

Estudi comparatiu de la insulinèmia entre pacients intervinguts de cirurgia bariàtrica i pacients intervinguts de liposucció

Juan Ballesta Alcaraz

Directors de la tesi

Prof. Dr. Daniel del Castillo Déjardin

Prof. Dr. Josep Maria Serra Renom

Reus, desembre 2006

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT
Departament de Medicina i Cirurgia
Unitat de Cirurgia

**ESTUDI COMPARATIU DE LA INSULINÈMIA
ENTRE PACIENTS INTERVINGUTS
DE CIRURGIA BARIÀTRICA
I PACIENTS INTERVINGUTS DE LIPOSUCCIÓ**

TESI DOCTORAL

Juan Ballesta Alcaraz

Reus 2006

El Prof. Dr. Daniel del Castillo Déjardin i el Prof. Dr. Josep Maria Serra Renom certifiquen que el present treball:

**ESTUDI COMPARATIU DE LA INSULINÈMIA
ENTRE PACIENTS INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA
I PACIENTS INTERVINGUTS DE LIPOSUCCIÓ**

ha estat durant tot el procés de realització sota la seva direcció, i autoritzen a Juan Ballesta Alcaraz la seva defensa com a Tesi Doctoral

Reus, 21 de desembre de 2006

Prof. Dr. Daniel del Castillo Déjardin

Prof. Dr. Josep Maria Serra Renom

Departament de Medicina i Cirurgia
Unitat de Cirurgia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat Rovira i Virgili
Reus

Departament de Medicina i Cirurgia
Servei de Cirurgia plàstica i estètica
Universitat Central de Barcelona
Hospital Clínic
Barcelona



*L'espai és infinit, el coneixement humà limitat,
quan l'espai sigui limitat, el coneixement humà serà infinit.*

J.B.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDI COMPARATIU DE LA INSULINÈMIA ENTRE PACIENTS INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA I PACIENTS INTERVINGUTS
DE LIPOSUCCIÓ.
Juan Ballesta Alcaraz
ISBN: 978-84-690-7779-5 / DL: T.1190-2007

*Als meus pares **Josep i Antonia**
i al meu germà **Pepe**, els meus gens*

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDI COMPARATIU DE LA INSULINÈMIA ENTRE PACIENTS INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA I PACIENTS INTERVINGUTS
DE LIPOSUCCIÓ.
Juan Ballesta Alcaraz
ISBN: 978-84-690-7779-5 / DL: T.1190-2007

Aurora

companya de viatge, transmissora dels nostres gens

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDI COMPARATIU DE LA INSULINÈMIA ENTRE PACIENTS INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA I PACIENTS INTERVINGUTS
DE LIPOSUCCIÓ.
Juan Ballesta Alcaraz
ISBN: 978-84-690-7779-5 / DL: T.1190-2007

A Marta i Joan
portadors dels nostres gens

AGRAÏMENTS

Al professor **Dr. Daniel del Castillo Déjardin**, Cap del Departament de Cirurgia de l'Hospital Universitari San Joan de Reus. El seu impuls tan vital ha estat decisiu per tal de dur a terme aquesta tesi. Com totes les persones importants sempre apareix en els moments oportuns. Li agraeixo infinitament la seva valentia per recolzar aquesta tesi i la meva persona.

Al professor **Dr. Josep Maria Serra Renom**, Professor de Cirurgia Plàstica i Reparadora de la Universitat Central de Barcelona. Professor, company, amic, sempre hi és quan se'l necessita. La meva gratitud és infinita tant en l'aspecte acadèmic com en el personal. Parla, projecta, escolta, accepta i és capaç de canviar. El respecto i l'admiro.

Al **Dr. Roberto Benedito Ramón**, Excap del Servei de Cirurgia Plàstica i Reparadora de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona. El meu veritable mestre. La seva capacitat de treball, la seva meticulositat, la seva constància, el seu rigor, la capacitat d'escoltar un malalt són referents en la meva persona. Gràcies a la seva adopció professional puc considerar-me com el seu fill adoptiu.

Al **Dr. Isidro Dargallo Raventós**, Excap del Servei de Cirurgia Plàstica de l'Hospital Clínic de Barcelona, per formar-me en l'especialitat, transmetent-me tots i cadascun dels seus valuosos secrets, no escrits en els llibres. Gràcies per tot i disculpes pel meu desmesurat afany per aprendre.

Al **Dr. Juan Martí Borrás**, Cap del Servei de Cirurgia Plàstica, Reparadora i Estètica de la Clínica Tres Torres de Barcelona. Amic dels seus amics. Per a mi és una sort gaudir de la seva amistat. El meu respecte per ell no té límits.

Al **Dr. Diego-Luis Carrillo Blanchar**, Excap de Servei de l'Aliança de Barcelona. Per ensenyar-me tot allò que no s'ha de fer. Gràcies.

Al **Dr. Antonio Brualla Planes**, Cap de Servei de Plataforma Làser de la Clínica Tres Torre de Barcelona. Si sóc cirurgià, en bona mesura, és gràcies a ell. Les seves converses et fan reflexionar tant professionalment com espiritualment. Espero no defraudar-lo.

Al **Dr. Eduardo Basilio Bonet**, Cap del Departament de Cirurgia de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor. Gràcies per confiar en mi i en la Cirurgia Plàstica Reparadora i donar-me l'oportunitat de ser feliç fent el que més m'agrada. És molt, tot el que m'ha ensenyat.

Al **Dr. Vicente Ros Cantó**, Director del Servei de Cirurgia Plàstica Reparadora i Estètica de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona. Treballador incansable, company sempre, amic de tota la vida. Són tants els anys que portem treballant plegats que la seva presència és com la meva ombra. Gràcies per tot.

Al **Dr. Carlos Liébana Pérez**, Metge adjunt del Servei de Cirurgia Plàstica Reparadora i Estètica de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona. Gràcies per la seva inestimable ajuda.

A la **Dra. Ana Torres Maczassek**, Metge adjunt del Servei de Cirurgia Plàstica Reparadora i Estètica de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona. Ha contribuït decisivament a donar-me l'impuls necessari per poder finalitzar aquesta tesi, el seu ànim, ajuda i comprensió han estat claus. Per tot això, gràcies.

A la **Dra. Núria Roca Rosellini**, Metge adjunt del Servei d'Obesitat Mòrbida de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona. Sense la seva col·laboració en l'aportació i recollida de dades no hagués estat possible res del que aquí s'exposa. El meu agraïment no té límits.

Al **Dr. Javier Foncillas Corvinos**, Cap del Servei de Cirurgia General i Unitat d'Obesitat Mòrbida de l'Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona. Seus

són tots els pacients intervinguts de cirurgia bariàtrica que han participat en aquest estudi. Gràcies pels grans resultats obtinguts amb la seva cirurgia

Al **Dr. Juan Sánchez Hernández**, Expert en obesitat com pocs n'hi ha. És un luxe el poder-me considerar amic seu, són moltes les coses que ens uneixen. Els seus consells magistrals han estat claus a l'hora de realitzar i enfocar aquesta tesi. Li demano disculpes pel temps que li he tret a ell i a la seva família.

Al **Dr. Juan Ibarra Muñoz**, Endocrinòleg de la Clínica Teknon de Barcelona. Amb les seves actualitzacions bibliogràfiques i els seus amplis coneixements ha contribuït a una posada al dia, cada dia, tots els dies. Gràcies.

Al **Dr. Antonio Ramírez Correa**, MIR de Medicina Interna de l'Hospital General de Salamanca, ha estat l'últim a arribar a la meva tesi, i des de molt lluny, però s'ha quedat en ella per mèrits propis.

A la Doctora **Fatima Sabench** i a la Srta. **Núria Miró** els hi agraeixo el haver-me conduït per els difícils camins de l'administració.

També a totes aquelles persones que d'una manera desinteressada han contribuït en la mesura justa per fer possible aquesta tesi: **Asun, Mercè, Blanca, Consol, Joan, Marta i Aurora.**

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	2
1.1. El teixit adipós humà	5
1.1.1. Funció	6
1.1.2. Desenvolupament	8
1.1.3. Desenvolupament de l'obesitat	9
1.1.4. Metabolisme	10
1.1.4.1. Activitat de les catecolamines	12
1.1.4.2. Activitat de la insulina	14
1.1.5. El paper del teixit adipós en el desenvolupament de les malalties	19
1.1.6. Diferències regionals en el metabolisme del teixit adipós subcutani	19
1.2. El greix subcutani	23
1.2.1. Diferències bioquímiques	24
1.2.2. Diferències metabòliques	25
1.2.3. Diferències histològiques	25
1.2.4. Embriologia	28
1.2.5. Anatomia	29
1.2.5.1. Anatomia descriptiva	30
1.2.5.1.a) Capa superficial	30
1.2.5.1.b) Fàscia superficial	31
1.2.5.1.c) Dipòsits de greix localitzat (DGL)	31
1.2.5.1.d) Vascularització	31
1.2.5.2. Anatomia topogràfica	32
1.2.5.2.a) DGL abdominal	32
1.2.5.2.b) DGL. Topografia general	33
1.2.5.2.c) DGL. Classificació	33

1.3.11.4.17. Moduladors dels receptors de l'hormona tiroide .	69
1.3.11.4.18. Moduladors (PGC-1)	69
1.3.11.4.19. Fàrmacs antiobesitat	70
1.1.3.11.4.20. Remeis herbacis i suplementos nutricionals	70
1.1.3.11.5. Estimulació del nervi vague	71
1.4. Insulina	72
1.4.1. Descobriment i caracterització	72
1.4.2. Record històric	73
1.4.3. Estructura i producció	77
1.4.4. Activitat a nivell metabòlic i cel·lular	79
1.4.5. Activitat reguladora de la glucosa sanguínia	80
1.4.6. Transducció de senyals	82
1.4.7. El cervell i la hipoglucèmia	83
1.4.8. Malalties i síndromes causades per l'alteració de la insulina .	84
1.4.9. Distribució dels receptors insulínics	84
1.4.9.1. El gen del receptor insulínic	85
1.4.9.2. El receptor insulínic	86
1.5. Tècniques quirúrgiques	89
1.5.1. Cirurgia bariàtrica	89
1.5.1.1. Objectius d'un programa bariàtric	92
1.5.1.2. Requisits previs a un tractament quirúrgic	94
1.5.1.3. Tècniques quirúrgiques actuals en la cirurgia de l'obesitat	96
1.5.1.4. Tècniques restrictives	97
1.5.1.5. Gastroplàstia vertical anellada (GVA)	98
1.5.1.6. Bandeleta gàstrica inflable i ajustable per via laparoscòpica (BGHA)	99
1.5.1.7. Tècniques derivatives	101
1.5.1.8. Tècniques malabsortives	102
1.5.1.9. Tècniques complexes	103
1.5.1.10. Futur del tractament antiobesitat	105
1.5.2. Liposucció	106

1.5.2.1. Record històric	106
1.5.2.2. Procediment quirúrgic	108
1.5.2.3. Documentació fotogràfica	108
1.5.2.4. Anestèsia i positura operatòria	109
1.5.2.5. Tècnica quirúrgica.....	110
1.5.2.6. Preparació del pacient	110
1.5.2.7. Marcatge del pacient	110
1.5.2.8. El test del pessic	112
1.5.2.9. Infiltració preoperatòria tumescent	113
1.5.2.10. Pèrdua de calor i recobriment del pacient	114
1.5.2.11. La incisió	115
1.5.2.12. Utilitatge	115
1.5.2.13. Ús de la cànula	117
1.5.2.14. Acte quirúrgic	118
1.5.2.15. Soscavat sense succió	120
1.5.2.16. Tècnica <i>criss-cross</i> (d'escombrada)	120
1.5.2.17. Profunditat dels túnels	121
1.5.2.18. Irrigació	122
1.5.2.19. Drenatge	123
1.5.2.20. Antibiòtics	123
1.5.2.21. Embenat	124
1.5.2.22. Contraindicacions	125
1.5.2.23. Complicacions	125
1.5.2.23.1. Complicacions immediates	125
1.5.2.23.2. Complicacions tardanes	126
1.5.2.24. Seguiment postoperatori	127
2. HIPÓTESI DE TRABALL	129
3. OBJECTIUS	131
3.1. Objectiu general	131
3.2. Objectiu principal	131
3.3. Objectiu secundari	131

4. MATERIAL I MÈTODES	133
4.1. Material	133
4.1.1. Grup 1 (CB)	133
4.1.2 Grup 2 (LP)	134
4.1.3. Descripció de la mostra	136
4.2. Mètodes	142
4.2.1. Principi d'anàlisi	142
4.2.2. Criteris quirúrgics del grup CB	143
4.2.3. Criteris quirúrgics del grup LP	143
4.2.4. Criteris d'exclusió	143
4.2.5. Procediment	144
4.2.6. Anàlisi estadística	144
4.2.7. Estudi estadístic	144
5. RESULTATS	147
6. DISCUSSIÓ	158
7. CONCLUSIONS	164
8. BIBLIOGRAFIA	167

ABREVIATUES

AGL	Àcids grassos lliures
AMPc	Monofosfat d'adenosina cíclic
ATP	Trifosfat d'adenosina
BGHA	Bandeleta gàstrica inflable ajustable
BOF	Bofu-Tsushosan
BPG	Bypass gàstric
CART	Cocaine Anfetamine Regulators Transcripts
CDC	Centres per al Control i la Prevenció de Malalties
CELO	Adenovirus aviari
CKK	Colecistocinina
CLA	Àcid linoleic conjugat
CNTF	Factor neurotròfic ciliar
CPAP	Pressió aèria contínua nasal
DGL	Dipòsits de greix localitzats
FAS	Sintetasa d'àcids grassos
FDA	Food and Drug Administration
GVA	Gastroplàstia vertical anellada
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat
HGH	Hormona del creixement humà
IFSO	Federació Mundial de Societats d'Obesitat
IMC	Índex de massa corporal
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat
LP	Liposucció
MCH	Hormona conversora de melanina
MC4R	Receptor de melanocortina 4
NCP	Neurocybernetic Prosthesis
NHANES	National Health and Nutrition Examination
NHLA	Institut Nacional de Pulmó, Cor i Sang
NIH	Instituts Nacionals de Salut

NPY	Neuropèptid Y
OEA	Oleiletanolamida
OM	Obesitat mòrbida.
OX1	Orexina 1
OX2	Orexina 2
PC1	Gen prohormona convertasa
PGc1	Moduladors
POMC	Propiomelanocortina
PPAR	Proliferadors de peroxisomes
RM	Ressonància magnètica
RYGB	Bypass gàstric en Y de Roux
SAS	Síndrome d'apnea del son
SOM	Superobesitat mòrbida
TC	Tomografia computada
UCP	Proteïnes desacobladores
VLDL	Lipoproteïnes de molt baixa densitat

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

L'obesitat, en general, és una malaltia que té una entitat pròpia que ha estat considerada per l'OMS com l'epidèmia del segle XXI. Independentment del cost sanitari que produeix, la influència de l'obesitat com a entitat pròpia es manifesta sobre la qualitat de vida i també sobre la pròpia quantitat. Els obesos viuen menys que les persones de la seva mateixa edat amb normopès, a causa de totes les implicacions orgàniques que produeixen (augment del risc cardiovascular, síndrome metabòlica, síndrome d'apnea obstructiva del son, etc.). La qualitat de vida es troba alterada no només pels problemes a l'àmbit psíquic i sociocultural, sinó també per les repercussions orgàniques a llarg termini.

