

REVIEW

RISCHIO CARDIOVASCOLARE ED OBESITÀ: EFFETTI DELLA CHIRURGIA BARIATRICA

Obesity and cardiovascular risk: the effects of bariatric surgery

LUCA BUSETTO

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

SUMMARY

Bariatric surgery is at the moment the most effective strategy for weight loss and weight maintenance in patients with morbid obesity. In this brief review, we will summarize published studies on the relationships between obesity and cardiovascular diseases and on the effects that bariatric surgery has on cardiovascular risk, progression of atherosclerosis, and incidence of new cardiovascular events. Weight loss induced by modern bariatric procedures is associated to a stable and clinically significant improvement of cardiovascular risk, to an improvement in structural and functional markers of atherosclerosis, and to a reduction in the incidence of new cardiovascular events. The reduction observed in risk and events is more important in those obese patients having the worst cardiovascular profile and the higher events probability before surgery (patients with visceral obesity and the metabolic syndrome).

Keywords: Obesity, cardiovascular risk, bariatric surgery.

Introduzione

La chirurgia bariatrica è attualmente il mezzo più efficace per l'induzione ed il mantenimento del calo ponderale nel paziente obeso. L'affinamento delle tecniche chirurgiche e l'avvento della chirurgia laparoscopica hanno permesso negli anni una netta riduzione dei rischi chirurgici e la crescente esperienza clinica ha portato alla selezione di interventi sempre meno invasivi e meno soggetti ad effetti collate-

rali anche nel lungo periodo. Codificata in modo quasi pioneristico e in assenza di sostanziali evidenze cliniche all'inizio degli anni '90 del secolo scorso (1), la chirurgia bariatrica è oggi chiaramente identificata come opzione terapeutica di primo livello nel paziente con obesità grave (BMI > 40 kg/m² o BMI 35-40 kg/m² se in presenza di comorbidità) in cui non sia possibile raggiungere e mantenere un accettabile livello di calo ponderale con la terapia non chirurgica (2) (Figura 1). Le crescenti evidenze sui benefici a lungo termine della chirurgia sulla prognosi del paziente con obesità severa, non escluso un provato effetto di riduzione della mortalità generale (3, 4), hanno portato a suggerire un allargamento dell'opzione chirurgica anche in

Indirizzo per la corrispondenza

Luca Busetto
Dipartimento di Medicina,
Università degli Studi di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
Email: luca.busetto@unipd.it

pazienti con obesità meno severa (BMI 30-35 kg/m²), ma con comorbidità e rischio clinico elevati (5).

La crescente diffusione della chirurgia bariatrica ha permesso anche la raccolta di un numero sempre crescente di risultati a lungo termine, in parte provenienti anche da studi controllati di buon livello scientifico, che cominciano a delineare in maniera più chiara gli effetti che il calo ponderale indotto da questa terapia può provocare sul rischio cardiovascolare e sulla progressione della malattia aterosclerotica nel pa-

ziente obeso. In questo articolo, si cercherà di riassumere in forma breve i principali di questi risultati attraverso una revisione dei più rilevanti studi sull'argomento.

Obesità e malattia cardiovascolare

L'obesità può oggi senza alcun dubbio essere considerata un fattore di rischio cardiovascolare. Questa affermazione è supportata da un vastissimo numero di osservazioni epidemiologiche. Una recente analisi della Prospective Studies Collabo-

