redução no nível de triglicérides ( $p < 0,01$ ), com o IMC ( $p < 0,001$ ), medida da circunferência abdominal ( $p < 0,001$ ), pressão sistólica arterial ( $p < 0,001$ ), glicemia de jejum ( $P < 0,001$ ) e LDL-C ( $p < 0,001$ ).

## 4.DISSCUSSÃO

---

O presente estudo demonstrou que a cirurgia bariátrica induziu a redução significativa do peso em uma população com obesidade grau II e III, acompanhada de regressão nas medidas da EIM-C, circunferência abdominal, IMC, LDL-C, triglicérides e aumento dos níveis do HDL-C.

### **4.1. Cirurgia bariátrica e avaliação clínica, bioquímica e inflamatória de pacientes**

Sabemos que o tratamento cirúrgico da obesidade é mais efetivo que o tratamento não-cirúrgico para perda de peso em pacientes com IMC de 40 kg/m<sup>2</sup> ou acima<sup>78</sup>. A cirurgia bariátrica promove perda de peso e, conseqüentemente, redução do IMC que é marcante e duradoura. Além disso, existe vasta documentação dos efeitos da cirurgia em fatores de risco tradicionais. A revisão<sup>79</sup> dos principais artigos publicados revelou reversão do diabetes em 76% dos pacientes, melhora dos parâmetros de lípidos séricos em 70% dos pacientes e resolução da hipertensão em 61,7%. Nosso estudo demonstrou redução no IMC dos pacientes com maior impacto em torno do sexto mês após a cirurgia, chegando a diminuição percentual de 31,80% do IMC em relação às medidas pré-cirúrgicas.

A Glicemia de jejum dos pacientes apresentou variações ao longo do período estudado, com elevações e quedas. Houve queda estatisticamente significativa após o primeiro mês da cirurgia, passando de 98.02 mg/dL para 77.86 mg/dL, concomitante ao período mais restritivo da alimentação após a intervenção cirúrgica. Deve-se destacar que após 6 meses da intervenção, nenhum paciente mantinha o uso de hipoglicemiante oral passando o controle para dieta apenas. Apesar do benefício indiscutível da cirurgia

no tratamento do diabetes, essas mudanças nas medicações podem ter mascarado a evolução dos níveis glicêmicos registrados. A pressão arterial sistólica permaneceu sem resposta benéfica clara pelas medidas ao longo do estudo, mas o uso de medicações para hipertensão foi reduzido, em valores não coletados

O nível sérico de HDL-C nos pacientes apresentou aumento significativo após o segundo mês da cirurgia bariátrica, continuando elevado até o final do estudo. Sabemos que o HDL-C é um fator de risco importante<sup>80</sup> e seus níveis elevados apontam para a proteção contra eventos desfavoráveis. Propriedades anti-aterogênicas foram atribuídas ao HDL-C, por caminhos diversos de transporte reverso do colesterol<sup>81</sup>. O HDL-C atua, na maior parte do tempo, no transporte do colesterol de células não-hepáticas para ser utilizado nos hepatócitos ou órgãos esteroideogênicos, para sínteses de lipoproteínas, ácidos biliares, vitamina D e hormônios esteróides<sup>82</sup>. Esta função é vital pois 9 mg de colesterol por kilo de peso são sintetizados nos tecidos periféricos por dia e parte considerável deve ser movida para o fígado para catabolismo<sup>83</sup>. Um dos mecanismos anti-aterogênicos mais relevantes do HDL-C deve-se a sua atuação junto ao macrófago e efluxo do colesterol da placa, ação ligada a apoproteína-E e fundamental para lentificar a aterosclerose<sup>84</sup>. Salienta-se que o nível de HDL-C plasmático nos pacientes 1 mês após a intervenção não se alterou em relação ao período pré-cirúrgico. Tal observação pode ser devida ao estresse cirúrgico, pois se sabe que o nível de HDL-C plasmático tende a decrescer na fase aguda de inflamações<sup>85</sup>.