La dificultat d'un aclariment eficaç de la glucosa plasmàtica és una característica freqüent en l'obesitat, la qual s'associa a l'hiperinsulinisme basal, a un augment dels perfils d'insulina en 24 hores i a una resposta exagerada de la insulina a estímuls com la sobrecàrrega oral de la glucosa, l'arginina, el glucagó, la tolbutamida, etc. A aquesta dificultat de la insulina per exercir la seva acció biològica sobre el metabolisme dels carbohidrats s'ha denominat resistència insulínica. Els hepatòcits, les fibres musculars vermelles i els adipòcits són les cèl·lules sobre les quals la insulina exerceix el seu efecte fonamental en l'homeòstasi de la glucosa.

El mecanisme exacte de la insensibilitat a la insulina en els adipòcits hipertròfics no està totalment dilucidat, però podria ser conseqüència del fet que l'augment de volum de la cèl·lula grassa produís una reducció en la concentració de receptors insulínics de superfície. Tant la hiperinsulinèmia de dejuni com la resposta insulínica a l'administració de glucosa es relacionen estretament amb el grau d'obesitat, i ambdues tornen a la normalitat quan s'aconsegueix la reducció ponderal.

Així, el dipòsit predominant de greix a l'abdomen (obesitat androide o obesitat central) és un factor significativament determinant d'hipertensió arterial i anomalies metabòliques, com hiperglucèmia, hiperinsulinisme i hiperlipidèmies.

La reducció ponderal d'un individu obès comporta la millora de la insulinèmia, tant en dejú com després d'una sobrecàrrega oral amb glucosa, la normalització dels triglicèrids i lipoproteïnes i la millora o desaparició de l'hipertensió arterial.

L'obesitat com a factor de risc exigeix una actitud terapèutica correctora i, en determinats casos, cal intentar dur a terme la pèrdua ponderal de manera intensa i ràpida. Sobretot perquè l'obesitat és una malaltia amb símptomes molt heterogenis. No hi ha una única manera de tractar les persones obeses. Com l'obesitat és una malaltia crònica, el seu tractament requereix una terapèutica a llarg termini.

Les possibilitats dels tractaments per a l'obesitat apunten als següents objectius: reducció del teixit adipós; disminució de la ingesta alimentària; augment de la pèrdua de nutrients a través de les femtes, inhibició de l'absorció intestinal; increment de la taxa metabòlica basal, augment de la termogènesi induïda per la dieta; augment de la termogènesi induïda per l'activitat física; augment d'altres estímuls termogènics (ansietat i exposició al fred).

Per aconseguir aquests objectius, i a manera de síntesi, disposem actualment de dos tipus de tractaments. El grup majoritari de tractaments està representat pels tractaments mèdic; el grup de tractaments quirúrgics està representat únicament i exclusivament pel conjunt de les diferents tècniques englobades dins la cirurgia bariàtrica (CB).

Si l'individu obès no té un grau d'obesitat prou important per ser inclòs dins d'un programa de cirurgia bariàtrica o té una sèrie de contraindicacions que la

desaconsellen, la possibilitat terapèutica d'aquest pacient es limita exclusivament als tractaments mèdics.

No obstant això, la reducció ponderal en un individu obès sempre comporta la millora de la insulinèmia. Pot proporcionar els mateixos resultats la liposucció? Pot ser inclosa o catalogar-se com a part de l'arsenal terapèutic del tractament de la diabetis? Quin paper tindrà la liposucció en relació amb la insulinèmia, el pes i l'índex de massa corporal (IMC)?

1.1. El teixit adipós humà

El teixit adipós es considerava en un principi una reserva inactiva de greix que aïllava el cos i procedia de les cèl·lules no especialitzades del teixit conjuntiu. Ara sabem que una determinada quantitat de teixit adipós és fonamental per a la vida animal i la humana, i que el greix dels adipòcits és la principal reserva d'energia de l'organisme. També és ara palès que el teixit adipós és un òrgan metabòlic molt actiu, que desenvolupa un paper fisiopatològic important en diverses malalties. Recentment, s'ha centrat molta atenció en la regulació del desenvolupament i en les funcions metabòliques dels adipòcits humans.

En un nou-nat, el teixit adipós marró té gran importància per a la termogènesi, però gairebé no es coneix la importància que té aquest teixit en les etapes posteriors de la vida (Figura 1).



Figura 1: Imatge de microscòpia electrònica d'adipòcits.

1.1.1. Funció

La principal funció de les cèl·lules grasses és alliberar o emmagatzemar els àcids grassos lliures (AGL) en funció de les necessitats energètiques i la situació nutricional del cos. Els AGL són la forma més concentrada d'energia coneguda a la natura. S'emmagatzemen en els adipòcits en forma de triacilglicèrids. Els AGL s'alliberen mitjançant la hidròlisi (lipòlisi) dels triacilglicèrids i s'emmagatzemen mitjançant la síntesi i conversió a triacilglicèrids (esterificació).

Durant la lipòlisi, els triacilglicèrids es fragmenten fins a formar els productes terminals glicerol i AGL, que s'alliberen en el reg sanguini. Aquí, els AGL s'uneixen a l'albumina i són transportats als teixits perifèrics per a l'oxidació o bé al fetge per a la síntesi de lipoproteïnes riques en triacilglicèrids (Figura 2). Pel que fa a l'emmagatzematge d'AGL en els adipòcits, hi ha tres modalitats importants en els éssers humans. En primer lloc, alguns AGL procedents de la lipòlisi poden ser reutilitzats per sintetitzar nous triacilglicèrids (reesterificació d'AGL). En segon lloc, els AGL poden absorbir-se en el reg sanguini i esterificar-se i convertir-se directament en triacilglicèrids. En tercer lloc, els triacilglicèrids circulants poden ser una font d'AGL. Els triacilglicèrids sanguinis es fragmenten per formar AGL i glicerols mitjançant la intervenció de l'enzim lipoproteïnalipasa, ubicat a la paret endotelial dels vasos sanguinis del teixit adipós. Els AGL procedents dels triacilglicèrids sanguinis entren en les cèl·lules grasses i s'empren per a l'esterificació a triacilglicèrids. En el procés d'esterificació, tres molècules d'AGL s'acoblen a una molècula d' α -glicerol fosfat, i es forma una molècula de triacilglicèrid. L' α -glicerol fosfat es forma mitjançant el metabolisme de la glucosa. La glucosa entra en la cèl·lula grassa des de la sang, emprant un sistema específic de transport, i després se segueix metabolitzant.

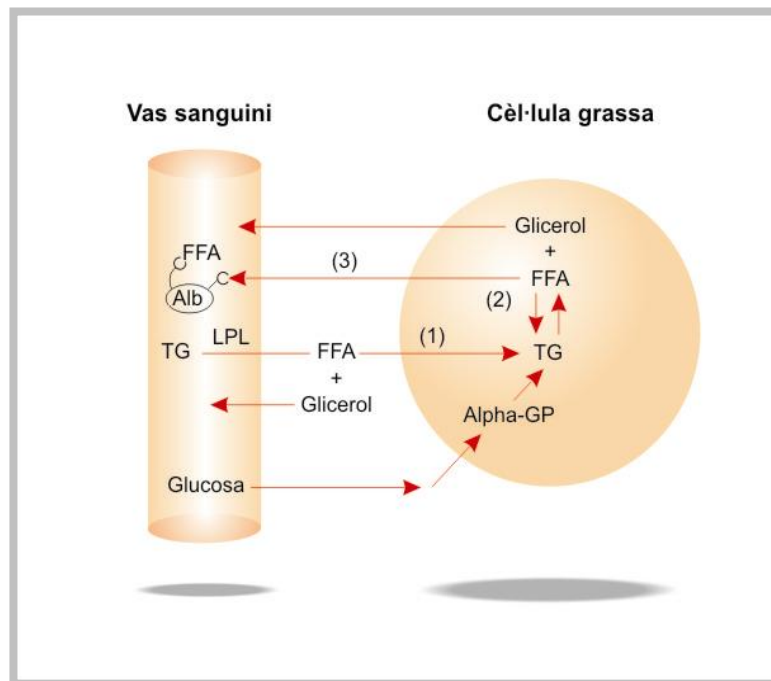


Figura 2: Metabolisme del teixit adipós humà. TG: triacilglicèrids. AGL: Àcids grassos lliures. Alb: Albúmina. α -GP: α -glicerol fosfat. LPL: lipoproteïnalipasa. (1) Els àcids grassos lliures formats a partir de la hidròlisi dels TG sanguinis són absorbits per les cèl·lules grasses i emprats per a sintetitzar TG. (2) Alguns dels àcids grassos lliures formats per la fragmentació de TG en les cèl·lules grasses són reutilitzats pels adipòcits per formar nous TG (reesterificació). (3) La resta d'àcids grassos lliures formats per la fragmentació de TG en els adipòcits s'alliberen de les cèl·lules i van al reg sanguini.

La regeneració dels AGL en els adipòcits –emmagatzemats mitjançant esterificació i alliberats mitjançant lipòlisi– és de 100 a 150 g cada vint-i-quatre hores en el greix corporal total d'un adult de pes normal¹. Quan augmenta la demanda d'AGL a la perifèria, com s'esdevé si es practica exercici durant molt de temps o durant la inanició, la taxa de recanvi dels AGL de l'organisme pot duplicar-se.

1.1.2. Desenvolupament

En el fetus humà, el teixit adipós blanc es desenvolupa al voltant de les arrels capil·lars de les artèries, per sota de la derma. Això s'esdevé en el tercer mes d'embaràs. Ben aviat, les cèl·lules del teixit adipós comencen a nodrir els triacil·licèrids². Les cèl·lules grasses s'originen en els adipoblasts, que no es distingeixen d'altres cèl·lules del teixit conjuntiu perivascular, però es diferencien formant precursors d'adipòcits (preadipòcits). Els preadipòcits acumulen triacil·licèrids per esdevenir cèl·lules grasses madures³.

El creixement del teixit adipós es realitza en els humans per fases⁴, tal i com mostra la Figura 3. La massa del teixit adipós s'estén a mesura que l'ésser humà creix, a causa de la combinació de l'augment del nombre d'adipòcits i de l'increment de la seva grandària. Durant els primers anys de la infància augmenta molt la replicació de cèl·lules grasses. El ritme en què es formen noves cèl·lules grasses es redueix progressivament durant la pubertat i l'adolescència. Després, ja no es formen noves cèl·lules grasses i el nombre d'adipòcits és idèntic durant tota l'edat adulta en ambdós sexes. Encara que el nombre total de cèl·lules grasses pot estar determinat genèticament, també pot ser modificat per factors ambientals, com els canvis nutricionals durant la fase replicativa del creixement del teixit adipós. S'ha demostrat que la part més sensible d'aquest període se situa entre el primer any i els onze anys d'edat⁵. Malgrat això, comencen a aparèixer dades que mostren que el creixement del teixit adipós humà i la replicació dels adipòcits poden produir-se també en l'edat adulta^{6, 7}.

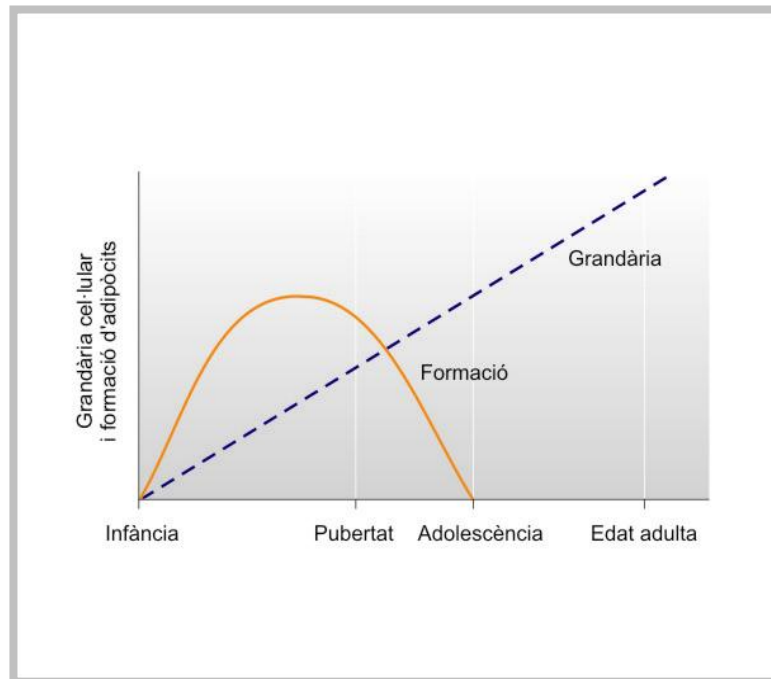


Figura 3: Desenvolupament del teixit adipós. Al llarg de la vida augmenta de forma gradual la grandària de cèl·lules grasses. L'increment del nombre de cèl·lules grasses és més accentuat en la infància. Aquest augment es redueix progressivament des de la pubertat fins a l'adolescència. Durant l'etapa adulta, el nombre de cèl·lules grasses no canvia.

1.1.3. Desenvolupament de l'obesitat

L'obesitat, des del punt de vista histològic, es pot classificar segons l'augment de la quantitat d'adipòcits o de la seva grandària. En la seva forma menys freqüent (obesitat hiperplàstica) acostuma a produir-se un increment de la quantitat de cèl·lules grasses. Aquest tipus d'obesitat s'inicia normalment a la infància. L'altra forma, molt més freqüent, s'inicia a l'edat adulta i es caracteritza habitualment per un augment de la grandària de les cèl·lules grasses (obesitat hipertròfica). La classificació mitjançant aquestes dues formes d'obesitat no és absoluta. Les dades obtingudes en la darrera dècada⁸ han dut a les següents conclusions: durant el desenvolupament inicial de l'obesitat, el greix corporal s'acumula per l'augment de la grandària de les

cèl·lules grasses, sense observar-se cap canvi pel que fa al nombre. No obstant això, hi ha un llindar superior que limita la grandària màxima de les cèl·lules grasses, assolit el qual el greix atura el seu creixement hipertròfic. S'assoleix aquest llindar quan la grandària de les cèl·lules grasses és de dues a cinc vegades més gran que la grandària normal. Aquesta situació es dona en individus molt obesos (amb un pes corporal superior a un 150% de la mitjana) en els quals tots els adipòcits es troben al llindar hipertròfic; s'incorporen més cèl·lules grasses del grup dels preadipòcits i es produeix un augment del nombre de cèl·lules grasses (creixement hiperplàstic). Des del punt de vista clínic, és important distingir entre les dues formes cel·lulars de l'obesitat, atès que l'obesitat hiperplàstica és més resistent al tractament conservador (dieta, exercici) que la hipertròfica⁹ (Taula 1).

Ignorem quins són els factors que controlen el valor fix (*setpoint*) definitiu de l'acumulació de greix corporal en un individu concret; tot i això, cal dir que els resultats experimentals obtinguts sobre l'obesitat⁸ en un grup de presos sans indiquen que aquest valor fix no existeix. Es va estimular els presos a incrementar la seva ingesta durant mig any. Finalitzat aquest període, el pes corporal havia augmentat en tots els voluntaris entre un 20 i un 25%, i en aquest moment es van sotmetre a estudis metabòlics. Quan finalitzà l'estudi, gairebé tots els participants van tornar al pes corporal que tenien quan l'havien començat.

1.1.4. Metabolisme

En el teixit adipós humà, tots els episodis metabòlics que controlen els dipòsits d'adipòcits i la mobilització de lípids (lipòlisi, esterificació, activitat de la lipoproteïnalipasa, transport de glucosa i metabolisme) tenen activitat espontània (basal); és a dir, el metabolisme no rep influència hormonal. Pel que fa al control hormonal, els éssers humans es diferencien de tota la resta d'espècies. Només les catecolamines i la insulina exerceixen un efecte agut i pronunciat en el metabolisme dels adipòcits humans, mentre que en les cèl·lules grasses dels animals existeixen d'altres hormones amb un paper

important. Els efectes de la insulines i les catecolamines en les cèl·lules grasses humanes es resumeixen a la Taula 2.