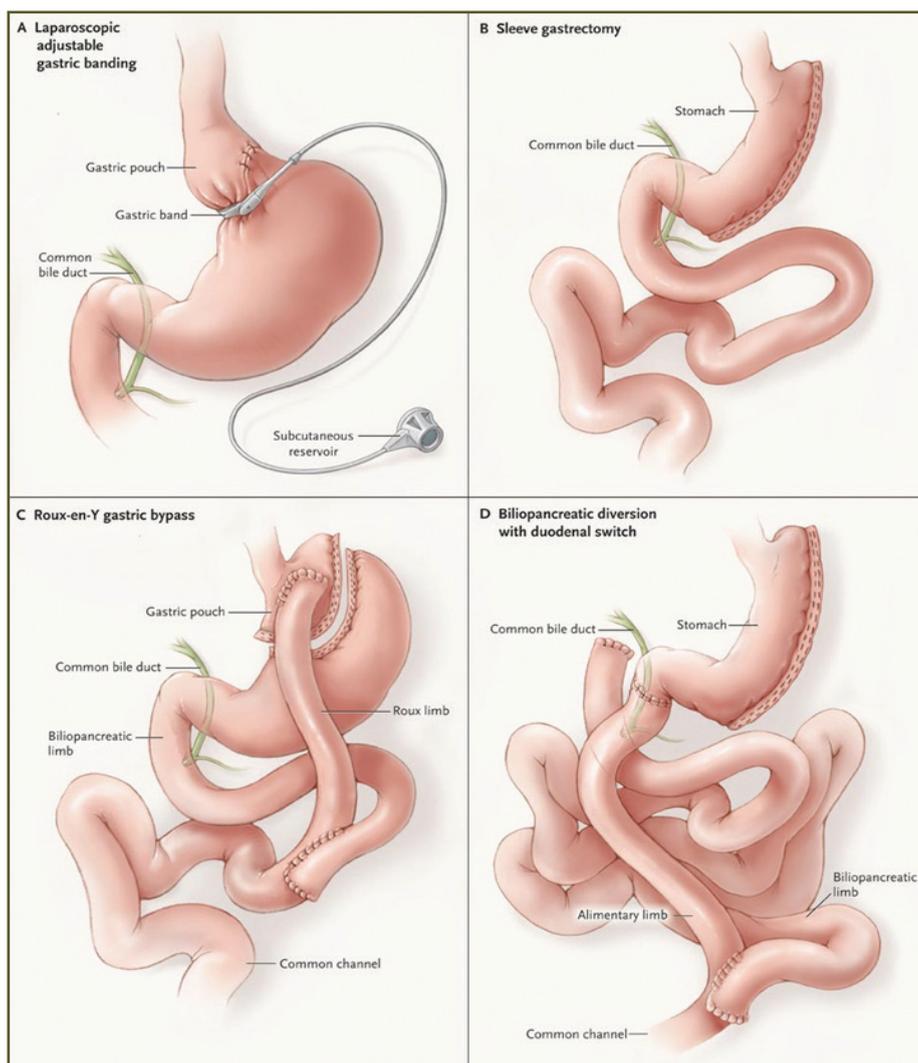


Figura 1 - Principali e più diffuse tecniche di chirurgia bariatrica. A) Bendaggio gastrico regolabile; B) Sleeve Gastrectomy; C) Bypass gastrico; D) Diversione biliopancreatica con duodenal switch.

ration, un gruppo di epidemiologi che ha la possibilità di mettere in pool i risultati di più di 50 studi longitudinali prospettici con un totale di oltre 900.000 adulti, ha dimostrato una stretta associazione tra valori crescenti di BMI e aumento del rischio di mortalità, sia nell'uomo che nella donna (6). Nella stessa analisi, il gruppo di cause di morte che presenta la relazione più stretta con l'aumento del BMI è rappresentata dalle morti per causa vascolare (6). In definitiva quindi, l'analisi di questo enorme database epidemiologico ci permette di affermare che l'obesità è un fattore di rischio cardiovascolare e che la maggior parte dell'eccesso di mortalità osservato nel paziente obeso è di natura cardiovascolare. È indubbio che buona parte dell'associazione tra obesità e malattia cardiovascolare è mediata dalla comparsa di alterazioni metaboliche e comorbidità associate all'obesità (iperglicemia, insulinoresistenza ed iperinsulinemia, dislipidemia aterogena, stato infiammatorio cronico, ipertensione, sindrome delle apnee ostruttive notturne, eccetera), ma il dibattito che ancora verte sul fatto se l'obesità possa o non possa essere considerata un fattore di rischio "indipendente" non sposta il problema dal punto di vista clinico: il paziente obeso è un paziente ad aumentato rischio cardiovascolare.

Tuttavia, il rischio cardiovascolare non è lo stesso per tutti i pazienti obesi e presenta una notevole variabilità anche per pazienti con livelli simili di BMI. Il rischio di eventi e di morte cardiovascolare può variare all'interno della popolazione obesa in rapporto all'età, al sesso, alla familiarità, al background genetico, all'adozione di comportamenti a rischio o di stili di vita più protettivi, ma il fattore specifico probabilmente più rilevante nel determinare il livello di rischio cardiovascolare nel paziente obeso di entrambi i sessi e di qualsiasi

età è la distribuzione del tessuto adiposo. L'importanza di questo fattore è ben dimostrata da una analisi dei dati estratti dal database INTERHEART, uno studio caso-controllo standardizzato sull'infarto miocardico acuto comprendente 27.098 partecipanti (12.461 casi e 14.637 controlli) arruolati in 52 differenti nazioni con vario background etnico (7).

In questa analisi, l'associazione tra livello di BMI e rischio di infarto miocardico tende ad attenuarsi fino a scomparire dopo aggiustamento per gli altri fattori di rischio cardiovascolare, mentre l'associazione tra rischio di infarto del miocardio e rapporto tra circonferenza della vita e circonferenza delle anche (waist-to-hip ratio o WHR), un indice antropometrico di distribuzione del tessuto adiposo in sede addominale o centrale, rimane altamente significativa anche dopo aggiustamento (7). Ancora più in dettaglio, se le due componenti che concorrono a determinare il WHR (circonferenza della vita e circonferenza delle anche) vengono divise e considerate separatamente nella loro associazione con il rischio di eventi cardiaci, è possibile osservare come l'aver una circonferenza della vita elevata, che possiamo considerare come un marchio di obesità viscerale e quindi frequentemente parte di un quadro di multiple alterazioni metaboliche, è associato ad un aumentato rischio di infarto del miocardio, mentre avere una circonferenza elevata a livello delle anche, che anche nel paziente obeso è frequentemente associata ad un assetto metabolico perfettamente normale, può giocare un ruolo addirittura protettivo nei confronti del rischio di eventi cardiaci (7). L'effetto protettivo BMI-indipendente che una alta circonferenza delle anche sembra avere nei confronti delle malattie metaboliche e cardiovascolari è stato recentemente confermato anche da altri studi epidemiologi-

ci (8). Questa dicotomia nella relazione tra obesità viscerale o sottocutanea e malattia cardio-vascolare è di capitale importanza nell'analisi della relazione tra obesità e malattia aterosclerotica ed ha rilevanti implicazioni cliniche, considerando che l'effetto del calo ponderale può ovviamente avere effetti diversi in pazienti con diverso rischio cardiovascolare di partenza.