Em nosso estudo, o nível basal de PCR sérica dos pacientes era abaixo do esperado para obesos de grau II e III. Contudo, apresentou queda estatisticamente significativa após 2 meses da cirurgia, permanecendo em níveis baixos até o final do estudo. Apesar da ausência de queda significativa no nível de PCR sérica nos pacientes após o primeiro mês da intervenção, devemos lembrar que a cirurgia funciona com um

fator agressor intenso e a PCR eleva-se em até 100 vezes em eventos sistêmicos com infecções e traumas. É razoável supor que a coleta no primeiro mês ainda continha traços da PCR elevada referente ao período de recuperação cirúrgica.

#### **4.2. Obesidade e EIM-C**

Neste estudo mostramos que as medidas maiores da EIM-C em indivíduos obesos foram associadas a idade e aos triglicérides no período pré-cirúrgico (basal,  $p < 0,05$ ).

As medidas de EIM-C nos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica mostraram redução estatisticamente significativa a partir do primeiro mês após a intervenção e em declínio até o sexto mês, com aumento não significativo após um ano. Em termos percentuais, houve redução de 20,3% na medida de EIM-C após 1 mês da cirurgia, em relação ao basal, e de 28,1% com 2 meses. O máximo de queda na EIM-C foi atingido 6 meses após a cirurgia, com 30,3% de redução. Entre o segundo mês e o sexto mês, não houve regressão significativa entre as medidas de EIM-C, o que sugere que a regressão da EIM-C dos pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica foi quase totalmente atingida já no segundo mês após a intervenção. Outros estudos mostraram regressão na EIM-C de pacientes submetidos ao mesmo tipo de intervenção após 3 meses<sup>55</sup>, 6 meses e até 24 meses<sup>61,62</sup>. Nossos achados apontam para uma regressão precoce da EIM-C que ainda não havia sido registrada.

Como mencionado anteriormente, este estudo demonstrou redução de 32% no IMC dos pacientes após 6 meses da cirurgia bariátrica. Desta maneira, seria natural esperar uma redução da EIM-C concomitante com a evolução da redução no IMC. A Figura 4 mostra que as curvas de decréscimo em porcentagem nas variáveis em questão não são sobreponíveis, sendo a regressão no IMC de 13,6% e 20,3% na EIM-C no

primeiro mês após a intervenção cirúrgica. No segundo mês, a EIM-C regrediu 28,1% para uma redução de 20,4% no IMC. De fato, a queda no IMC é estatisticamente significativa no sexto mês em relação ao segundo mês, enquanto o mesmo não ocorre na EIM-C.

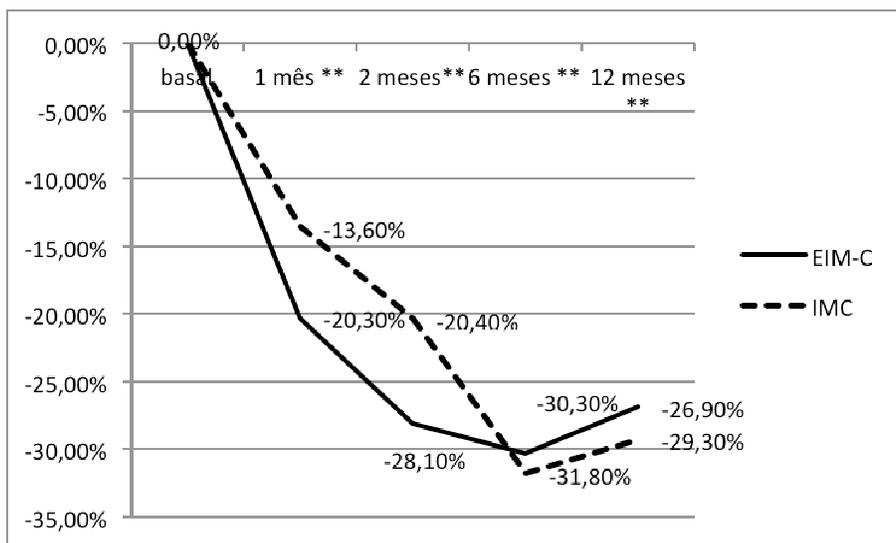


Figura 4 – Redução das medidas de EIM-C e IMC em relação ao basal ao longo período estudado. \*\*= $P < 0,001$

Quando comparamos as mudanças da EIM-C com outra medida antropométrica, a circunferência abdominal, a dissociação das curvas continua. A circunferência abdominal dos pacientes reduz em apenas 6,7% no primeiro mês após a intervenção cirúrgica, 14,3% no segundo mês e atinge a regressão máxima de 19,6% ao sexto mês. Como são medidas de achados diferentes e que a cirurgia impacta de forma singular, não podemos esperar mudanças equivalentes. Contudo, era esperado que ocorressem em tempos semelhantes.