Taula 1: Formes diverses d'obesitat humana.

Tipus d'obesitat	Trastorn	Morfologia	Característiques clíniques
Cel·lularitat adiposa	Obesitat hiperplàstica	Augment del nombre de cèl·lules grasses Grandària normal de les cèl·lules grasses	Comença a la infància; resposta negativa al tractament conservador.
	Obesitat hipertròfica	Quantitat normal de cèl·lules grasses. Augment de la grandària de les cèl·lules grasses.	Comença a l'edat adulta; pot respondre al tractament conservador.
Distribució grassa	Obesitat androide	Acumulació de greix a la part superior del cos.	Més freqüent en l'home; amb un risc alt de complicacions cardiovasculars, arterioscleròtiques i metabòliques.
	Obesitat ginecoide	Acumulació de greix a la part inferior del cos.	Més freqüent en la dona; amb un risc baix de complicacions secundàries.

Taula 2: Efectes de les catecolamines i la insulina en les cèl·lules grasses humanes.

Hormona	Efecte	Lipòlisi	Transport i metabolisme de glucosa	Síntesi de triacilglicèrids	Lipoproteïna-lipasa	Fosfo-diesterasa
Catecolamina	Efecte β	Estimulació	Estimulació	Estimulació	Inhibició	Estimulació
Catecolamina	Efecte α	Inhibició	?	?	?	?
Insulina	Efecte α	Inhibició	Estimulació	?	Estimulació	Estimulació

El metabolisme adipós acostuma a estudiar-se *in vitro* emprant cèl·lules grasses aïllades o segments de teixit adipós que s'incubren a *buffers* fisiològics. Darrerament, s'han desenvolupat microtècniques per estudiar específicament la lipòlisi¹¹, el transport de glucosa¹² i la unió dels receptors d'insulina¹³ o catecolamines^{14, 15} en les cèl·lules grasses humanes. Cadascun d'aquests mètodes requereix únicament fraccions de gram de teixit gras per realitzar estudis exhaustius. Per tant, és possible estudiar aspectes diversos del metabolisme de les cèl·lules grasses humanes amb petites mostres de teixit adipós que poden obtenir-se fàcilment mitjançant una biòpsia subcutània amb anestèsia local.

1.1.4.1. Activitat de les catecolamines

Es coneixen bé els mecanismes de regulació de la lipòlisi per part de les catecolamines en les cèl·lules grasses humanes¹⁶, que s'il·lustren a la Figura 4. Les catecolamines poden estimular o inhibir la lipòlisi a les cèl·lules grasses humanes. En primer lloc, les hormones poden ajuntar-se amb dos receptors diferents de superfície cel·lular: receptors β -1 i β -2. Ambdós receptors s'acoblen a l'enzim adenil ciclase mitjançant mecanismes en què intervé una proteïna reguladora associada a la membrana cel·lular, la proteïna N. L'adenil ciclase és estimulada pels receptors β -1 i inhibida pels receptors β -2. L'enzim

estimula la conversió de trifostat d'adenosina (ATP) en monofosfat d'adenosina cíclic (AMPc), i aquest últim nucleòtid estimula una lipasa sensible a hormones, que regula la fragmentació dels triacilglicèrids en AGL i glicerol. L'efecte lipolític de les catecolamines mediatitzat pels β -1 predomina en circumstàncies normals. La velocitat de la lipòlisi es controla mitjançant la concentració d'AMPc en el teixit adipós humà¹⁷. Aquesta concentració no està regulada només per la producció mitjançant adenil ciclase i els receptors adrenèrgics, sinó també per un enzim intracel·lular, la fosfodiesterasa, que és important per convertir l'AMPc en el metabòlit inactiu 5'AMP. La fosfodiesterasa també pot ser regulada per les catecolamines, que estimulen l'activitat enzimàtica de manera que es fragmenta més AMPc en el greix humà¹⁸.

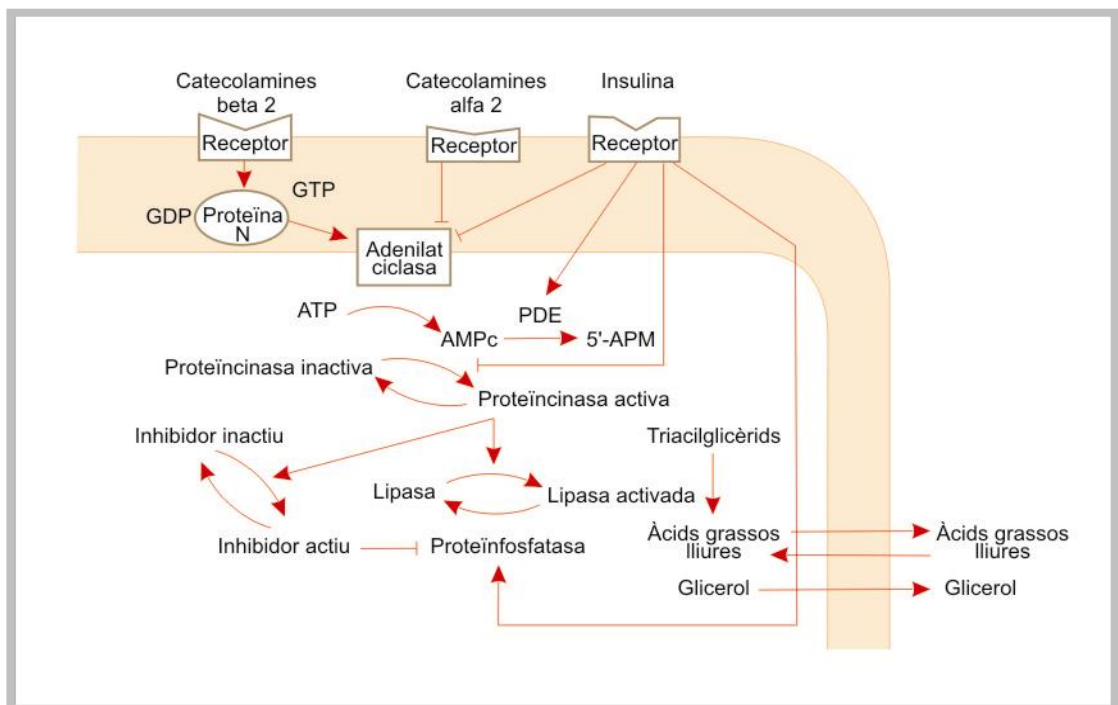


Figura 4: Regulació hormonal de la lipòlisi en les cèl·lules grasses humanes. PDE: fosfodiesterasa; →: estimulació; ⊥: inhibició.

En diverses situacions clíniques habituals, la concentració circulant d'AGL és alterada, suposadament, pels canvis en la lipòlisi del teixit adipós¹⁰. Aquesta alteració pot donar-se en l'obesitat, la diabetis, el dejuni i l'hipertiroïdisme, en els quals es produeix un augment de l'índex de lipòlisi i un increment de les concentracions d'AGL circulants. En el cas de l'hipotiroïdisme es dona el fenomen contrari. L'alteració de la lipòlisi en aquests trastorns pot ser causada, almenys parcialment, pels canvis en la funció de les catecolamines. S'ha descrit un augment de l'efecte lipolític de les catecolamines en l'obesitat¹⁹, la inanició²⁰, la diabetis²¹ i l'hipertiroïdisme²², que pot explicar-se per l'augment de l'efecte beta-adrenèrgic^{19, 22, 23} i un descens de l'activitat de la fosfodiesterasa²⁴ en aquestes circumstàncies. En l'hipotiroïdisme es redueix l'efecte lipolític de les catecolamines a causa de l'augment de l'activitat alfa-adrenèrgica, d'un increment de l'activitat de la fosfodiesterasa en el teixit adipós humà^{24, 25}, o a ambdues coses alhora.

Les catecolamines també poden estimular la captació de glucosa i la síntesi de lípids, i inhibir l'activitat de la lipoproteïnalipasa en el greix humà (Taula 2). Encara no és clar com es regulen exactament aquests efectes en circumstàncies normals o patològiques.

1.1.4.2. - Activitat de la insulina

El primer pas de l'activitat de la insulina és la seva unió amb receptors específics a la superfície de les cèl·lules grasses²⁶. Tot seguit s'activen bioefectes intracel·lulars específics. Exemples d'aquests efectes són la inhibició de la lipòlisi, l'estimulació del transport de glucosa i l'estimulació de la lipoproteïnalipasa. Es desconeix com es transforma el senyal des del receptor d'insulina fins al procés metabòlic intracel·lular (activitat postreceptora de la insulina). Tanmateix, hi ha tres mecanismes possibles que han rebut la màxima atenció (Figura 5). En un d'ells, la unió a receptors d'insulina genera algun tipus de segon missatger intracel·lular, potser un pèptid petit de fosfolípid²⁷. El segon model es basa en l'observació del fet que el complex hormonoreceptor és absorbit per la cèl·lula (interiorització), i els

bioefectes de la insulina es produeixen després de l'alliberament des del receptor d'insulina lliure o d'algun producte de degradació biològic de la insulina²⁸. El tercer model es basa en l'observació recent de diversos laboratoris del fet que els receptors d'insulina tenen activitat de tipus proteïncinasa²⁹.

Quan el receptor està ocupat per la insulina, s'activa aquesta cinasa, fet que provoca la fosforilació del receptor de la insulina. Aquest últim activa d'altres reaccions de fosforilació, com la fosforilació/desfosforilació dels diversos enzims que controlen la bioactivitat de la insulina.

Respecte a l'efecte antilipolític de la insulina, s'han presentat dades que demostren que l'hormona inhibeix l'adenil ciclasa, estimula la fosfodiesterasa i inhibeix la lipasa sensible a hormones²⁶. Tots aquests efectes insulínics s'associen a la inhibició de la lipòlisi.

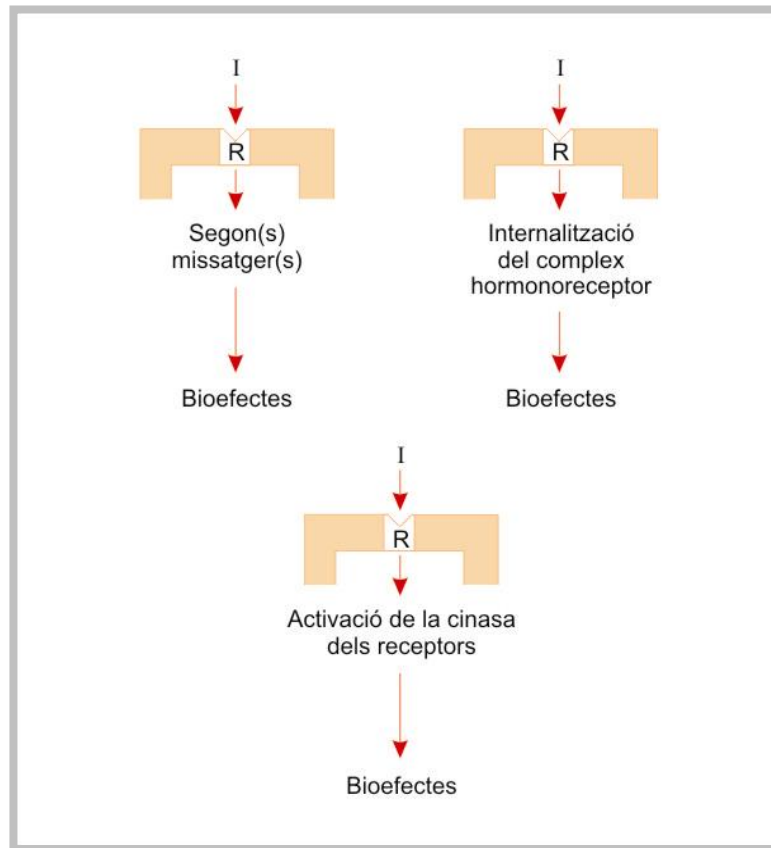


Figura 5: Tres models actuals d'activitat de la insulina a les cèl·lules grasses. I: insulina; R: receptor d'insulina.

El model que explica com estimula la insulina el transport de glucosa a les cèl·lules grasses és més uniforme. La glucosa es transporta activament pels sistemes de transport de glucosa que segueixen un cicle entre l'interior dels adipòcits i la membrana cel·lular^{30, 31}. En condicions basals, la majoria dels transportadors s'ubiquen dins de la cèl·lula, i una petita quantitat de glucosa pot travessar la membrana cel·lular. Quan els receptors d'insulina de les cèl·lules grasses es troben ocupats per la insulina, s'afegeixen ràpidament transportadors des del grup intracel·lular fins a la membrana cel·lular, i poden transportar-se grans quantitats de glucosa des de l'exterior de la cèl·lula fins al seu interior (Figura 6).

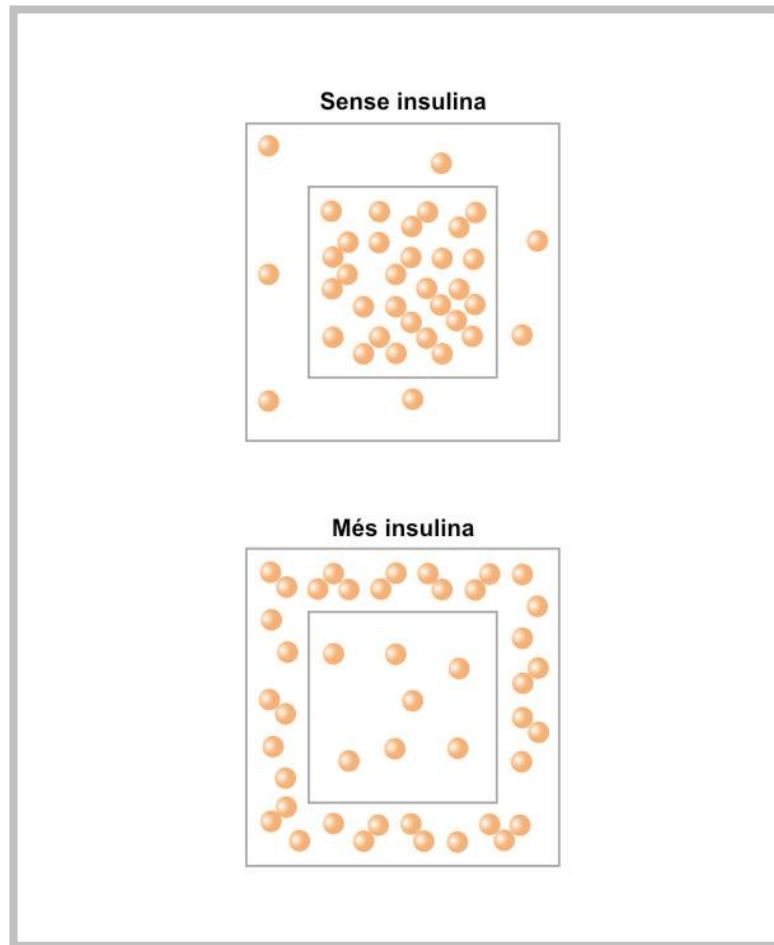


Figura 6: Mecanisme subjacent a l'estimulació del transport de glucosa per part de la insulina a les cèl·lules grasses.

La glucosa es transporta a través de la membrana cel·lular mitjançant transportadors específics. Bàsicament, els transportadors es troben dins de la cèl·lula en repòs (estat basal). Quan hi ha insulina, s'afegeixen transportadors des del grup intracel·lular cap a la membrana cel·lular.