Il rischio cardiovascolare nel paziente con obesità grave

Quale è dunque il livello di rischio cardiovascolare nel paziente con obesità grave? Applicando alla realtà clinica le considerazioni di ordine epidemiologico sviluppate nel paragrafo presente, ci dovremmo attendere che l'analisi del rischio cardiovascolare medio in casistiche di pazienti con obesità severa produca risultati diversi a seconda della composizione per sesso, età, distribuzione del tessuto adiposo e comorbidità metabolica del campione stesso. Una interessante analisi in questo senso è stata condotta da Batsis et al., che hanno valutato il rischio cardiovascolare prima e dopo chirurgia bariatrica in alcune casistiche pubblicate in letteratura (9). Il rischio cardiovascolare medio a 10 anni osservato

nei vari studi (*Tabella 1*) era stato calcolato alla valutazione pre-chirurgica sia utilizzando l'algoritmo di Framingham, sia l'algoritmo prodotto sulla base dei dati del Prospective Cardiovascular Munster Heart Study (PROCAM). Gli studi comprendevano sia la casistica chirurgica arruolata nello studio prospettico controllato Swedish Obese Subjects, che era stata trattata prevalentemente con gastroplastica verticale (10), sia casistiche di pazienti trattati con by-pass gastrico (11-13), sia casistiche di pazienti trattati con bendaggio gastrico regolabile (14, 15). L'analisi complessiva degli studi ha dimostrato effettivamente come vi sia una notevole variazione del rischio cardiovascolare medio di partenza, che può variare infatti da livelli di rischio moderato (PROCAM risk score <2%) a livelli di rischio più elevato (PROCAM risk score >5%), in dipendenza soprattutto dall'età e dalla prevalenza di diabete nella casistica in oggetto (*Tabella 1*) (9). Questa analisi conferma quindi l'elevata variabilità nei livelli di rischio cardiovascolare osservabile in casistiche diverse, anche se tutte formate da soggetti caratterizzati da livelli elevati di BMI.

In aggiunta a questa variabilità di gruppo, anche all'interno della singola casistica i

Tabella 1 - Livello pre-operatorio di rischio cardiovascolare in diverse casistiche di pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica.

	Età (anni)	Sesso Femminile (%)	Diabete tipo 2 (%)	Framingham Risk Score	PROCAM Risk Score
Casistiche chirurgiche					
Sjostrom et al. (10)	47	71%	74%	12,2	7,1
Stoopen-Margain et al. (11)	31	63%	24%	4,4	<1,0
He and Stubbs (12)	42	77%	17%	7,3	5,1
Batsis et al. (13)	44	73%	24%	3,8	1,8
Pontiroli et al. (14)	43	81%	46%	4,7	2,2
Busetto et al. (15)	38	76%	11%	3,4	1,9

Dati estratti da Batsis et al. (9). Il rischio cardiovascolare medio a 10 anni è calcolato sia utilizzando l'algoritmo di Framingham, sia l'algoritmo prodotto sulla base dei dati del Prospective Cardiovascular Munster Heart Study (PROCAM).

pazienti possono essere largamente eterogenei in termini di rischio cardiovascolare. In una recente analisi delle modificazioni metaboliche a lungo termine (>10 anni) osservabili in pazienti con obesità severa operati di bendaggio gastrico regolabile, abbiamo calcolato, utilizzando i dati raccolti alla valutazione pre-operatoria e applicando l'algoritmo di PROCAM, la probabilità a 10 anni di soffrire di un infarto del miocardio (16). Il rischio di eventi a 10 anni era nel nostro campione cumulativamente basso ($2,0 \pm 4,9\%$), come atteso in base alla giovane età media, alla prevalenza del sesso femminile, e ad una prevalenza relativamente bassa di pazienti con diabete tipo 2. Tuttavia, il rischio cardiovascolare era anche notevolmente variabile all'interno della casistica. Se infatti la maggioranza dei pazienti (67,1%) presentava pre-operatoriamente un rischio cardiovascolare a 10 anni inferiore all'1%, il 22,7% dei pazienti aveva un rischio cardiovascolare a 10 anni compreso tra l'1% e il 5%, il 5,8% dei pazienti un rischio a 10 anni tra il 5% ed il 10%, e il 4,4% dei pazienti un rischio a 10 anni elevato e superiore al 10% (16). Come atteso, il rischio cardiovascolare a 10 anni nella nostra casistica era maggiore nei maschi che nelle femmine, maggiore nei pazienti con età >50 anni che nei più giovani, e maggiore nei pazienti diabetici che nei non diabetici (16). Questa analisi evidenzia quindi come anche all'interno di coorti di pazienti obesi con rischio cardiovascolare medio-basso esista un sottogruppo di pazienti con rischio cardiovascolare medio o elevato. Ogni analisi delle variazioni di rischio e di eventi cardiovascolari associate al calo ponderale indotto dalla chirurgia deve quindi essere focalizzata non solo e non tanto sui valori medi, ma sull'effetto a carico dei pazienti con rischio cardio-vascolare pre-operatorio più elevato, che verosimilmente avendo una espo-

sizione maggiore, possono avere anche i maggiori benefici dal calo ponderale e dal conseguente miglioramento metabolico.