É definido que parte da espessura medida na camada íntima-média das artérias se deve a depósitos de colesterol<sup>86</sup>, primeiramente em parte profunda da íntima, e também a acúmulos de restos celulares e células apoptóticas<sup>87</sup>. Ainda, sabemos que

medidas farmacológicas para reduzir o colesterol são capazes de promover a redução da EIM-C ou barrar sua evolução. O estudo METEOR reduziu o nível de LDL-C plasmático em 49% nos pacientes tratados em seguimento de 12 meses com redução discreta na progressão das medidas da EIM-C. Em 6 meses de tratamento, porém, não houve diferença na progressão entre o grupo tratado e o placebo.

Em nosso estudo, o nível de LDL-C nos pacientes caiu em 20,9% no primeiro mês após a cirurgia bariátrica e manteve-se inalterado nos 12 meses de seguimento. Em apenas um mês de tratamento, algumas estatinas potentes podem baixar o LDL-C em 45%, como foi feito no estudo MIRACL<sup>88</sup>. O mesmo aconteceu em vários estudos com estatinas que objetivaram a redução ou inibição da progressão da EIM-C<sup>89</sup>, e mesmo no citado METEOR. Apesar da queda rápida do nível plasmático de LDL-C nos pacientes conseguida com o uso de medicações, a redução na EIM-C obtida com a cirurgia bariátrica em nosso estudo foi mais significativa. Podemos especular que este fato seja decorrente de vias de atuação diferentes que resultam na redução dos níveis de LDL-C. Sabemos que os níveis de colesterol no corpo respondem ao balanço entre síntese hepática, excreção hepática, reabsorção intestinal, absorção da dieta e síntese extra-hepática do colesterol<sup>90</sup>. Este balanço entre oferta, síntese e absorção, mantém o depósito de colesterol em níveis adequados à sobrevivência ou até acima deles. As estatinas bloqueiam a síntese, principalmente hepática, do colesterol. A cirurgia bariátrica realizada em nosso estudo diminuiu a oferta e a absorção de colesterol da dieta. Esta atuação diferenciada, teoricamente, poderia ser capaz de mobilizar depósitos de colesterol nos tecidos e árvore arterial. Assim, a mudança nos níveis séricos do LDL-C estaria ligada a prevalência de transporte reverso e poderia justificar parte da mudança precoce no EIM-C registrada em nosso estudo. De fato, a idéia de que o transporte

reverso do colesterol tem uma relação inversa com a EIM-C já foi comprovada em um estudo que analisou o efluxo de colesterol e a EIM-C em 203 voluntários sadios<sup>91</sup>.

Outro fator que participa na redução da EIM-C é o HDL-C. Como mencionado anteriormente, o nível sérico de HDL-C nos pacientes apresentou aumento significativo após o segundo mês da cirurgia bariátrica, continuando elevado até o final do estudo. Este achado coincide com, pelo menos, a fase de maior queda na medida da EIM-C.

Alguns estudos apontam a relação dos níveis de triglicérides e a EIM-C em população de baixo risco<sup>92</sup> em ambos os sexos, embora pareça haver uma maior influência no sexo feminino. Em nosso grupo, os níveis iniciais de triglicérides nos pacientes eram normais, em média, e não variaram significativamente na fase de maior decréscimo da EIM-C após a cirurgia bariátrica.

A inflamação sistêmica de baixo grau que encontramos na aterosclerose pode ser avaliada pelo marcador PCR sérica. Em análise prospectiva de 1268 pacientes, um estudo realizado na Áustria mostrou relação positiva entre a progressão da EIM-C e os níveis de PCR. Em nosso estudo, o nível basal de PCR sérica dos pacientes diminuiu significativamente 2 meses após a intervenção.