Se sap del cert que l'activitat perifèrica de la insulina es deteriora en diverses situacions clíniques, entre les quals les més habituals són l'obesitat i la diabetis d'inici a la maduresa (diabetis no insulíndependent o diabetis tipus II). Aquestes patologies s'associen amb la resistència a la insulina, és a dir, es

redueix la capacitat de l'hormona per actuar en el metabolisme de teixits diana (greix, fetge, múscul). Es creu³² que aquesta resistència es produeix a causa de la combinació entre el descens de la capacitat de la insulina per unir-se al seu receptor (defecte del receptor) i la reducció dels senyals dels receptors insulínics pels esdeveniments metabòlics que es produeixen a l'interior de la cèl·lula (defecte postreceptor). Primer apareix el defecte del receptor. S'associa amb un lleu resistència a la insulina que provoca la intolerància a la glucosa en l'obesitat i un lleuger increment de les concentracions sanguínies de glucosa en la diabetis.

El defecte postreceptor apareix posteriorment i, en combinació amb el defecte ja existent del receptor, augmenta la resistència a la insulina de tal manera que es deteriora encara més l'homeòstasi de la glucosa. Aquest darrer fet pot convertir l'obesitat en una diabetis manifesta i la diabetis lleu en una forma hiperglucèmica més greu. Tanmateix, aquestes patologies es basen, principalment, en estudis de l'efecte hipoglucèmic de la insulina i en la determinació dels receptors insulínics que s'uneixen a les cèl·lules sanguínies, que no són cèl·lules diana per a la insulina. Alguns estudis recents han fet palès que l'activitat de la insulina en les cèl·lules grasses humanes en l'obesitat i la diabetis no concorda amb el model actual de resistència a la insulina. La unió amb els receptors insulínics sembla normal en les cèl·lules grasses en l'obesitat³³ i en la diabetis³⁴. En ambdues malalties, l'activitat de la insulina en el transport de glucosa^{35, 36} i en el metabolisme de la glucosa^{34, 37} es mitiguen, mentre que l'efecte antipolític de l'hormona és normal o fins i tot s'estimula^{34, 38}. Aquestes troballes s'expliquen millor dient que en els adipòcits d'individus diabètics o obesos, els receptors d'insulina són normals i que la resistència a la insulina es produeix únicament a causa de defectes postreceptor, que només afecten el futur de la glucosa, mentre que les vies postreceptores de l'efecte antipolític són normals o fins i tot s'estimulen. No obstant això, s'han descrit recentment canvis en l'activitat de la insulina a les cèl·lules grasses humanes a causa d'una combinació de receptor i postreceptor. Fa poc que s'han aclarit els canvis causats per la combinació de defectes en situacions com l'envelliment, el dejuni, l'hipertiroïdisme i l'hipotiroïdisme^{37, 39, 40}.

1.1.5. El paper del teixit adipós en el desenvolupament de malalties

D'acord amb el que hem exposat anteriorment sobre l'activitat hormonal, és evident que el metabolisme lípid en el teixit adipós s'altera en diverses situacions clíniques. En la major part de casos, com en l'obesitat i la diabetis *mellitus*, es produeix una lipòlisi accelerada tant en repòs com després de l'estimulació hormonal, fet que provoca l'increment crònic dels AGL circulants. Les concentracions elevades d'AGL poden ser perjudicials per a l'organisme, per exemple poden ser tòxiques per al cor⁴¹. A més a més, els AGL rivalitzen amb la glucosa com a substrat energètic del teixit muscular. És possible que el cor prefereixi la captació de lípids en comptes de carbohidrats sempre que hi hagi un excés d'AGL, de tal manera que es desenvolupa una intolerància a la glucosa⁴². Finalment, els AGL són un substrat per a la síntesi en el fetge de lipoproteïnes riques en triacilglicèrids. L'increment de les concentracions d'AGL pot estimular la producció d'aquestes lipoproteïnes i pot provocar hipertriacilgliceridèmia⁴³. Així mateix, la hipertriacilgliceridèmia pot causar arteriosclerosi.

S'ha postulat que el teixit adipós intervé directament en el desenvolupament de l'hipertriacilgliceridèmia perquè s'ha observat que la capacitat de les cèl·lules grasses d'assimilar AGL procedents de la sang disminueix en pacients hipertriacilgliceridèmics⁴⁴. Recentment s'ha demostrat que la hipertriacilgliceridèmia pot ser ocasionada per un defecte de la capacitat de sintetitzar triacilglicèrids de les cèl·lules grasses⁴⁵.

1.1.6. Diferències regionals en el metabolisme del teixit adipós subcutani

Es té un coneixement cert del fet que el sexe influeix en la distribució del greix corporal⁴⁶. En la dona, el greix subcutani es localitza principalment en la meitat inferior del cos (cuixes, regió femoral, natges i zona hipogàstrica). En l'home, la major part del greix subcutani es localitza a la meitat superior, sobretot a la paret abdominal. Aquesta diferència entre sexes s'accentua amb

l'obesitat. S'ha descrit una forma masculina d'obesitat (androide) i una forma femenina (ginecoide) (Figura 7 i Taula 1). Aquesta classificació de l'obesitat té una importància clínica considerable, atès que l'acumulació androide de greix s'associa a un augment de la incidència d'aterosclerosi, diabetis *mellitus* i malalties cardiovasculars. Per altra banda, la forma ginecoide té un menor risc de complicacions secundàries de l'obesitat⁴⁷. En pacients amb síndrome de Cushing clàssic, el greix s'acumula en el tronc i es perd de les extremitats. A més a més, en les dones, sovint, es produeix que el greix al voltant del maluc és més resistent al fet d'aprimar-se que el d'altres zones⁴⁸. Aquests exemples indiquen que pot haver-hi variacions consistents en el patró del greix subcutani regional.

S'han recopilat moltes dades que indiquen que hi ha diferències regionals en el metabolisme dels adipòcits i que poden provocar variacions locals als dipòsits de greix i resistència a l'aprimament en determinades regions grasses subcutànies. Aquestes variacions regionals en el metabolisme de les cèl·lules grasses subcutànies s'han revisat a fons recentment⁴⁹. En la major part d'estudis, el greix abdominal subcutani s'ha comparat amb el greix femoral en les dones obeses (Taula 3). Els resultats d'aquests estudis es resumeixen dient que les cèl·lules grasses són més grans en la regió femoral que en l'abdominal.

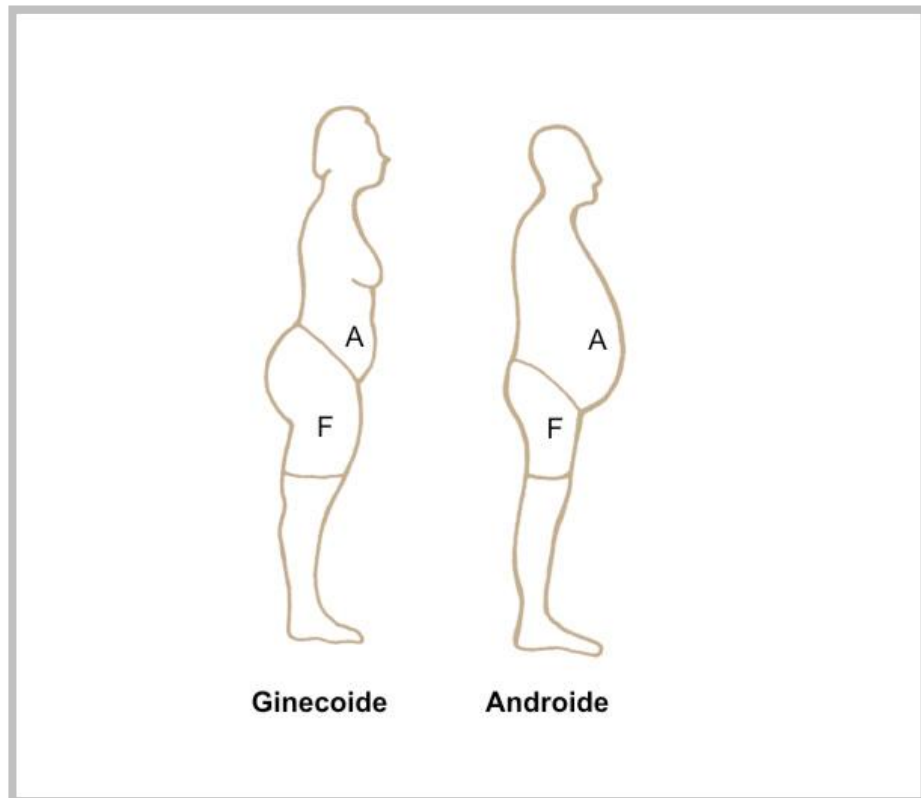


Figura 7: Distribució diferent del greix subcutani. En l'obesitat androide, més freqüent en els homes, l'adipositat es localitza a l'àrea abdominal. En la ginecoide, més freqüent en el sexe femení, l'excés de greix se situa a la zona hipogàstrica, a les natges o a l'àrea femoral superior.

Taula 3: Variacions regionals en el metabolisme del teixit adipós subcutani .

	Zona abdominal (A)	Variació	Zona femoral (F)
Grandària de les cèl·lules grasses	A	<	F
Lipòlisi	A	>	F
Síntesi de triacilglicèrids	A	<	F
Activitat de les catecolamines	A	>	F
Activitat de la insulina	A	<	F
Efecte del dejuni	Descens de la grandària de les cèl·lules grasses. Augment important de la lipòlisi i descens important de la síntesi de triacilglicèrids		Sense canvis Canvis menys importants

Durant una setmana d'inanició es redueix la grandària de les cèl·lules grasses a la zona abdominal, però no a la femoral. Si es menja, la fragmentació de triacilglicèrids és més accentuada en el greix abdominal que en el femoral, mentre que s'esdevé el contrari en la síntesi de triacilglicèrids. Durant la inanició augmenta el ritme de fragmentació de triacilglicèrids i disminueix la seva síntesi a totes les regions grasses. No obstant això, els efectes de la inanició són més pronunciats al greix abdominal que al femoral. Quan s'ha menjat, l'activitat de les catecolamines s'accentua a la zona abdominal, mentre que l'efecte de la insulina és molt significatiu a la regió femoral. Aquests canvis regionals s'accentuen encara més durant la inanició. En conjunt, aquestes variacions regionals en el metabolisme ajuden a explicar en bona mesura la distribució habitual del greix corporal a l'obesitat ginecoide i també poden explicar per què a les dones els resulta gairebé impossible aprimar-se a la regió adiposa femoral (cuixes).

1.2. El greix subcutani

Des dels punts de vista bioquímic, metabòlic, histològic, embriològic i anatòmic existeixen dos tipus ben diferenciats de greix subcutani.

Els anatomistes sempre han tractat el greix "amb lleugeresa", mentre que d'altres teixits s'han analitzat sempre amb més "respecte". Com que es considera pràcticament un "material d'envàs", mai s'ha estudiat suficientment. En conseqüència, els cirurgians han tingut sempre una noció bastant vaga del greix i han cregut que es tractava més aviat d'un destorb⁵⁰, sobretot si era molt abundant. Per tant, el greix subcutani es considerava un ens consistent.

Diferents estudis químics, biològics, histològics i anatomopatològics demostren que hi ha dos tipus molt diferenciats de greix: (a) el greix metabòlicament actiu, que s'adquireix i es perd amb facilitat; i (b) el greix genètic de reserva, bàsicament bloquejat, que s'adquireix fàcilment però és molt més difícil de perdre.

Aquesta distinció va demostrar-se més o menys clínicament quan es va veure que els pacients podien perdre fàcilment una determinada quantitat de greix, alhora que es mantenien d'altres dipòsits localitzats. Aquest greix residual té una distribució metamèrica, i d'aquí el seu nom d'"esteatoma" o "dipòsit de greix localitzat". Fins fa poc, aquesta distinció no havia estat demostrada en estudis científics. Per contra, les investigacions insistien en el fet que només hi havia un tipus de greix i que era impossible arribar a una diferenciació fisiològica⁵¹.

Es presenten estudis histològics i biològics (coordinant estudis previs) per demostrar l'existència d'aquesta distinció. També s'han realitzat disseccions seriadades per demostrar que també hi havia diferències des del punt de vista anatòmic.

1.2.1. Diferències bioquímiques

En estudis recents^{52, 53}, s'ha demostrat que els adipòcits tenen dos receptors químics diferents per a les catecolamines (adrenalina i noradrenalina) (Figura 8).

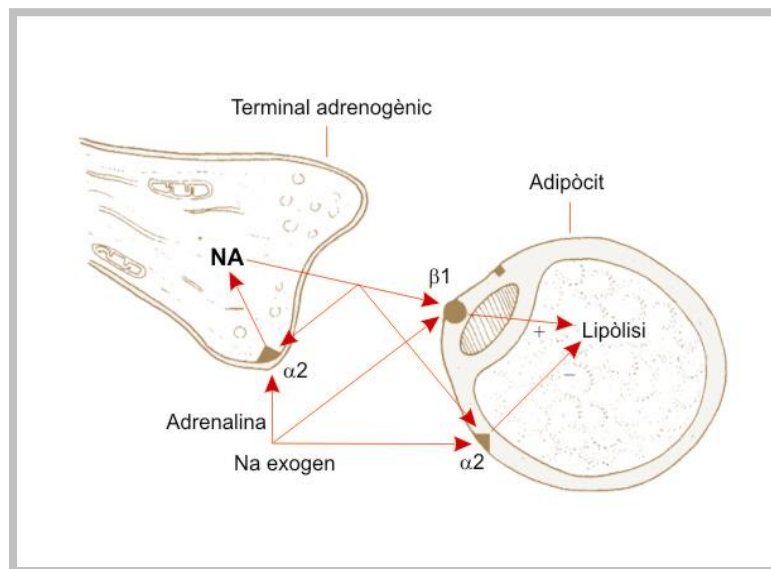


Figura 8: Receptors químics de les catecolamines.

Els receptors β_1 són lipolítics i segreguen lipasa. Aquesta lipoproteïna pot transformar en àcids grassos i glicerol els triacilglicèrids que contenen els vacúols dels adipòcits. Tot seguit, abandonen la cèl·lula, entren en la circulació general i es metabolitzen. A més a més, les catecolamines s'encarreguen de la lipòlisi en determinades situacions com el dejuni, l'estrès o el consum de substàncies estimulants com el tabac o la cafeïna.

Els receptors α_2 inhibeixen la lipòlisi i són estimulats per les catecolamines. Són antagonistes directes dels receptors β_1 . Aquests receptors són especialment nombrosos i actius a determinades regions molt ben localitzades com els esteatomes. La lipodistròfia trocanteriana és un exemple perfecte i

s'ha estudiat al detall. Aquests fets expliquen per què hi ha una resistència especial a la pèrdua de pes en aquests esteatomes compostos bàsicament per greix bloquejat. Les catecolamines indueixen el catabolisme del greix metabòlicament actiu alhora que inhibeixen la degradació del greix de reserva, que en l'home és equivalent al gep d'un camell.

En d'altres estudis⁵⁴ s'ha demostrat que els adipòcits presents en els DGL són entre dues i quatre vegades més receptius a la glucosa que d'altres cèl·lules grasses. Per aquest motiu aquestes cèl·lules tarden menys a augmentar de grandària.

1.2.2. Diferències metabòliques

Els adipòcits presents als esteatomes són més afins a la glucosa i l'incorporen amb rapidesa, alhora que es resisteixen a la pèrdua de pes. És fàcil d'entendre allò que tan sovint s'observa a la clínica: que una dieta provoca una pèrdua generalitzada de pes, excepte en els DGL. Fet que explica la decepció que sovint pateixen aquells que es troben a dieta. És aquest el cercle viciós de l'obesitat o dismorfisme.