Effetto della chirurgia bariatrica sul rischio cardiovascolare

Numerosi studi hanno analizzato le variazioni dei diversi fattori di rischio cardiovascolare in pazienti gravemente obesi trattati con chirurgia bariatrica. Una completa e vasta revisione sistematica di questi studi è stata pubblicata nel 2012 da Vest et al. (17). Analizzando un totale di 73 studi con 19.543 pazienti inclusi, gli autori hanno confermato che il calo ponderale indotto dalla chirurgia è associato a miglioramenti significativi delle prevalenze di ipertensione arteriosa, diabete tipo 2 e dislipidemia. Tuttavia, il peso complessivo di questi studi è ridotto dal fatto che vi è sicuramente un bias di pubblicazione verso i risultati più favorevoli, dal fatto che il periodo di follow-up è usualmente breve, anche se la durata media di follow-up è di 58 mesi, e dal fatto che si tratta di studi non controllati e non randomizzati.

Lo studio probabilmente più significativo e di miglior qualità, sugli effetti a lungo termine della chirurgia bariatrica è rappresentato senza dubbio dallo studio Swedish Obese Subjects (SOS). Lo studio SOS, iniziato in Svezia nei primi '90, è uno studio prospettico controllato non randomizzato che ha esaminato la prognosi a lungo termine in un gruppo chirurgico formato da 2.010 pazienti con obesità severa trattati con diverse procedure bariatriche ed in un gruppo di controllo formato da 2.037 pazienti parimenti obesi, estratti da un registro nazionale, selezionati sulla base di una corrispondenza in numerose variabili (sesso, età, peso, altezza, circonferenza vita e fianchi, pressione sistolica, colesterolo, trigliceridi, fumo, diabete,

stato menopausale, stato psicosociale e di personalità) che non erano stati sottoposti a chirurgia (18). Lo studio non è stato condotto in modo randomizzato in quanto la randomizzazione non era stata ritenuta sostenibile dal comitato etico di riferimento, preoccupato dagli elevati tassi di mortalità chirurgica riscontrati negli anni '80 (18). I risultati a 10 anni di follow-up dello studio SOS hanno dimostrato che, a fronte di una riduzione ponderale corrispondente al 16% del peso corporeo iniziale nel gruppo chirurgico e di un lieve aumento di peso nel gruppo di controllo, il gruppo chirurgico aveva tassi maggiori di normalizzazione dei valori di glicemia (36 vs 13%; odds ratio: 3,45; 95% CI: 1,64-7,28), trigliceridemia (46 vs 24%; OR: 2,57; 95% CI: 1,85-3,57), colesterolo-HDL (73 vs 53%; OR: 2,35; 95% CI: 1,44-3,84) e pressione arteriosa (49 vs 11%; OR: 1,68; 95% CI: 1,09-2,58) (10). In maniera forse ancora più rilevante in un contesto di prevenzione cardiovascolare, il superiore calo ponderale a lungo termine osservato nel gruppo chirurgico è risultato associato ad un potente effetto di prevenzione dei nuovi casi di diabete tipo 2. L'incidenza di nuovi casi di diabete a 15 anni di follow-up è risultata del 40% nel gruppo di controllo, indipendentemente dal fatto che i pazienti ricevessero o meno un supporto professionale per la modificazione dello stile di vita. Nel gruppo chirurgico, in maniera largamente indipendente dal tipo di intervento eseguito, si osservava una marcata riduzione nell'incidenza di nuovi casi di diabete, con un rischio relativo rispetto al gruppo di controllo di 0,12 (95% CI 0,05-0,27; $P < 0,001$) per il bypass gastrico, di 0,20 (95% CI 0,13-0,32; $P < 0,001$) per il bendaggio gastrico e di 0,25 (95% CI 0,19-0,31; $P < 0,001$) per la gastroplastica verticale (13). In altri termini, il numero di pazienti da trattare chirurgicamente (NNT o Number Needed to Treat) per preveni-

re un caso di diabete in 10 anni era di 7,0 pazienti nei pazienti con normale glicemia all'arruolamento e di solo 1,3 pazienti nei casi con alterata glicemia a digiuno prima dell'intervento (18).

La nostra esperienza a lungo termine, ottenuta analizzando le modificazioni metaboliche osservate a 12-18 mesi e a 10 anni in 305 pazienti affetti da grave obesità trattati con intervento di bendaggio gastrico regolabile negli anni '90, ha confermato sostanzialmente, pur se in assenza di un gruppo di controllo, quanto osservato nello studio SOS (16). Nella nostra casistica infatti, in cui osservavamo anche noi una riduzione ponderale a 10 anni pari al 16% del peso iniziale, i miglioramenti dei principali fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, trigliceridemia, colesterolo-HDL, pressione arteriosa) registrati alla valutazione a breve termine venivano sostanzialmente mantenuti anche alla valutazione eseguita 10 anni dopo la procedura (16).