A inflamação pode ser potencializada pela ingestão de macro nutrientes. Em voluntários sadios, a ingestão de 900 kcal de alimentos de dieta ocidental provocou expressão leucocitária de NFκB e aumento da PCR sérica após 2 e 3 horas da ingestão<sup>93</sup>. Em obesos, foi demonstrado que uma dieta rica em carboidratos e gorduras provoca uma elevação prolongada de metalloproteinase-9 e NFκB<sup>94</sup>. O efeito inflamatório prolongado e intenso dos macro nutrientes encontrado em obesos parece estar ligado a um estado proinflamatório que envolve as células mononucleares do sangue periférico<sup>95</sup>. Estes efeitos inflamatórios dos macro nutrientes podem ser diminuídos com apenas 2 semanas de dieta<sup>96</sup>.

Nossos pacientes foram submetidos a uma cirurgia restritiva e malabsortiva. As ingestões calóricas neste grupo de pacientes estavam entre 2500 e 3000 kcal antes da intervenção cirúrgica e caíram nos primeiros meses para 1500 kcal , chegando próxima de 2000 kcal apenas após 1 ano da cirurgia<sup>97</sup>. Em nosso ambulatório de obesidade, os relatórios alimentares podem revelar ingestão de até 5000 kcal antes do procedimento cirúrgico. A diminuição da capacidade do estômago restringe a alimentação e os pacientes levam em torno de 2 meses para se adaptarem ao novo modo de alimentação, que envolve pequenas porções e valor energético inferior . Este período de ingestão baixa equivale ao período de maior queda na EIM-C e sugere uma relação pelo menos parcial com o achado do estudo.

Estudos posteriores serão necessários para distinguir os fatores causais da regressão da EIM-C em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica derivados da terapia de restrição alimentar e da terapia cirúrgica, que promove outras alterações além da restrição da ingestão calórica.

Uma questão importante também pode ser levantada. A mesma magnitude de regressão pode ser obtida nas artérias coronárias? Em nosso estudo, as coronárias não foram avaliadas pois a metodologia era apenas no modo invasivo no início das coletas. Com as novas tecnologias de tomografia e ressonância magnética, imagens não invasivas das coronárias podem ser obtidas para avaliar regressão. Em nossa amostra, apenas 2 pacientes apresentava placa na Carótida comum, o que impediu a avaliação da regressão em placas. Como a doença coronária sintomática também é mais freqüente em indivíduos obesos grau II e III, o entendimento do impacto nas coronárias da cirurgia bariátrica poderia indicar uma nova abordagem da coronariopatia sintomática nesse grupo específico de pacientes.

#### **4. CONCLUSÃO**

---

Em conclusão, nosso estudo demonstra uma regressão precoce e significativa da EIM-C nos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Esta regressão pode estar relacionada ao período de alimentação reduzida que se segue à cirurgia e também às reduções nos níveis séricos de LDL-C, aumento do HDL-C e redução nas medidas de circunferência abdominal e IMC.

## 5.REFERÊNCIAS

---

- <sup>1</sup> Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics, 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–e215
- <sup>2</sup> Sidney C. Smith, Jr, Rod Jackson, MBChB, Thomas A. Pearson, Valentin Fuster, Salim Yusuf et al. Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation*. 2004;109:3112-3121
- <sup>3</sup> Leal J, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarge Europe union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610-1619.
- <sup>4</sup> Indicadores de mortalidade. Mortalidade proporcional por grupo de causas. Consulta realizada em Março de 2011. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2009/c04.def>
- <sup>5</sup> Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1997;18:394-413.
- <sup>6</sup> The American Heart Association. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association. 1999
- <sup>7</sup> Ministerio da Saude/SVS. Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE. <http://tabnet.datasus.gov.br/CGI/idb2006/matriz.htm> (accessed 30 Jun 2008).
- <sup>8</sup> Nolte E, McKee M. Does healthcare save lives? Avoidable mortality revisited. London: Nuffield Trust; 2004
- <sup>9</sup> Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the São Paulo metropolitan region: a developed region in a developing country. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:206–13.
- <sup>10</sup> Eckel RH, York DA, Rossner S, Hubbard V, Caterson I, St Jeor ST, Hayman LL, Mullis RM, Blair SN; American Heart Association. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation*. 2004; 110: 2968–2975
- <sup>11</sup> Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2002–2003. Aquisição alimentar familiar domicilia per capita no Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2004