1.2.3. Diferències histològiques

Els estudis d'anatomia microscòpica mostren dues capes diferents de greix, separades per la fàscia superficial. Les biòpsies mostren que la capa superficial està composta de greix inserit en arcs formats per teixit conjuntiu (retinacle cutani) que mesuren una mitjana de 0,5 cm a 1 cm per unitat. Aquests arcs es troben ancorats fermament a la subsuperfície de l'epidermis, per sobre, i a la fàscia superficial, per sota (Figura 9). Encara que els septes són elàstics, poden tenir una memòria considerable. Això els permet adaptar-se a l'hipertròfia accentuada dels adipòcits que contenen, i després tornar a la seva forma vertical original en cas que es produeixi pèrdua de pes.

Atès que es troben fermament adherits per ambdós extrems, només es poden adaptar de forma lateral, i així s'expandeixen i es contrauen com si fossin un acordió. Aquesta propietat és la causant de gran part de la retractibilitat del complex del teixit cutani-subcutani (Figura 10). La destrucció o lesió d'aquests septes verticals en cas de fer-se una liposucció superficial impedeix la retracció i el replegament de la pell (Figura 11), per aquest motiu és totalment necessari no danyar aquesta capa superficial. A més a més, a mesura que augmenta l'hipertròfia grassa, també s'incrementa la tensió a l'interior de les bosses de greix (el volum de les quals pot augmentar mil vegades). La "cel·lulitis" es manifesta (Figura 12) perquè els punts d'ancoratge no es donen a mesura que s'expandeixen les cambres. Per tant, la "cel·lulitis" no és un trastorn patològic, sinó que és simplement el resultat mecànic de la hipertròfia de les cèl·lules grasses superficials⁵⁵. Només es dona en dones, atès que els homes no tenen els mateixos punts d'ancoratge. No obstant això, pot aparèixer en homes si es dona un dèficit d'andrògens o si les concentracions d'estrògens són anormalment elevades.

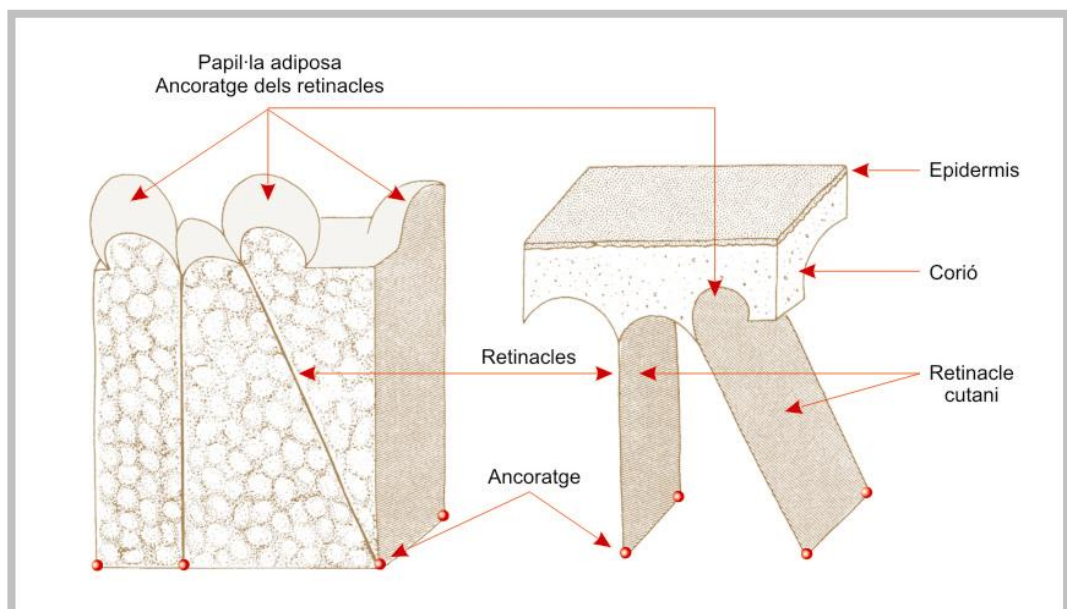


Figura 9: Assamblatge i fixació de les estructures subepidèrmiques.

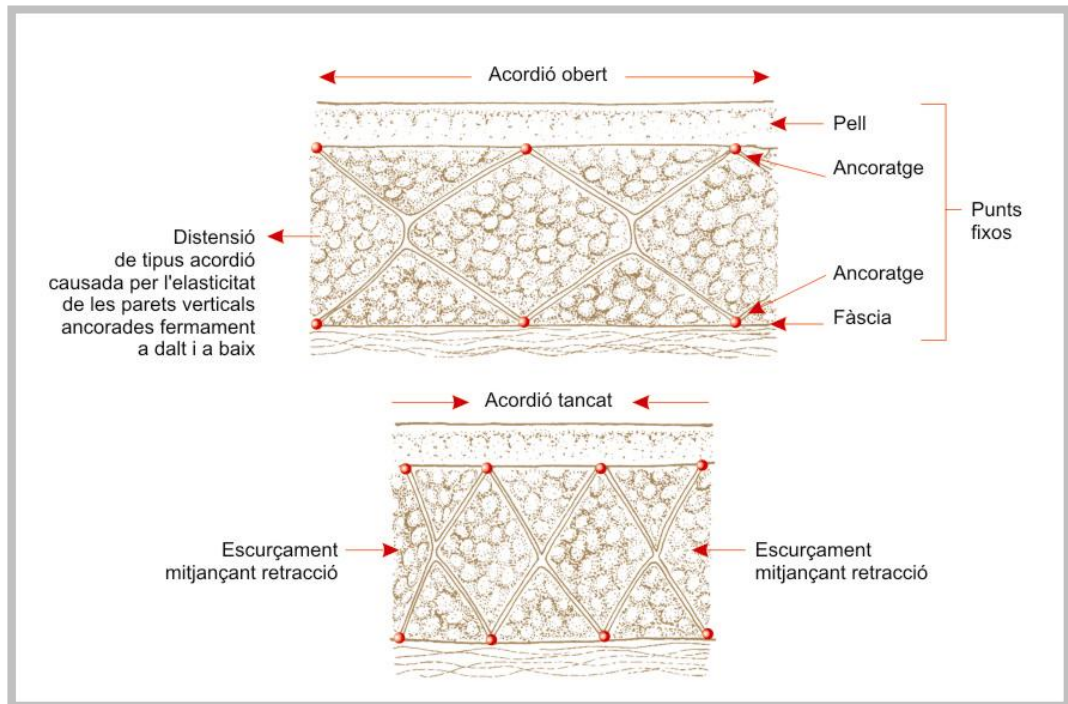


Figura 10: Teoria de l'acordió.

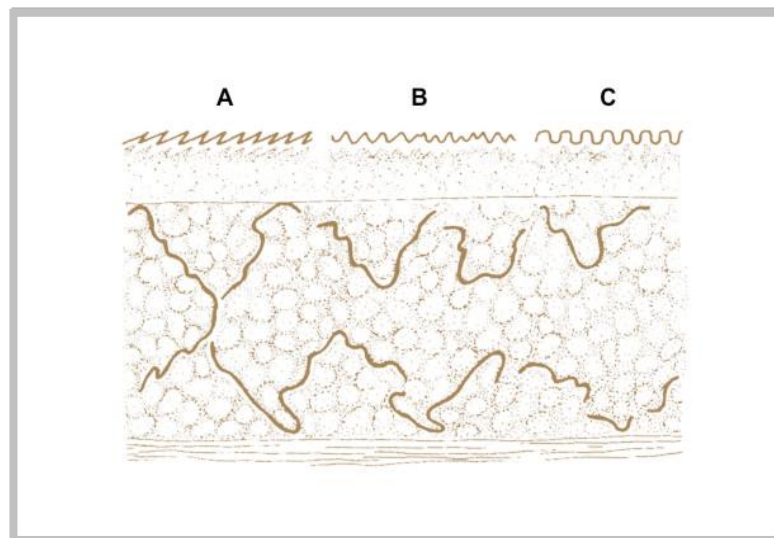


Figura 11: Acordió trencat. A) Arrugues amb forma de serra dentada. B) Arrugues amb forma de pergamí. C) Arrugues amb forma de pastís de mil fulls.

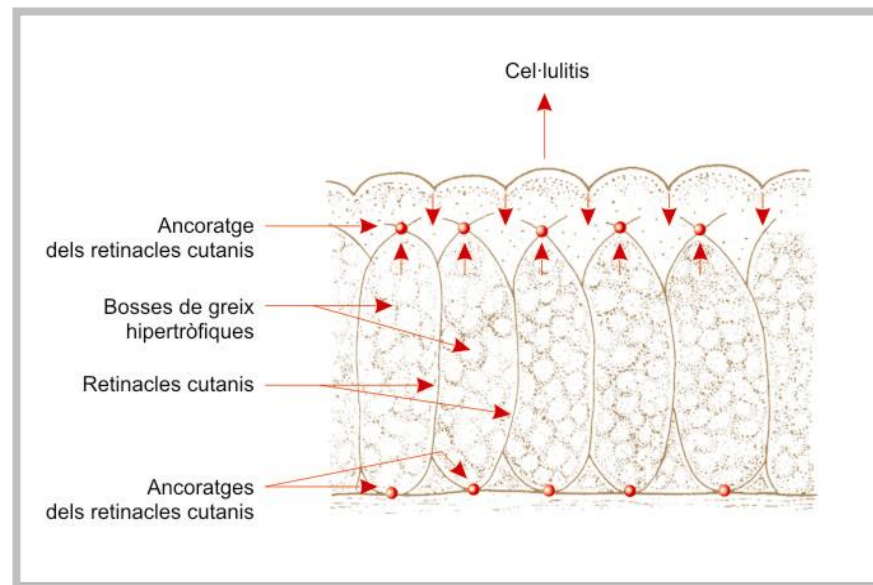


Figura 12: Fenomen de la cel·lulitis.

La retracció cutània, d'acord amb els estudis de Rose i col·laboradors⁵⁶, és causada en gran mesura pel complex subcutani vertical. La seva destrucció evita el tancament complet de l'acordió i és el causant de l'aparició d'arrugues a la superfície.

1.2.4. Embriologia

Aquestes dues capes diferents de greix també tenen orígens diferents. El greix superficial és, probablement, d'origen ectodèrmic i constitueix una part essencial de la pell, tal i com s'ha demostrat quirúrgicament i, per tant, és actiu i indispensable des del punt de vista fisiològic. La capa profunda de greix podria procedir de la mesodermis, i per això es tracta de greix energètic, de reserva i bàsicament bloquejat.

Aquests estudis preliminars requereixen confirmació. Tanmateix, en aquests moments és possible demostrar que el greix superficial forma part de la dermis, perquè (a) recobreix uniformement la pell, (b) és mòbil i segueix els

desplaçaments de la pell, i (c) té una funció comuna i, per tant, desenvolupa una funció necessària en el to cutani, sobretot pel que respecte a la seva elasticitat i retracció.

Per altra banda, el greix profund actua com un "lipoma" perquè (a) es troba només a determinades regions corporals, depenent del sexe, el morfotipus i la raça de l'individu; (b) no només està fix i és independent de la pell, sinó que és una part integral del sistema muscular i facial subjacent; i (c) representa l'energia de reserva bloquejada que es metabolitza com a darrer recurs en cas d'inanició fisiològica.

1.2.5. Anatomia

Després d'haver estudiat i confirmat aquestes diferències bioquímiques, metabòliques i histològiques, s'ha verificat que tenen una base anatòmica subjacent. Els primers talls horitzontals i sagitals en cadàvers van realitzar-se l'any 1984 i novament el 1987.

La confirmació de la impressió clínica que existien dues capes de greix fou evident. La capa superficial de greix era present a gairebé tot el cos i es dividia verticalment, tal i com s'ha descrit abans. Aquest és el greix actiu des del punt de vista metabòlic i que respon a la pèrdua de pes. La capa profunda de greix, ubicada entre la fàscia superficial i la profunda, només es troba a certes zones del cos i es divideix horitzontalment. Es tracta dels DGL i formen el greix de reserva bloquejat, fàcil d'obtenir i difícil de perdre. El seu origen és probablement genètic. Aquesta divergència macroscòpica les fa diferents (Figura 13).

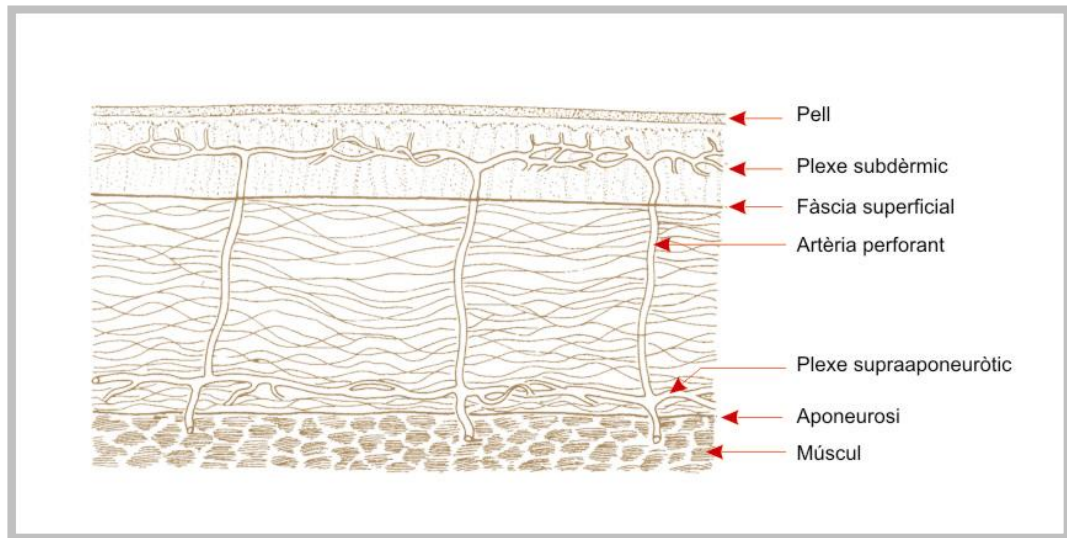


Figura 13: Xarxa vascular de greix amb vasos perforants i dues arcades ramificades, subdèrmica (SD) i supraaponeuròtica (SA).

1.2.5.1. Anatomia descriptiva

1.2.5.1.a) Capa superficial

Les cambres verticals limitades pels retinacles cutanis són necessàries per a la retracció. Aquest recobriment de greix subdèrmic és fi en determinades zones corporals (turmells i cresta pretibial) o, pel contrari, és més o menys hipertròfic, depenent de la ubicació i de la persona. Mesura aproximadament un centímetre, normalment, però pot arribar a diversos centímetres si l'hipertròfia és accentuada. És important tenir en compte que la derma està recoberta d'una xarxa limfàtica i neurovascular limítrofa subcutània. Aquest sistema està format per la ramificació dels vasos perforadors ascendents i és recomanable intentar deixar-la intacta en la cirurgia.

1.2.5.1.b) Fàscia superficial

Aquesta estructura constitueix la capa profunda de l'hipoderma i no sempre està clarament diferenciada. Quan es visualitza clarament, s'observa que separa el greix lobular superficial del greix laminar profund. Quan no hi ha greix profund, la fàscia superficial forma part de la fàscia muscular.

1.2.5.1.c) Dipòsits de greix localitzat (DGL)

El gruix no canvia únicament en funció de la localització (a l'abdomen es coneix com a fàscia de Scarpa), sinó també dins d'una àrea determinada. És més gruixut al centre i es va reduint a mesura que arriba a la perifèria. Els estudis en cadàvers han demostrat clarament el punt de transició en què acaba el DGL i la fàscia superficial que s'uneix a la fàscia profunda.