Le variazioni di rischio cardiovascolare osservate dopo chirurgia bariatrica possono essere meglio espresse, piuttosto che dall'analisi delle variazioni dei vari fattori di rischio analizzati singolarmente, dalle modificazioni osservate nella probabilità futura di eventi cardiovascolari calcolata applicando quegli algoritmi di rischio che combinano tra loro a livello individuale gli effetti prodotti dai vari fattori, esprimendo quindi il livello di rischio cardiovascolare globale presente nel singolo individuo (Framingham Risk Score e PROCAM score tra gli altri). Questo tipo di analisi è stata condotta da Batsis et al. nella già citata revisione degli effetti della chirurgia bariatrica sul rischio cardiovascolare (9). Nella *Tabella 2* sono riassunti in modo semplificato i risultati riportati nella review per quanto riguarda le variazioni del Framingham Risk Score nei sei studi chirurgici considerati, alcuni dei quali con un gruppo

Tabella 2 - Variazioni nel livello di rischio cardiovascolare in alcune casistiche di pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica ed in gruppi di controllo trattati non chirurgicamente.

	FRS Iniziale	FRS Finale	Variazione assoluta	Riduzione Relativa
Gruppi chirurgici				
Batsis et al. (13)	3,8	2,7	- 1,1	29%
Pontiroli et al. (14)	4,7	3,5	- 1,2	26%
Stoopen-Margain et al. (11)	4,4	1,7	- 2,7	61%
Busetto et al. (15)	3,4	2,6	- 0,8	34%
He and Stubbs (12)	7,3	3,3	- 4,0	55%
SOS 2 anni (10)	12,2	5,4	- 6,8	56%
SOS 10 anni (10)	7,7	11,8	+ 4,1	-54%
Gruppi di controllo				
Batsis et al. (13)	4,3	4,8	+ 0,5	-12%
SOS 2 anni (10)	5,9	8,4	+ 2,5	-42%
SOS 10 anni (10)	5,9	12,3	+ 6,4	-108%

Dati estratti da Batsis et al. (9). Il rischio cardiovascolare medio a 10 anni è calcolato utilizzando il Framingham Risk Score (FRS).

di controllo non chirurgicamente trattato. Lo studio SOS è stato inserito sia nella sua valutazione a 2 anni che nella valutazione a 10 anni. Mentre il rischio cardiovascolare globale, calcolato secondo il Framingham Risk Score ed espresso come probabilità di avere un evento cardiaco fatale o non fatale nei successivi 10 anni, tende ad aumentare in tutti i gruppi di controllo, se non altro per effetto dell'invecchiamento, una marcata e significativa riduzione del rischio è osservabile in tutti i gruppi trattati chirurgicamente, con l'unica eccezione rappresentata dai dati a 10 anni dello studio SOS, dove l'invecchiamento gioca senza dubbio un effetto più rilevante (9). Una analisi simile è stata condotta su 5 studi anche nella review sistematica pubblicata da Vest et al. (17). Anche in questo caso una riduzione significativa del Framingham Risk Score è stata osservata in tutti gli studi. La riduzione del rischio è risultata più rilevante in quei sottogruppi di pazienti che avevano livelli più elevati di rischio cardiovascolare prima della chirurgia e che ottenevano miglioramenti metabolici maggiori dopo

la chirurgia, come i pazienti diabetici ed ipertesi che ottenevano una remissione completa sia del diabete che dell'ipertensione dopo la chirurgia (17).

Va tuttavia qui ricordato che gli algoritmi utilizzati per il calcolo del rischio cardiovascolare non sono mai stati validati in senso longitudinale e che quindi il raggiungimento di più bassi livelli di rischio ottenuto con il calo ponderale non è automaticamente traslabile in una effettiva corrispondente riduzione degli eventi in pazienti che sono stati comunque esposti a livelli di rischio più elevati negli anni precedenti la chirurgia. Questo punto è stato specificamente affrontato da Torquati et al. in un interessante studio, in cui gli autori non solo hanno calcolato la probabilità a 10 anni di eventi cardiovascolari in 500 pazienti trattati con bypass gastrico utilizzando i dati anamnestici e metabolici ottenuti sia prima della procedura che dopo un anno dalla stessa, ma hanno anche comparato queste diverse probabilità di eventi con il numero reale di eventi avvenuti negli stessi pazienti nei primi 5