- 
- <sup>12</sup> Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, et al. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 517–523
- <sup>13</sup> Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults: United States, 1999–2000. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/obese/obse99>
- <sup>14</sup> Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA.* 1999; 282: 1519–1522
- <sup>15</sup> Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003; 289: 187–193.
- <sup>16</sup> Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1350–1355
- <sup>17</sup> Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002; 4: 448–453
- <sup>18</sup> Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA.* 1999; 282: 1530–1538
- <sup>19</sup> Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10:497-511.
- <sup>20</sup> Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937–952
- <sup>21</sup> Kudel’kina NA, Molokov AL. Detection and prevalence of risk factors to develop chronic noninfectious diseases in the organized population group in West Siberia [in Russian]. *Ter Arkh.* 2001; 73: 8–12.
- <sup>22</sup> Heitmann BL. Ten-year trends in overweight and obesity among Danish men and women aged 30–60 years. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 1347–1352
- <sup>23</sup> Lahti-Koski M, Vartiainen E, Mannisto S, et al. Age, education and occupation as determinants of trends in body mass index in Finland from 1982 to 1997. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 1669–1676
- <sup>24</sup> Yusuf S, Vaz M, Pais P. Tackling the challenge of cardiovascular disease burden in developing countries. *Am Heart J.* 2004; 148: 1–4.

- 
- <sup>25</sup> Indicadores de fatores de risco e de proteção. G.7 Taxa de prevalência de excesso de peso em adultos. [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2009/g07\\_02.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2009/g07_02.htm)
- <sup>26</sup> Yoshiike N, Seino F, Tajima S, et al. Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the National Nutrition Survey 1976–95. *Obes Rev.* 2002; 3: 183–190
- <sup>27</sup> Inoue S, Zimmet P, eds. *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment*. Hong Kong: World Health Organization/International Obesity Task Force/International Association for the Study of Obesity; 2000
- <sup>28</sup> Zhou BF, Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults—study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci.* 2002; 15: 83–96
- <sup>29</sup> Sidell J, Cigolini M, Charzewska J, et al. Fat distribution in European women: a comparison of anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990; 19:303-308.
- <sup>30</sup> Ardern C, Katzmarzyk PT, Janssen I, et al. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. *Obes Res* 2003; 11:135-142.
- <sup>31</sup> Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683–689
- <sup>32</sup> Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1138–1145
- <sup>33</sup> Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, et al. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet and physical activity. *Am J Med.* 1998; 105: 145–150
- <sup>34</sup> Heini AF, Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med.* 1997; 102: 259–264.
- <sup>35</sup> Harnack LJ, Jeffery RW, Boutelle KN. Temporal trends in energy intake in the United States: an ecologic perspective. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1478–1484
- <sup>36</sup> Young LR, Nestle M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am J Public Health.* 2002; 92: 246–249
- <sup>37</sup> Hodgson JA. *Treatise on the Diseases of Arteries and Veins*. London, UK: Thomas Underwood; 1815

- 
- <sup>38</sup> Virchow R. Cellular Pathology. London, UK: John Churchill; 1858
- <sup>39</sup> Osler W. Diseases of the arteries. Modern Medicine: Its Practice and Theory. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger; 1908;429–447
- <sup>40</sup> Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115–126
- <sup>41</sup> Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135–1143
- <sup>42</sup> McGill HC Jr. Fatty streaks in the coronary arteries and aorta. Lab Invest. 1968; 18: 560–564
- <sup>43</sup> Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature. 2002; 417: 750–754
- <sup>44</sup> Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000; 148: 209-14.
- <sup>45</sup> Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J Clin Invest 1993; 91: 1353-7.
- <sup>46</sup> Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. J Interv Cardiol. 2002 Dec;15(6):439-46.
- <sup>47</sup> Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. J Clin Epidemiol. 2002 May;55(5):445-51.
- <sup>48</sup> Ridker PM, Haughie P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease J Investig Med. 1998 Oct;46(8):391-5.
- <sup>49</sup> Joseph LJ, Ryan AS, Sorkin J, et al. Body fat distribution and flow-mediated endothelium-dependent vasodilation in older men. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26: 663–669
- <sup>50</sup> Bogaty P, Poirier P, Simard S, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. Circulation. 2001; 103: 3062–3068
- <sup>51</sup> McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr.2000; 72: 1307S–1315S
- <sup>52</sup> Parikh NI, Keyes MJ, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adiposity and brachial artery vasodilator function. Obesity (Silver Spring). 2009; 17: 2054–2059