1.2.5.1.d) Vascularització

En estudis recents^{57, 58} s'ha fet palès el subministrament vascular del teixit subcutani a diversos nivells: els vasos perforadors ascendents s'anastomitzen amb la xarxa de capil·lars supraaponeuròtica, que, al seu torn, s'uneix a la xarxa capil·lar limítrofa subcutània. Els vasos ascendents prenen forma de canelobres a l'interior de les cambres subcutànies. El retorn venós i limfàtic segueix el camí arterial (Figura 14).

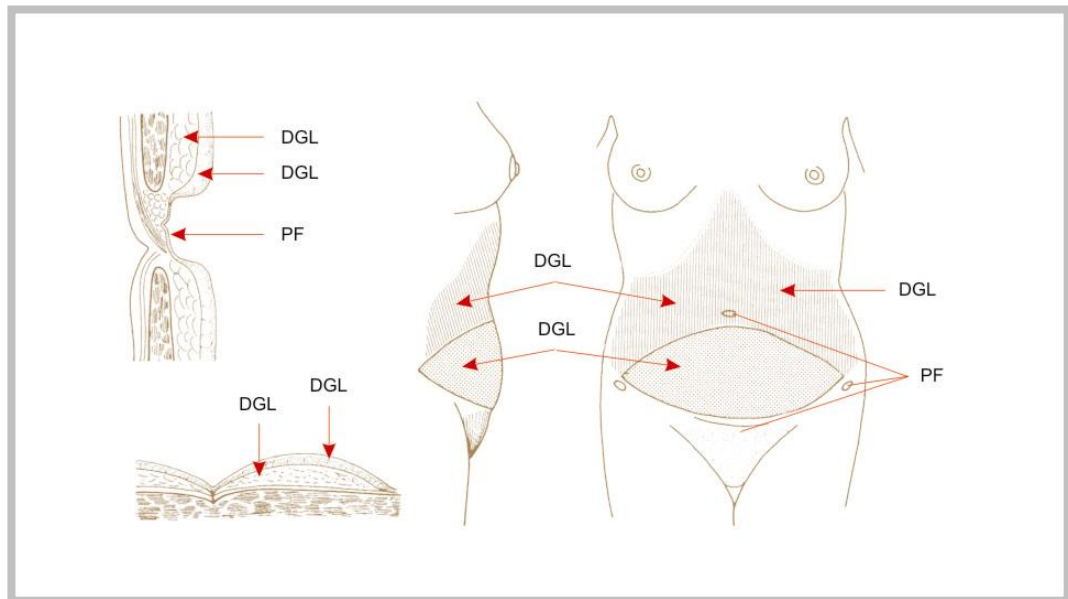


Figura 14: Punts fixos a l'abdomen inferior i el DGL limitat per les crestes ilíaques , el llobríngol i el pubis.

1.2.5.2. Anatomia topogràfica

Després d'haver estudiat un DGL, s'ha intentat dibuixar un "mapa geogràfic" de tots els DGL, mitjançant disseccions seriades a tot el cos. Els resultats no només van ser diferents en ambdós sexes, sinó que es diferenciaven entre diferents dones segons el "tipus". Per a la nostra tesi ens hem centrat en l'estudi anatòmic topogràfic del greix abdominal.

1.2.5.2.a) DGL abdominal

El DGL de l'abdomen s'ubica únicament a la meitat inferior, i acostuma a ser més petit del que s'espera, ja que la capa superficial està hipertrofiada. Es troba limitat (Figura 14) per una línia imaginària que uneix les dues crestes ilíaques, una mica més amunt del llobríngol, i per aquesta mateixa línia que passa per l'extrem superior del pubis. No hi ha DGL a l'abdomen superior. El greix superficial és, aquí, molt dens i fibrós, a causa del teixit conjuntiu que

rodeja nombrosos vasos. Des d'un punt de vista dinàmic, el DGL de l'abdomen està limitat per punts fixos a les crestes ilíiaques, el llobrícol i el pubis. Sembla que s'adhereix als músculs subjacents i que es mou amb ells, però no com la pell. És el greix superficial que es desenvolupa amb la pell si es dóna una hipertròfia accentuada. La ptosi es produeix en relació amb el pubis, que és el punt fix inferior.

Per tant, un abdomen prominent i caigut és la conseqüència d'una hipertròfia doble del DGL, com si es tractés d'un matalàs massa ple de farciment fix, i de la capa superficial, com una gran manta que llisca i penja per sobre del pubis.

La ptosi de l'abdomen es nota quan la pell s'estira (amb hipertròfia grassa o sense) i no és el resultat d'un DGL, que donaria lloc només a un abdomen prominent.

1.2.5.2.b) DGL. Topografia general

En la dona, la majoria dels DGL es localitzen a la zona de la pelvis: lipodistròfia trocanteriana, el maluc i el rotllo ilíac, la zona medial de les cuixes i la part inferior de l'abdomen. D'altres zones es localitzen sobre els genolls i els braços. En l'home hi ha pocs DGL. Quan n'hi ha, apareixen a la part inferior de l'abdomen, al maluc o als "michelins", o a la regió deltoide.

1.2.5.2.c) DGL. Classificació

D'acord amb els factors hormonals: les morfologies androides es localitzen al tronc. Es considera que l'obesitat androide és més nociva i produeix més complicacions cardiovasculars que l'obesitat ginecoide. El tipus ginecoide és de caràcter rizomèlic.

D'acord amb la distribució: síndrome dels terços (terç superior, terç mitjà o terç inferior). Síndrome de les meitats (meitat superior, normalment

androide; meitat inferior, normalment ginecoide), que combina les síndromes del terç mitjà i inferior.

D'acord amb l'origen ètnic: l'autor ha intentat dibuixar un mapa ètnic de les diverses deformitats. Es diferencien quatre tipus en funció de l'origen ètnic:

- Els llatins, que viuen a la conca mediterrània, tenen una deformitat amb forma de violí: cúmul al maluc o greix trocanterià, que exageren ambdós la cavitat supratrocanteriana.
- Els anglosaxons i els nòrdics presenten habitualment una deformitat amb forma de tub intern o "conservadora de la vida", que combina el cúmul al maluc amb el cúmul abdominal.
- Els asiàtics acostumen a tenir dipòsits grassos que s'estenen des de la cintura fins al tòrax i els braços. És l'anomenada deformitat amb forma de quimono.
- Els individus de raça negra tenen sovint acúmuls grassos, que no es presenta en els individus d'origen llatí.

Alguns DGL, com la lipodistròfia trocanteriana, es troben de fet bloquejats. Posar-se a dieta fa que el pacient s'aprimi de qualsevol lloc excepte dels dipòsits. Aquest fet encara accentua més el seu dismorfisme. D'acord amb els càlculs de l'autor, perquè una pacient perdi un quilogram de la regió pelviana, n'ha de perdre sis d'altres zones. Aquesta proporció 1:6 és sorprenent, i és conseqüència del bloqueig del greix a causa dels receptors $\alpha 2^{59}$. Arrel de la pèrdua de pes, s'enfonsen les galtes, el pit s'allisa i es pot arribar a tenir un aspecte esprimatxat per sobre de la cintura, però les "cartutxeres" segueixen pràcticament intactes.

Això marca l'inici del cercle viciós. Les pacients, desconcertades per l'esforç inútil que han realitzat, apaivaguen la seva frustració menjant excessivament i s'engreixen un altre cop. Tanmateix, atès que els DGL necessiten com a mínim dues vegades més de glucosa que la resta de parts del cos, el pes afegit es fa palès primerament en aquestes zones. Per desgràcia, la simple recuperació d'un quilogram és suficient per a tornar els DGL a la seva grandària normal. A més a més, molt sovint el pes afegit supera el pes

anterior de la pacient, de tal manera que ara pesa més que abans de posar-se a dieta.

Malauradament, com assenyala la teoria de Bjorntorp¹⁰, superat un determinat llindar, els adipòcits que han augmentat de grandària emeten senyals que indueixen una hiperplàsia i comencen a multiplicar-se. Una vegada aquest cicle s'ha iniciat, no s'atura. Malgrat que es baixi de pes, el nombre d'adipòcits no disminueix, només redueixen la seva grandària. D'una manera agressiva i en successives etapes apareix una hiperplàsia greu i irreversible. Aquestes pacients, malgrat els esforços realitzats, es troben en una situació desesperada.

A causa dels moviments de tipus acordió de la pell, que permeten que s'adapti als canvis freqüents que se succeeixen, va perdent elasticitat. A més a més, la pacient aconsegueix el contrari d'allò que es proposava: obesitat i dismorfisme bloquejats i resistents a tots els tractaments mèdics actuals. Les pacients esdevenen les seves pròpies víctimes, dins d'un cercle viciós irreversible al qual pot afegir-se una variable psicològica: apareix la depressió causada per no assolir el seu objectiu.

1.3. Obesitat

1.3.1. Història natural de la malaltia i prevalença

L'obesitat i el sobrepès són dues manifestacions d'una malaltia complexa i multifactorial, que es caracteritza per alteracions de tipus conductual, endocrinològic i metabòlic. El sobrepès es refereix a un excés de pes corporal respecte a valors estàndard establerts. L'obesitat es refereix específicament a l'acumulació excessiva de greix en el teixit adipós, fins al punt de resultar-ne perjudicats el benestar i la salut. L'obesitat és un trastorn crònic que es desenvolupa quan la quantitat d'energia ingerida (en calories) supera la quantitat d'energia consumida al llarg de molts anys.

Per tal d'establir uns límits dins dels quals es pugui qualificar el grau d'obesitat, l'Organització Mundial de la Salut (OMS), el 1997, i el National Institute of Health (NIH), el 1998, van considerar l'anomenat Índex de Massa Corporal (pes en kg/talla en metres al quadrat) o BMI (Body Mass Index) com a criteri que ens permet delimitar unes franges on situar cada situació particular⁶⁰.

Probablement l'obesitat és una de les malalties conegudes des de fa més temps. S'han descobert estàtues de l'edat de pedra (Figura 15) i escultures gregues que representen figures humanes obesas, i s'han observat signes d'obesitat en algunes mòmies egípcies. En qualsevol societat, la gent comença a tornar-se obesa quan disposa d'una quantitat suficient d'aliment i d'oci per produir un desequilibri entre l'aportació i la despesa energètica.

D'acord amb les dades dels Centres per al Control i la Prevenció de Malalties (CDC) nord-americans, gairebé dos terços de la població adulta dels Estats Units, el país del món on l'obesitat és més prevalent, té sobrepès i més de la meitat d'aquesta població és clarament obesa⁶¹. La prevalença de l'obesitat augmenta per sobre del 50% en alguns grups ètnics. La prevalença de

l'obesitat greu s'incrementa amb l'edat, tot i que aquesta malaltia s'està tornant més freqüent en tots el grups d'edat, inclosos els adults joves (d'edat entre 25 i 45 anys) i els nens. En xifres absolutes, aproximadament 197 milions d'adults als Estats Units tenen sobrepès o són obesos. S'observen tendències semblants als països industrialitzats d'arreu del món. Per exemple, més del 50% de la població del Regne Unit té sobrepès i gairebé el 17% són obesos. A Alemanya, el 50% dels adults tenen sobrepès i un de cada cinc és patològicament obès. Encara és més alarmant la velocitat amb la qual s'està engreixant la població⁶².

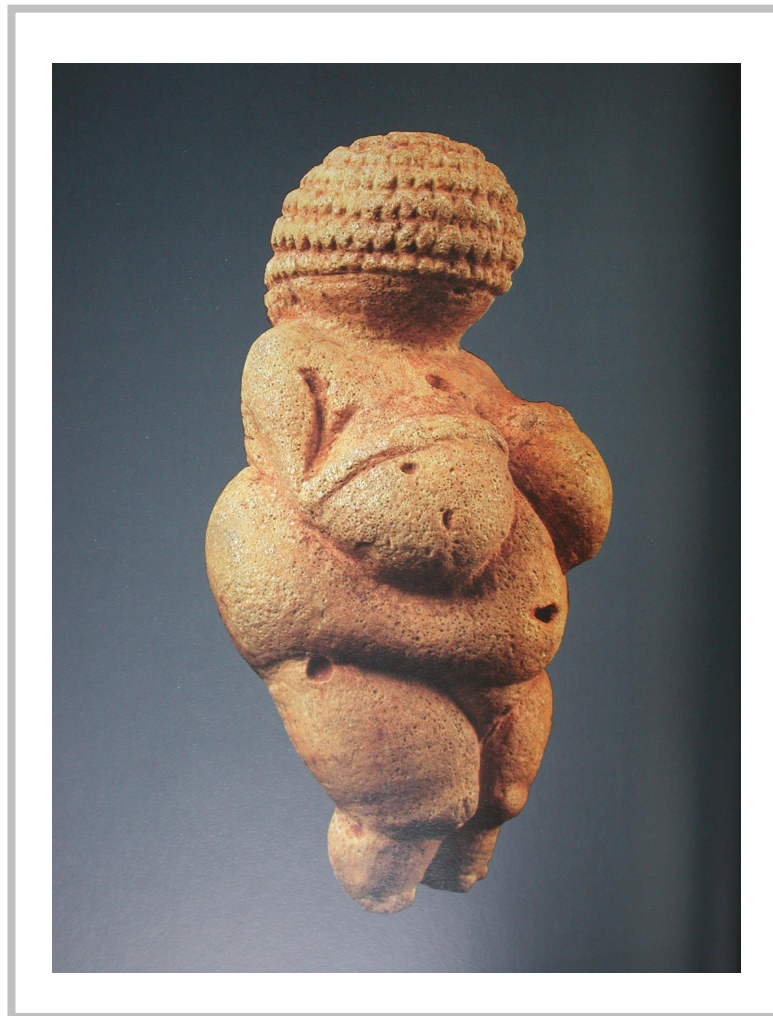


Figura 15: Venus de Willendorf. Paleolític, Àustria, 25000 a 20000 a. J.C.

El percentatge de nord-americans obesos va augmentar del 12% l'any 1991 al 18% el 1998. Aquest increment es va observar a tots els estats, grups d'edat, races i graus d'escolarització, i va ser independent del sexe i de l'hàbit del tabac⁶³. L'any 2000, la prevalença de l'obesitat va ser del 19,8%, segons els investigadors dels CDC, que van realitzar una enquesta telefònica a l'atzar a tots els estats a un total de 185.450 adults majors de 18 anys. A més a més, els investigadors detectaren que el 27% dels adults nord-americans no practicava cap tipus d'exercici físic, i que un altre 28,2% no realitzava cap activitat física amb regularitat. Un exemple: un professional de la salut va aconsellar d'aprimar-se al 42,8% d'obesos als quals va realitzar una revisió mèdica rutinària l'any passat. Aquest augment es produeix en el nivell més extrem: el percentatge de nord-americans amb sobrepès s'ha mantingut més o menys estable durant els darrers trenta anys, però el percentatge dels qualificats com a obesos ha augmentat per sobre del 50% en només vint anys. A la Gran Bretanya, la prevalença de l'obesitat va augmentar del 8% el 1980 fins al 15% el 1995⁶⁴.