anni post-operatori (19). In primo luogo gli autori hanno confermato una riduzione del Framingham Risk Score comparando i valori pre-chirurgici a quelli ottenuti ad un anno dall'intervento. Questa riduzione si confermava essere più significativa nei pazienti che presentavano livelli basali di rischio più elevati, come per esempio i pazienti con diabete se comparati ai pazienti non diabetici, i pazienti più anziani se comparati ai più giovani, ed i pazienti con probabilità di eventi a 10 anni più elevata se comparati ai pazienti con probabilità di eventi più bassa. Inoltre, il numero reale di eventi coronarici effettivamente osservati nei primi 5 anni dopo l'intervento è risultato simile al numero di eventi predetto utilizzando i livelli di rischio misurati ad un anno dall'intervento, e decisamente più basso di quelli attesi in base alla probabilità di eventi calcolata utilizzando i dati di rischio ottenuti prima della chirurgia (19). Nel nostro studio sugli effetti a lungo termine sul rischio cardiovascolare in pazienti trattati con bendaggio gastrico regolabile abbiamo anche comparato il numero reale di eventi coronarici avvenuti nei primi 10 anni di follow-up con la probabilità predetta di eventi calcolata applicando il PROCAM score alla situazione pre-operatoria. Il tasso reale di eventi osservato a 10 anni (1,6%) è risultato inferiore al tasso di eventi predetto in base alla situazione basale (2,0%), con una differenza tra eventi osservati ed eventi attesi che tende a farsi maggiore nei gruppi di pazienti con più alta probabilità predetta di eventi. Ad esempio, nei pazienti diabetici il tasso osservato è stato del 2,6% contro un predetto del 4,7%, mentre nei pazienti non diabetici il tasso osservato era del 1,0% ed il predetto 1,2% (16). Rimane ovviamente chiaro che queste valutazioni di confronto tra rischi predetti ed eventi osservati non possono costituire evidenza scientifica di

livello elevato e che la prova oggettiva rimane l'osservazione di una riduzione di eventi in studi prospettici controllati.

Effetto della chirurgia bariatrica sulla progressione della malattia aterosclerotica e sugli eventi cardiovascolari

La malattia aterosclerotica è usualmente vista come un lungo processo patologico cronico, caratterizzato da una lunga fase pre-clinica, in cui agiscono i fattori di rischio cardiovascolare e si assiste alla deposizione di lipidi a livello delle pareti arteriose, da una fase sub-clinica cronica, caratterizzata dalla formazione di placche arteriose sub-stenosanti o stenosanti, e infine da una fase acuta improvvisa, legata alla rottura di placca e alla trombosi occludente, e caratterizzata dagli eventi cardiovascolari acuti maggiori, infarto acuto del miocardio *in primis*. In analogia, l'effetto della chirurgia bariatrica sulla malattia aterosclerotica può essere quindi analizzato su tre diversi livelli: a livello, come già fatto nei paragrafi precedenti, di controllo dei fattori di rischio, a livello di eventuale regressione di quei parametri che possono essere considerati marcatori precoci di malattia aterosclerotica (spessore intima-media, deposizione di calcio a livello coronarico, dilatazione arteriosa), e infine, ovviamente, a livello di prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori, fatali e non fatali. I pochi dati finora pubblicati sull'evoluzione di markers precoci di aterosclerosi in pazienti trattati con chirurgia bariatrica sono riassunti nella *Tabella 3*. Sturm et al. hanno valutato come marker strutturale di aterosclerosi lo spessore intima-media a livello carotideo e come marker funzionale la dilatazione flusso-mediale a livello brachiale in 37 pazienti obesi sottoposti a bypass gastrico o a bendaggio

Tabella 3 - Variazioni nei valori di markers precoci di aterosclerosi (spessore intimo-mediale a livello carotideo e dilatazione flusso-mediata a livello dell'arteria brachiale) osservate in pazienti obesi trattati con chirurgia bariatrica.

	N. pazienti	Procedura	Follow-up	Valore PRE	Valore POST	P
Spessore intimo-mediale (mm)						
Sturm et al. (20)	37	LAGB/RYGB	18 mesi	0,56±0,09	0,53±0,08	<0,01
Habib et al. (22)	50	RYGB	24 mesi	0,73±0,12	0,60±0,12	<0,05
Saleh et al. (23).	47	RYGB	10 mesi	0,74±0,1	0,52±0,1	<0,001
Sarmiento et al. (24)	18	RYGB	12 mesi	0,84±0,03	0,50±0,02	<0,001
Dilatazione flusso-mediata (%)						
Sturm et al. (20)	25	LAGB/RYGB	18 mesi	5,8±3,2	9,0±2,9	<0,001
Habib et al. (22)	50	RYGB	24 mesi	2,9±2,2	15,2±2,1	<0,001
Saleh et al. (23)	47	RYGB	10 mesi	7,4±5,8	18,9±7,4	<0,001
Nerla et al. (25)	50	????	3 mesi	5,9±2,7	8,8±2,4	<0,01

gastrico regolabile prima e 18 mesi dopo la procedura: un significativo miglioramento è stato osservato in entrambi i markers precoci di aterosclerosi sub-clinica (20). Una più recente osservazione dello stesso gruppo ha dimostrato che questi miglioramenti possono essere mantenuti fino a 5 anni dall'intervento (21).

Risultati analoghi sono stati dimostrati per entrambi i markers da Habib et al. in 50 pazienti trattati con bypass gastrico e rivalutati a 12 mesi dall'intervento (22) e da Saleh et al. in 47 pazienti trattati con bypass gastrico e rivalutati a 10 mesi (23). Una riduzione dello spessore intimo-mediale è stata anche confermata da Sarmiento et al. in 18 pazienti trattati con bypass gastrico rivalutati a 12 mesi dall'intervento (24).