- 
- <sup>53</sup> Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 355–362
- <sup>54</sup> Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004; 25: 4–7
- <sup>55</sup> Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12
- <sup>56</sup> Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399–1406.
- <sup>57</sup> Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997; 96: 1432–1437
- <sup>58</sup> O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14–22
- <sup>59</sup> Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 159–166
- <sup>60</sup> Finn AV, Kolodgie F, Virmani R. Correlation Between Carotid Intimal/Medial Thickness and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:177-181
- <sup>61</sup> Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115: 459–467
- <sup>62</sup> Naoto K, Young-Seol Kim, Kawamori R, et al. The Phosphodiesterase Inhibitor Cilostazol Induces Regression of Carotid Atherosclerosis in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2010;121:2584-2591
- <sup>63</sup> Esposito K, Giugliano D, Nappo F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2004;110:214–219
- <sup>64</sup> Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation.* 2005 May 17;111(19):2525-31

- 
- <sup>65</sup> Sheng Kang, Yangfeng Wu, Xian Li. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* December 2004 Vol. 177, Issue 2, Pages 433-442
- <sup>66</sup> Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al for the METEOR Study Group. Effect of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297:1344-1353, 1376-1378.
- <sup>67</sup> Mavri A, Stegnar M, Sentocnik JT, et al. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women. *Obes Res*. 2001 Sep;9(9):511-6.
- <sup>68</sup> Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, et al; DIRECT Group. Dietary interventions to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1200-8
- <sup>69</sup> Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724–1737
- <sup>70</sup> Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*. 2004; 240: 416–423
- <sup>71</sup> Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357: 741–752
- <sup>72</sup> Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357: 753–761
- <sup>73</sup> Sarmiento PL, Plavnik FL, Zanella MT, et al. Association of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in women pre- and post-bariatric surgery. *Obes Surg*. 2009 Mar;19(3):339-44.
- <sup>74</sup> Sturm W, Tschoner A, Engl J, et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009 Aug;30(16):2038-43
- <sup>75</sup> Habib P, Scrocco JD, Terek M, et al. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2009 Nov 1;104(9):1251-5.
- <sup>76</sup> Capella JF, Capella RF. An assessment of vertical banded gastroplasty – Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity. *Am J Surg* 2002;183:117–123
- <sup>76</sup> Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in comorbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2000;10:428-35

- 
- <sup>76</sup> Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, et al.. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect .Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):682-90.
- <sup>77</sup> Kelly J, Tarnoff M, Shikora S, et al. Best practice recommendations for surgical care in weight loss surgery. *Obes Res* 2005;13 (2):227-33.
- <sup>78</sup> Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in comorbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2000;10:428-35
- <sup>79</sup> Buchwald, H; Avidor, Y; Braunwald, E. et al. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 13, 2004—Vol 292, No. 14
- <sup>80</sup> Gordon D, Rifkind BM. Current concepts: high density lipoproteins—the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989;321:1311–1315
- <sup>81</sup> Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis*. 1999;144:285–303
- <sup>82</sup> von Eckardstein A, Assmann G. Prevention of coronary heart disease by raising of high density lipoprotein cholesterol? *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:627–637
- <sup>83</sup> Dietschy JM, Turley SO, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species including humans. *J Lipid Res*. 1993;34:1637–1639
- <sup>84</sup> Mazzone T. Apolipoprotein E secretion by macrophages: its potential functions. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7:303–310
- <sup>85</sup> Erren M, Reinecke H, Junker R, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2355–2363.
- <sup>86</sup> Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, et al. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:986–989.
- <sup>87</sup> Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998;97:2307–2315.
- <sup>88</sup> Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1711-8

- 
- <sup>89</sup> Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2004 Dec;177(2):433-42
- <sup>90</sup> Dietschy J, Turley S and Spady D. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *Journal of Lipid Research* 1993 . 33:1637-1642.
- <sup>91</sup> Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med* 2008;263:256-73.
- <sup>92</sup> Ferrières J, Elias A, Ruidavets JB, et al. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *J Hypertens*. 1999 Jun;17(6):743-8
- <sup>93</sup> Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, et al. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):682-90.
- <sup>94</sup> Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, et al. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4476-9
- <sup>95</sup> Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, et al. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1564-71.
- <sup>96</sup> Dandona P, Weinstock R, Thusu K, et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2907-10.
- <sup>97</sup> Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2004;351: 2683-93