L'obesitat severa, definida com un IMC entre 35-39,9 kg i amb una causa suposadament diferent de l'augment de pes típic, s'incrementa a molta més velocitat que l'obesitat, segons un estudi que va avaluar dades procedents del Sistema de Vigilància dels Factors de Risc Conductuals i va establir les tendències a partir de categories extremes de pes entre els anys 1986 i 2000. Els resultats de l'estudi van demostrar que la prevalença d'un índex de massa corporal (IMC) de quaranta o superior es quadruplicà, des d'1 entre 200 adults nord-americans fins a 1 entre 50, mentre que un IMC de 50 o superior augmentà 1 factor de 5. L'estudi va arribar a la conclusió que els facultatius hauran de preparar-se per tractar freqüentment individus amb obesitat greu, ja que ja no serà excepcional haver de tractar aquest tipus de pacients⁶⁵.

Segons les dades de l'OMS, més de 700 milions d'adults tenen sobrepès arreu del món, amb una població d'obesos prevista per a l'any 2025 de 300 milions; motiu pel qual l'organització considera que es tracta d'una epidèmia global. La prevalença de l'obesitat en els adults oscil·la entre el 10% i el 25% a la major part de països europeus occidentals, i entre el 20% i el 25% en alguns països

del continent africà. Aquests percentatges augmenten fins a gairebé el 40% en les dones d'Europa oriental i dels països mediterranis, així com en les dones de raça negra del continent americà. La prevalença és encara més gran en els indis americans, en els llatinoamericans i en la població de les illes del Pacífic. Les taxes més altes del món s'enregistren en els melanesis, micronesis i polinesis. Fins al 70% dels homes de l'illa de Nauru a Micronèsia són obesos de classe 1, amb un IMC de 30 a 34,9 kg/m². Fins i tot a països asiàtics com la Xina i el Japó, que tradicionalment han tingut unes taxes molt baixes d'obesitat, està augmentat molt la seva prevalença. A més a més, les investigacions més recents mostren que la classificació estàndard de l'IMC que s'aplica als EUA i a Europa no s'aplica als asiàtics, que comencen a patir conseqüències en la salut de l'excés de pes amb un IMC menor que els europeus, fet que aconsella definir llimdars específics per a cada ètnia⁶⁶.

La prevalença del sobrepès i l'obesitat entre els nens es considera motiu d'especial preocupació. Encara no hi ha criteris acceptats àmpliament per definir el sobrepès i l'obesitat en els nens i els adolescents. Els Instituts Nacionals de Salut (NIH) nord-americans mantenen que durant el període de 1988 a 1994 es va considerar que aproximadament l'11% dels nens (d'edats entre els 6 i els 11 anys) i l'11% dels adolescents (d'edats entre els 12 i els 17 anys) tenien sobrepès (basant-se en els gràfics de creixement revisats de l'NCHS/CDC). Això suposa un augment significatiu des dels anys seixanta i setanta, quan es considerava que només el 5% dels nens i dels adolescents tenien sobrepès. A més a més, aquesta tendència alarmant continua: d'acord amb estudis preliminars per a l'any 1999, comunicats pels CDC, el 13% dels nens nord-americans entre 6 i 22 anys d'edat tenen sobrepès actualment. Aquest augment del 2% representa cinc milions de nens i adolescents.

El nombre de nens amb sobrepès també s'ha duplicat⁶⁷. Segons un estudi, el sobrepès és el problema més habitual dels nens nord-americans. Els autors van examinar l'enquesta Nacional Longitudinal de la Joventut, un estudi prospectiu de cohorts que va dur-se a terme entre 1986 i 1998, amb 8.270 nens d'edats entre els 4 i els 12 anys. Van descobrir-hi que la prevalença de

nens amb sobrepès va augmentar notablement i de manera continuada en aquest període, sobretot entre els afroamericans i els hispans⁶⁸.

També va estudiar-se un grup d'escolars de Leeds, al Regne Unit, durant sis anys (1996-2001), per determinar si la tendència a l'obesitat observada quan els nens es trobaven a primària es mantenia a secundària. Els resultats van mostrar que l'any 1996 un de cada deu nois i una de cada vuit noies havien augmentat el IMC, mentre que l'any 2001 les xifres van ser d'un de cada set nois i d'una de cada sis noies. Encara que també s'incrementà considerablement l'alçada dels nens en ambdós sexes, l'augment de pes excedí el que calia esperar tenint en compte l'increment de l'alçada. A més a més, la circumferència del maluc era significativament superior el 1996-1998 que les referències existents dels anys setanta i vuitanta: 4 cm més gran de mitjana (dues talles de roba)⁶⁹.

Els investigadors de l'Institut Nacional de Salut i Nutrició de Tòquio van descriure canvis en l'IMC en 25 anys i en la prevalença de l'obesitat en els nens japonesos, fent referència a les diferències entre els que habitaven a zones urbanes i rurals. Van avaluar les dades d'enquestes nacionals i transversals dutes a terme entre l'any 1976 i el 2000, amb un total de 29.052 nens i 27.552 nenes de sis a catorze anys. Els resultats van mostrar un augment clar de l'obesitat. També s'observà un increment considerable de l'IMC (+0,32 kg/m² en deu anys en nens i +0,24 kg/m² en deu anys en nenes). La prevalença de l'obesitat augmentà des del 6,1% en nens i el 7,1% en nenes els anys 1976-1980 fins a l'11,1% i el 10,2%, respectivament, els anys 1996-2000. Aquests increments foren més prevalents en nens i en nenes de pobles petits, mentre que no van observar-se canvis en les nenes de les zones metropolitanes⁷⁰.

1.3.2. Factors de risc

En el desenvolupament de l'obesitat intervenen un seguit de factors genètics, metabòlics, bioquímics, culturals i psicosocials complexos i que s'influeixen

mútuament⁷¹. Als països industrialitzats, la incidència de l'obesitat acostuma a ser més elevada en els individus amb menys escolarització i menys ingressos. Per altra banda, en els països en desenvolupament, amb més carència d'aliment, l'obesitat és més freqüent en els membres de la societat que han esdevingut nous rics.

Hi ha diferències individuals significatives pel que respecte a la vulnerabilitat a patir obesitat. Els nens amb dos progenitors amb un IMC entre 30-39,9 kg tenen un 70% de possibilitats d'esdevenir obesos, mentre que es redueix el risc fins a menys del 20% quan ambdós progenitors tenen un IMC inferior a 25. Els factors hereditaris i ambientals compartits (dieta, estil de vida i cultura) contribueixen a aquest fenomen. Tanmateix, atès que la prevalença de l'obesitat ha augmentat ràpidament durant els darrers 50 anys, però el conjunt dels gens s'ha mantingut bàsicament constant, és probable que siguin els factors ambientals els que tenen un major impacte. Sembla que els humans resideixen cada vegada més en un entorn engreixador, que fomenta una dieta més feixuga i un estil de vida més sedentari⁷².

Les malalties preexistents com l'hipotiroïdisme, la malaltia de l'ovari poliquístic, la malaltia de Cushing, la síndrome de Prader-Willi i d'altres trastorns hormonals contribueixen a l'aparició de l'obesitat. El tractament d'aquestes malalties acostuma a ser suficient per corregir l'augment de pes. Alguns fàrmacs, sobretot els corticosteroides i els anticonceptius orals, poden provocar alteracions en el pes corporal o en la distribució del greix. Aquests efectes acostumen a desaparèixer quan s'interromp el tractament.

En períodes crítics una persona pot engreixar-se, fet que comporta un increment del risc d'obesitat, l'embaràs, la menopausa i l'envelliment. El nord-americà estàndard s'engreixa 9,1 kg entre els 25 i els 55 anys⁷³. Gairebé en tots els casos, probablement, les causes són els canvis en l'estil de vida i la dieta, i no els canvis en el metabolisme o la distribució corporal.

1.3.3. Base genètica de la malaltia

Tant els factors genètics com els ambientals semblen influir considerablement en el pes corporal, però s'ha posat de manifest que el control genètic és el causant de fins el 30% de la variabilitat de l'IMC⁷⁴. És interessant el fet que la rellevància dels factors genètics no sembli ser constant al llarg de la vida. Un estudi longitudinal en bessons mostrà que només el 40% dels gens que influeixen en l'IMC als 20 anys ho continuen fent en el mateix individu als 48 anys⁷⁵.

S'han identificat diversos gens que contribueixen directament o indirectament en l'obesitat. El primer, el gen *ob*, va ser seqüenciat per investigadors del Howard Hughes Medical Institute (Universitat Rockefeller) l'any 1994. El gen *ob* de les rates, de la mateixa manera que el seu homòleg *Ob* humà, controla la sintetització als teixits adiposos de la leptina (del grec, *leptos*, que significa "prim"), que és una proteïna que controla la gana. Més recentment, l'obesitat s'ha relacionat amb d'altres gens, com el gen receptor de la melanocortina 4 (MC4R), el gen *Hmgic*, les proteïnes desacobladores 1, 2 i 3 (UCP1, UCP2 i UCP3) i el gen de proopiomelanocortina (POMC), en el qual una pèrdua completa de la funció produeix obesitat monogènica tant en ratolins com en humans (Anand i Chada, 2000; Clapham i cols., 2000). S'ha identificat un únic humà amb un defecte en el gen de la prohormona convertasa I (PC1), que codifica un enzim processador de proteïnes i que es manifesta amb obesitat greu que s'inicia aviat, hiperproinsulinèmia, hipogonadisme hipogonadotròfic i deteriorament de la funció suprarenal⁷⁶.

Els estudis de possibles gens de l'obesitat indiquen que àdhuc els gens menys rellevants controlen de forma quasi invariable funcions importants del teixit adipós, fet que indica que les mutacions poden alterar el teixit adipós de tal manera que s'estimuli l'aparició d'obesitat. Una altra troballa important és que la base genètica de l'obesitat és diferent en els homes i en les dones⁷⁷.

1.3.4. Obesitat com a malaltia vírica

Un estudi realitzat per investigadors de la Universitat de Wisconsin ha aportat dades que donen suport a la teoria, postulada fa un cert temps sobre la base d'un fenomen semblant observat en animals, que diu que l'obesitat humana podria ser causada per una infecció vírica. En un seguit d'experiments, s'enregistrà un augment del teixit adipós i una disminució de les concentracions sèriques de colesterol en pollastres i ratolins inoculats amb adenovirus humà Ad-36. Els pollastres inoculats amb Ad-36 van engreixar-se més que els inoculats amb adenovirus aviari CELO (virus orfe letal de l'embrió del pollastre), fet que suggereix que la resposta no fou una reacció a la infecció vírica en general, sinó una reacció específica al virus humà. L'examen de l'hipotàlem a pollastres no va palesar que el virus causés cap perjudici que expliqués com l'Ad-36 causa l'obesitat, i tampoc no sembla haver-hi cap relació amb l'increment de la ingesta d'aliments. Encara no es coneix la rellevància d'aquestes troballes per als humans, fet que suscita preguntes sobre si l'obesitat podria ser contagiosa i fins a quin punt, i si un virus és el causant de la tendència a l'augment del pes a tot el món. Encara no s'han detectat anticossos per a l'adenovirus a mostres d'obesos en estudis previs, tampoc no està clar amb quina freqüència els obesos són portadors d'aquests anticossos, comparats amb les persones primes, ni que aquest enregistrament de la infecció tingui relació amb una predisposició a l'obesitat. La possibilitat contrària també pot ser vàlida: que l'obesitat incrementi la sensibilitat a la infecció per adenovirus⁷⁸.

1.3.5. La síndrome de resistència a la insulina

La capacitat humana per emmagatzemar greix és quasi il·limitada. L'excés de calories ingerides en forma de greix s'emmagatzema en el teixit adipós com a triacilglicèrids. L'eficàcia d'aquest sistema d'emmagatzematge és superior al 96%. L'expansió del teixit adipós per l'augment del dipòsit de triacilglicèrids provoca l'obesitat. De manera secundària a aquest procés, disminueix la sensibilitat del teixit adipós i del múscul a la insulina, fet que provoca

l'aparició de diabetis de tipus II. L'objectiu del tractament de la diabetis és eliminar la resistència a la insulina; en general, es creu que aquest enfocament és prometedor per al tractament de l'obesitat coexistent⁷².

La síndrome de la resistència a la insulina, anomenada també síndrome X o síndrome metabòlica, es caracteritza per obesitat (sobretot visceral), deteriorament de la tolerància a la glucosa, dislipidèmia, hipertensió, augment de la protrombina i dels factors fibrinolítics, i augment de la possibilitat de desenvolupar una malaltia ateroscleròtica. Les concentracions de leptina circulant es correlacionen amb les d'insulina en dejú i amb el percentatge de greix corporal, el que fa de la leptina un marcador tant de la síndrome de resistència com de l'obesitat⁷⁹. De fet, s'ha suggerit que la manca de senyalització del receptor de la leptina pot ser un defecte clau implicat en la patogènesi de la resistència a la insulina. Una característica única de l'obesitat visceral és el drenatge del teixit adipós intraperitoneal mitjançant la circulació portal directament al fetge. Es creu que aquest drenatge directe d'àcids grassos lliures al fetge és una de les principals causes de la resistència a la insulina (Lebovitz, 2000)⁸⁰.

La resistència a la insulina és el primer pas cap al desenvolupament de la diabetis *mellitus* de tipus II. El cos compensa la resistència a la insulina secretant més insulina, el que fa que el pacient romangui durant un temps en un estat prediabètic. Tanmateix, finalment, les cèl·lules pancreàtiques són incapaces de produir la quantitat suficient d'insulina per compensar la resistència, fet que provoca símptomes com la intolerància a la glucosa, la hiperglucèmia postprandial i, finalment, la hiperglucèmia en dejuni. Les concentracions elevades de glucosa que es provoquen són tòxiques per a les cèl·lules beta, i així es redueix encara més la funcionalitat d'aquestes cèl·lules. La síndrome de resistència a la insulina evoluciona gairebé sempre fins a esdevenir una diabetis del tipus II, tot i que un determinat grup de pacients es pot mantenir en aquest grau d'hiperglucèmia durant tota la seva vida⁷⁹.

Les dades procedents del Third National Health and Nutrition Examination Study (NHANES III, Tercer Estudi Nacional sobre Nutrició i Salut)⁸¹ mostren que entre els pacients amb diabetis de tipus II estudiats, el 46% tenia un IMC mínim de 30 i el 67% un IMC mínim de 27. Coincidint amb el gran augment de la prevalença de l'obesitat els darrers deu anys, ha augmentat un 25% la prevalença de la diabetis de tipus II. Per tant, el tractament precoç de l'obesitat, molt més important en el cas de l'obesitat visceral, és fonamental per prevenir el desenvolupament de la diabetis de tipus II.

1.3.6. El paper de la resistina en l'obesitat

Encara que la diabetis de tipus II està molt relacionada amb l'obesitat, es desconeix la base molecular d'aquesta associació. Un equip d'investigació de la Facultat de Medicina de la Universitat de Pennsylvania (Estats Units) va postular la hipòtesi que un factor derivat dels adipòcits i regulat per la tiazolidinediona podria intervenir en la resistència a la insulina. El cribratge de gens induïts durant la diferenciació dels adipòcits i regulats a la baixa en els adipòcits madurs exposats a tiazolidinediona rosiglitazona va donar lloc al descobriment d'un polipèptid anomenat resistina (terme derivat de "resistència a la insulina"). Els investigadors van posar de manifest que aquesta proteïna és expressada i excretada específicament pels adipòcits, i van detectar-la també en el sèrum de rates i ratolins. El tractament amb rosiglitazona va fer disminuir de manera accentuada les concentracions sèriques de resistina en els ratolins. A més a més, van mostrar que les concentracions sèriques de resistina van augmentar molt en els ratolins als quals es proporcionà una dieta rica en greixos i van associar-se al desenvolupament de resistència a la insulina i d'obesitat en aquests animals. Els ratolins genèticament obesos i diabètics presentaven concentracions sèriques elevades de resistina. A d'altres estudis *in vivo*, els ratolins als quals s'injectà resistina recombinant van mostrar un deteriorament de la tolerància a la glucosa i de la resistència a la insulina. Per altra banda, la neutralització de la resistina mitjançant un anticòs pot reduir de forma reversible la hiperglucèmia i millorar notablement la sensibilitat a la insulina en ratolins

amb hiperglucèmia, resistència a la insulina i obesitat induïdes per la dieta. Encara que cal realitzar més estudis per determinar de manera definitiva les funcions biològiques de la resistina, aquests descobriments inicials indiquen que un factor derivat dels adipòcits implicat en el desenvolupament de la resistència a la insulina pot explicar els efectes antidiabètics de les tiazolidinediones i podria ser un mecanisme molecular important subjacent a la relació entre l'obesitat i la diabetis⁸².