Infine, un miglioramento della dilatazione arteriosa flusso-mediata è stata osservato da Nerla et al. in 50 pazienti sottoposti a imprecisata procedura bariatrica e rivalutati a 3 mesi dall'intervento (25). Va segnalato tuttavia che tutti questi studi, pur se tra loro consistenti, sono in generale piccoli, brevi e non controllati.

Il dato ovviamente più significativo per quanto riguarda gli effetti positivi che il calo ponderale indotto dalla chirurgia ha sulla malattia aterosclerotica si riferisce ovviamente alla prevenzione degli eventi cardiovascolari. Nel 2012, Sjöström et al. hanno pubblicato i risultati dello studio SOS riguardanti questo specifico outcome (infarto del miocardio e stroke), dimostrando come vi fosse nel gruppo trattato chirurgicamente una netta e significativa riduzione rispetto al gruppo di controllo sia degli eventi cardiovascolari fatali (28 eventi in 2.010 pazienti nel gruppo chirurgico vs 49 eventi in 2037 pazienti nel gruppo di controllo; rischio relativo aggiustato: 0.47; 95% CI: 0,29-0,76; P=0,0020) che dei primi eventi cardiovascolari totali (199 eventi in 2.010 pazienti nel gruppo chirurgico vs 234 eventi in 2.037 pazienti nel gruppo di controllo; rischio relativo aggiustato: 0.67; 95% CI: 0,54-0,83; P<0,001) (26). Un aspetto interessante nell'analisi degli eventi cardiovascolari nello studio SOS è rappresentato dal fatto che sia nel gruppo chirurgico che nel gruppo di controllo non vi era sostan-

zialmente alcuna relazione tra livelli di BMI all'arruolamento ed il tasso di eventi osservati durante il follow-up, mentre in entrambi i gruppi il tasso di eventi risultava associato in maniera dose-dipendente ai valori di insulinemia riscontrati alla valutazione basale pre-operatoria. Peraltro, la riduzione di eventi osservata nel gruppo chirurgico era maggiore proprio nei pazienti con valori di insulinemia più elevati all'arruolamento (26). Questo ad ulteriore conferma del fatto che il rischio cardiovascolare nel paziente obeso non è strettamente dipendente dal grado di obesità, ma piuttosto dalla presenza di alterazioni metaboliche associate, e che il beneficio del calo ponderale sul rischio cardiovascolare è senz'altro più sensibile nei pazienti che hanno livelli basali di rischio maggiori, mentre può essere trascurabile nei pazienti a basso rischio. Lo studio SOS rimane l'unico studio prospettico controllato sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori dopo chirurgia bariatrica, ma il problema è stato affrontato anche da alcune indagini condotte su un piano più epidemiologico. In uno studio retrospettivo di coorte, Adams et al. hanno determinato per via amministrativa la mortalità totale a lungo termine e la mortalità per singola causa in 9.949 pazienti trattati con bypass gastrico ed in 9.628 individui con obesità severa reclutati attraverso le domande per l'ottenimento di una patente di guida nello stato dello Utah. Durante un follow-up medio di 7 anni, la mortalità totale nel gruppo chirurgico era del 40% inferiore a quella riscontrata nel gruppo di controllo (37,6 vs 57,1 decessi per 10.000 anni-persona, $P < 0,001$). Analizzando la mortalità per singola causa, la mortalità per malattia coronarica nel gruppo chirurgico risultava del 56% più bassa rispetto a quella riscontrata nel gruppo di controllo (2,6 vs 5,9 decessi per 10.000 anni-persona, $P = 0,006$) (27).

Più recentemente, i tassi di eventi macro- e micro-vascolari registrati in pazienti affetti da diabete tipo 2 che avevano subito (2.580 casi) o non avevano subito (13.371 casi) un intervento bariatrico sono stati retrospettivamente analizzati utilizzando un database amministrativo (28). Gli outcomes principali dello studio erano l'evenienza di un primo qualsiasi evento macro-vascolare (infarto del miocardio, stroke, o morte per qualsiasi causa) o micro-vascolare (nuova diagnosi di cecità, trattamento laser o chirurgico per retinopatia, amputazione non per trauma, creazione di fistola artero-venosa permanente per emodialisi), valutati sia in combinazione che separatamente, ed inoltre l'evenienza di altri eventi vascolari (rivascolarizzazione carotidea, coronarica o periferica o nuova diagnosi di scompenso cardiaco o angina pectoris). L'aver avuto un intervento bariatrico era associato ad un minor rischio a 5 anni di avere un qualsiasi evento vascolare (outcome combinato) (rischio relativo aggiustato: 0,36, 95% CI: 0,27-0,47), di avere un evento macro-vascolare (rischio relativo aggiustato: 0,39, 95% CI: 0,29-0,51), di avere un evento micro-vascolare (rischio relativo aggiustato: 0,22, 95% CI: 0,09-0,49), o di avere un altro evento vascolare (rischio relativo aggiustato: 0,25, 95% CI: 0,19-0,32). Gli autori concludevano quindi che la chirurgia bariatrica era associata ad una riduzione del 65% degli eventi macro- e micro-vascolari maggiori nel paziente obeso con diabete tipo 2 (28).

Conclusione

Sulla base della nostra revisione della letteratura, possiamo quindi concludere che il calo ponderale significativo e duraturo ottenibile con le moderne procedure di chirurgia bariatrica è associato ad un miglioramento significativo e duraturo del

profilo di rischio cardiovascolare. Dati iniziali suggeriscono inoltre la possibilità di ottenere un miglioramento anche su markers strutturali e funzionali di malattia aterosclerotica. Tutto ciò si può traslare in una riduzione significativa nell'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari. La riduzione ottenibile, sia a livello di rischio che di eventi osservati, è maggiore in quei pazienti obesi che presentano un peggiore profilo di rischio cardiovascolare ed una più alta probabilità di eventi prima della chirurgia (pazienti con obesità viscerale e sindrome metabolica).

Glossario

BMI: Body Mass Index

FRS: Framingham Risk Score

HDL: High Density Lipoproteins

LAGB: Laparoscopic Adjustable Gastric Banding o bendaggio gastrico regolabile

PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster Heart Study

RYGB: Roux-en-Y Gastric Bypass o Bypass gastrico

SOS: Swedish Obese Subjects study

WHR: Waist-to-hip ratio

RIASSUNTO

La chirurgia bariatrica è attualmente il mezzo più efficace per l'induzione ed il mantenimento del calo ponderale nel paziente con obesità grave. In questo articolo, si riassumeranno in breve i risultati di letteratura riguardanti le relazioni tra obesità e malattia cardiovascolare e gli effetti che la chirurgia bariatrica può avere sul rischio cardiovascolare, sulla progressione della malattia aterosclerotica e sulla incidenza di nuovi eventi cardiovascolari. Il calo ponderale ottenibile con le moderne procedure di chirurgia bariatrica è associato ad un miglioramento significativo e duraturo del profilo di rischio cardiovascolare, ad un miglioramento di markers strutturali e funzionali di malattia aterosclerotica e ad una riduzione significativa nell'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari. La riduzione ottenibile, sia a livello di rischio che di eventi osservati, è maggiore in quei pazienti obesi che presentano un peggiore profilo di rischio cardiovascolare ed una più alta probabilità di eventi prima della chirurgia (pazienti con obesità viscerale e sindrome metabolica).

Parole chiave: *Obesità, rischio cardiovascolare, chirurgia bariatrica.*

Bibliografia

1. Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference draft Statement. *Obes Surg.* 1991; 1: 257-66.
2. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014; 24: 42-55.
3. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med.* 2007; 357: 741-52.
4. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg.* 2011; 253: 1-4.
5. Busetto L, Dixon J, De Luca M, Shikora S, Porries W, Angrisani L. Bariatric surgery in class I obesity: a Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg.* 2014; 24: 487-519.
6. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373: 1083-96.
7. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005; 366: 1640-9.
8. Heitmann BL, Lissner L. Hip Hip Hurray! Hip size inversely related to heart disease and total mortality. *Obes Rev.* 2011; 12: 478-81.
9. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, et al. Cardiovascular risk after bariatric surgery for obesity. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 930-7.
10. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al.

- Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatry surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683-93.
11. Stoopen-Margain E, Fajardo R, Espana N, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: results of our learning curve in 100 consecutive patients. *Obes Surg.* 2004; 14: 201-5.
 12. He M, Stubbs R. Gastric bypass surgery for severe obesity: what can be achieved? *N Z Med J.* 2004; 117: U1207.
 13. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, et al. Effect of weight loss on predicted cardiovascular risk: change in cardiac risk after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15: 772-84.
 14. Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3555-61.
 15. Busetto L, Sergi G, Enzi G, et al. Short-term effects of weight loss on the cardiovascular risk factors in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2004; 12: 1256-63.
 16. Busetto L, De Stefano F, Pigozzo S, et al. Long-term cardiovascular risk and coronary events in morbidly obese patients treated with laparoscopic gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10: 112-20.
 17. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart.* 2012; 98: 1763-77.
 18. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013; 273: 219-34.
 19. Torquati A, Wright K, Melvin W, Richards W. Effect of gastric bypass operation on Framingham and actual risk of cardiovascular events in class II to III obesity. *J Am Coll Surg.* 2007; 204: 776-83.
 20. Sturm W, Tschoner A, Engl J, et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2038-43.
 21. Tschoner A, Sturm W, Gelsinger C, et al. Long-term effects of weight loss after bariatric surgery on functional and structural markers of atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21: 1960-5.
 22. Habib P, Scocco JD, Terek M, Vanek V, Micolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1251-55.
 23. Saleh MH, Bertolami MC, Assef JE, et al. Improvement of atherosclerotic markers in non-diabetic patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012; 22: 1701-7.
 24. Sarmento PLFA, Plavnik FL, Zanella MT, Pinto PE, Miranda RB, Ajzen SA. Association of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in women pre- and post-bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009; 19: 339-44.
 25. Nerla R, Tarzia P, Sestito A, et al. Effect of bariatric surgery on peripheral flow mediated dilation and coronary microvascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22: 626-34.
 26. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 56-65.
 27. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357: 753-61.
 28. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, et al. Bariatric Surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg.* 2013; 216: 545-58.