1.3.7. Morbiditat i mortalitat

L'obesitat és un factor important en la determinació de moltes malalties comòrbides com la diabetis de tipus II (més del 90% dels pacients amb diabetis de tipus II tenen sobrepès), la hipertensió, la malaltia coronària, la síndrome d'apnea del son, els coàguls sanguinis i l'ictus isquèmic^{83, 84}. També augmenta el risc de desenvolupar diversos tipus de càncer (de còlon, d'endometri, de pròstata i de mama postmenopàusic), la malaltia de la vesícula biliar, trastorns musculoesquelètics, disfunció pulmonar, esterilitat femenina i depressió. Els pacients amb obesitat greu, sobretot dones joves que se senten malament amb el seu cos, tenen un risc especialment alt de patir depressió⁸⁵. Investigadors de Texas han demostrat que l'augment de la prevalença de l'obesitat ha anat acompanyat de les principals complicacions de la síndrome metabòlica, que es caracteritza per trastorns lipídics en el plasma, augment de la pressió arterial, concentracions plasmàtiques altes de glucosa, intolerància a la glucosa, resistència a la insulina i un estat protrombòtic. Alhora, això pot donar lloc al desenvolupament de algunes patologies, com ara malalties cardiovasculars, diabetis de tipus II, esteatosi hepàtica i càlculs biliars de colesterol, entre d'altres⁸⁶. Un estudi recent ha associat l'increment de l'IMC amb un risc alt de patir asma⁸⁷. Els riscos per a la salut comencen a augmentar fins i tot en individus amb obesitat lleu (IMC de 25 kg/m²) i ho fan de manera progressiva i desproporcionada amb l'increment de pes. S'ha demostrat que fins i tot una pèrdua moderada de pes (10% -15%) produeix millores considerables d'aquestes patologies associades⁸⁸.

Els riscos per a la salut també afecten els nens amb IMC augmentat: en un estudi, el 60% dels nens de cinc a deu anys amb IMC augmentat presentaven al menys un factor de risc per desenvolupar una malaltia cardíaca (hiperlipidèmia, hipertensió i concentracions altes de glucosa). En els adults obesos que ja ho eren quan eren nens, hi ha riscos per a la salut especialment greus a causa de la durada perllongada d'aquesta situació. D'altres estudis aporten dades considerables que indiquen que la morbiditat i la mortalitat són més elevades en els adults que eren obesos quan eren nens o adolescents, amb independència del seu pes a l'edat adulta.

Com que l'obesitat augmenta el risc de patir d'altres trastorns de salut, té un efecte greu en la mortalitat⁸⁹. En persones amb un IMC superior a 30, augmenta entre un 50% i un 100% el risc de mort per qualsevol causa, comparats amb els individus de pes normal de la mateixa edat. Segons els CDC, el IMC augmentat i la manera sedentària de viure causen més de 300.000 morts prematures cada any als Estats Units. Segons la resta d'analistes, aquesta xifra podria ascendir fins als 418.000⁹⁰. Un estudi mostra de manera convincent que l'obesitat redueix l'esperança de vida entre els adults més joves⁹¹.

Una de les conclusions de l'estudi Framingham⁹² fou que el risc de mort als 26 anys augmenta un 1% per cada 0,45 kg per sobre del pes ideal i un 2% per cada 0,45 kg entre els 50 i els 62 anys⁹³. Per tant, l'obesitat representa una causa important de mort que podria prevenir-se, i és la segona de la llista per sota de l'hàbit del tabac.

1.3.8. Diagnòstic

El mètode emprat amb més freqüència per determinar l'obesitat i el sobrepès és l'índex de massa corporal (IMC), que s'obté dividint el pes de l'individu en quilograms per l'alçada al quadrat en metres (p/a^2). Les xifres d'IMC són estàndard per a tots els pacients adults d'ambdós sexes. Es considera que l'IMC de 25 kg/m² és la puntuació llindar de sobrepès i l'IMC de 30 kg/m² és

el lliandar per a l'obesitat. Un inconvenient d'aquest índex tan difós és que calcula només el greix corporal. Per exemple, a causa de l'augment de la massa muscular, un atleta molt musculós amb molt poc greix corporal pot semblar obès si utilitzem l'IMC. A més a més, la relació entre el percentatge de greix corporal i l'IMC és variable segons els grups ètnics, de manera que l'IMC mínim que determina l'existència de sobrepès i l'obesitat hauria de ser específic per a cada grup ètnic⁶⁶.

Un grup de treball internacional ha proposat directrius de diagnosi per a l'obesitat infantil, vinculades a la puntuació de lliandar de l'IMC adult⁹⁴.

També és important determinar el greix corporal. Un mètode per calcular-lo és mesurar el gruix dels plecs cutanis amb un calibrador. Els plecs cutanis acostumen a mesurar-se a la part superior del braç, sota l'escàpula i per sobre de la cresta ilíaca, encara que poden mesurar-se a qualsevol part del cos. Es tracta d'un mètode fàcil, econòmic i transportable; el seu inconvenient principal és que els resultats són sovint imprecisos i no poden reproduir-se, sobretot si la persona que mesura és inexperta.

La densitometria (determinar el pes sota l'aigua, el desplaçament d'aigua o, més recentment, el desplaçament d'aire) és un mètode més sofisticat i precís de determinar la quantitat de greix corporal. En aquest mètode se submergeix totalment el pacient i es calcula amb precisió el gas pulmonar i abdominal.

La radioabsorciometria de doble energia, una tècnica relativament nova que es va desenvolupar en un principi per mesurar estructures òssies i s'utilitzà en el diagnòstic de l'osteoporosi, també és útil per mesurar la quantitat de teixit gras i magre, així com la distribució del greix corporal.

L'anàlisi d'impedància bioelèctrica és un mètode nou, reproduïble i fàcil d'emprar per determinar la composició corporal a la consulta del metge. Consisteix en l'aplicació al cos d'un petit corrent elèctric altern mitjançant un elèctrode. El corrent passa pel cos i se'n mesura la resistència. La resistència és inversament proporcional a l'aigua corporal total a través de la qual flueix

el corrent. La massa corporal magra i el greix corporal poden calcular-se en funció del contingut total d'aigua del cos. L'anàlisi d'impedància bioelèctrica s'empra cada vegada més, malgrat que és menys precís que els mètodes descrits anteriorment. Dóna una bona aproximació al grau d'obesitat quan s'utilitza juntament amb l'IMC.

D'altres mètodes que s'utilitzen amb menys freqüència per determinar el greix corporal són l'ecografia, la tomografia computada (TC) i la ressonància magnètica (RM). Aquests mètodes són molt precisos, però són cars i requereixen un treball intensiu. Per tant, no s'utilitzen freqüentment.

Aquestes tècniques d'imatge determinen el teixit adipós en comptes del greix en si mateix; s'obté el valor del contingut gras assumint que el 80% del teixit adipós és greix⁶⁶.

Finalment, és un indicador important mesurar la cintura de l'individu. De manera anàloga a l'IMC, els riscos per a la salut augmenten a mesura que s'incrementa la circumferència de la cintura. Un valor de cintura superior a 88 cm en les dones i a 102 cm en els homes s'associa a un increment del risc de desenvolupar cardiopatia, diabetis, hipertensió, malaltia de la vesícula biliar, ictus i determinats tipus de càncer, així com un increment de la mortalitat global. D'altres indicadors de risc de mortalitat i comorbiditats són l'augment de pes després dels 18 a 20 anys d'edat, un augment total o superior a 10 kg o un augment anual de més d'un kg, i un estil de vida sedentari. Caldria comprovar l'existència de qualsevol d'aquests factors de risc amb una acurada entrevista amb el pacient.

1.3.9. Cost socioeconòmic de l'obesitat

L'obesitat és molt cara, tant per a l'individu com per a la societat⁹⁵. En els països industrialitzats, el tractament d'individus amb sobrepès i obesitat representa fins al 6% dels costos totals (directes i indirectes) de l'atenció sanitària. Els NIH van calcular el cost total del sobrepès i de l'obesitat l'any 1995 als EUA i fou de 99.200 milions de dòlars, 51.600 milions dels quals eren costos directes (5,7% de la despesa en sanitat als EUA) i 47.600 milions eren costos indirectes (sous perduts per malaltia o incapacitat, ingressos futurs perduts per mort prematura). Encara més impressionants són els costos de les malalties secundàries associades a l'obesitat (referits al mateix any):

- Cost directe de les cardiopaties associades al sobrepès/obesitat: 6.990 milions de dòlars (i no inclou l'íctus).
- Cost directe de la hipertensió associada al sobrepès/obesitat: 3.230 milions de dòlars.
- Cost total de la diabetis de tipus II associada al sobrepès/obesitat: 63.140 milions de dòlars.
- Cost total de l'osteoartritis associada al sobrepès/obesitat: 17.200 milions de dòlars.
- Cost total del càncer de mama postmenopàusic associat al sobrepès/obesitat: 2.320 milions de dòlars.
- Cost total del càncer d'endometri associat al sobrepès/obesitat: 790 milions de dòlars.
- Cost total del càncer de còlon associat al sobrepès/obesitat: 2.780 milions de dòlars.

L'obesitat suposa una gran càrrega econòmica per a l'individu a causa de la pèrdua de sous (els obesos acostumen a tenir més absentisme laboral per problemes de salut) i d'un augment de les primes d'assegurances. El cost de la productivitat perduda atribuïble a l'obesitat l'any 1994 es va quantificar en 3.930 milions de dòlars només als EUA. Els individus amb sobrepès i obesos també passen una gran quantitat de temps intentat aprimar-se: per exemple,

als EUA els productes i serveis d'aprimament generen 33.000 milions de dòlars en vendes l'any. Entre els costos intangibles cal incloure el deteriorament de la qualitat de vida, la disminució de les perspectives laborals i la marginació social.

1.3.10. Prevenció

Encara que no es pot negar que l'obesitat està augmentant a tot el món, hi ha signes que indiquen que aquesta tendència és reversible. En alguns països occidentals com Dinamarca i els Països Baixos, la incidència de l'obesitat es redueix o es manté constant. Per prevenir l'augment de l'obesitat, cal un esforç conjunt tant de l'individu com de la societat.

Les maneres més eficaces de prevenir l'obesitat estan ben establertes: augment de la despesa energètica i reducció del consum energètic, sobretot pel que fa al contingut de greix:

- Reduir la ingesta de calories, sobretot de grasses.
- Evitar el consum excessiu d'alcohol, que conté "calories buides" i inhibeix la moderació.
- Practicar més exercici físic.
- Evitar certs fàrmacs i classes farmacològiques que se sap que fan engreixar.
- Els fàrmacs que poden provocar un augment del pes són les hormones esteroides, la insulina, els inhibidors de la proteasa antiretroviral, els antagonistes dels beta-adrenoreceptors, els antidepressius tricíclics, els inhibidors de la MAO irreversibles, alguns anticonvulsius, el liti i alguns psicotròpics⁹⁶.

Institucional i socialment, és important que l'obesitat es reconegui com a malaltia i que els professionals de la salut es formin per poder oferir tractament i suport. En aquesta crida a combatre l'obesitat, l'Associació Americana de Cardiologia va emfasitzar que un objectiu especialment

important és prevenir l'obesitat dels nens, que l'associació considera clau per reduir tant l'epidèmia actual d'obesitat com la futura⁹⁷.

1.3.11. Tractament

El tractament de l'obesitat és considerablement difícil i té un percentatge d'èxit baix. Tanmateix, es recomana a tots els pacients aprimar-se i reduir el greix corporal si tenen un IMC de 30 o més, així com a aquells amb un IMC entre 25 i 29,9 o amb una circumferència de cintura d'alt risc, juntament amb dos o més factors de risc. L'objectiu del tractament de l'obesitat és produir i mantenir un estat d'equilibri energètic negatiu, en el qual la despesa energètica superi l'aportació^{72, 98}.

L'objectiu de la pèrdua i el manteniment de pes és reduir els riscos per a la salut. Fins i tot una pèrdua de pes moderada i sostinguda del 5% al 10% pot comportar beneficis considerables per a la salut, incloent un descens de la pressió arterial⁹⁹. El manteniment del pes és un aspecte important, ja que tots els pacients que s'aprimen recuperen el pes perdut al cap de tres a cinc anys. Alguns clínics han suggerit que l'obesitat és una malaltia crònica, complexa i multifactorial que, de la mateixa manera que la hipertensió o la diabetis, pot pal·liar-se amb el tractament actual, però mai curar-se¹⁰⁰.

A part de ser necessari un tractament a llarg termini, l'estigma social que va unit a l'obesitat en la majoria de cultures implica que qualsevol tractament eficaç s'emprarà tant per motius estètics com mèdics. Per tant, és imperatiu que els tractaments siguin molt segurs¹⁰¹.

1.3.11.1. Tractament dietètic

Una dieta individualitzada que generi un dèficit de 500-1000 kcal/dia és un component integral de qualsevol programa dirigit a perdre de 0,45 a 0,9 kg a la setmana. El consum de greixos hauria de constituir només el 30% o menys

de l'aportació total de calories, mentre que els hidrats de carboni haurien de suposar el 55% o més. En un estudi recent s'ha demostrat que augmentar la quantitat de fibra alimentària que ingereix l'individu és com a mínim tan important com reduir la quantitat de greix, tant pel que fa a reducció de pes com pel que fa al control de les concentracions d'insulina i dels factors de risc cardiovasculars.

L'enfocament convencional d'una dieta per aprimar-se recomanada per societats mèdiques es basa en una dieta rica en carbohidrats, pobre en greixos i amb dèficit energètic. Tanmateix, les dietes baixes en carbohidrats, riques en proteïnes i riques en greixos s'han fet cada vegada més populars. En un assaig controlat, aleatoritzat i multicèntric d'un any de durada, van avaluar-se els efectes d'aquests tipus de dieta, com la dieta d'Atkins, en relació amb la pèrdua de pes i els factors de risc de malaltia coronària en els obesos. S'assignà a l'atzar a 63 individus la dieta d'Atkins, baixa en carbohidrats, rica en proteïnes i rica en greixos, o bé una dieta convencional rica en carbohidrats, pobre en greixos i amb dèficit energètic. Els resultats van mostrar que la dieta d'Atkins va produir una major pèrdua de pes (diferència absoluta d'aproximadament el 4%) els sis primers mesos, però les diferències entre ambdues dietes no van ser estadísticament significatives transcorregut un any. La dieta convencional va associar-se a una millora més gran dels factors de risc de malaltia coronària. El grau d'acompliment fou dolent en ambdós grups. Cal realitzar assaigs més amplis i amb més durada per avaluar la seguretat i eficàcia a llarg termini de les dietes pobres en carbohidrats, riques en proteïnes i riques en greixos, com la d'Atkins¹⁰².

D'altres elements alimentaris que s'ha suggerit que ajuden a perdre pes són el calci, que modifica la manera que té l'intestí de tractar d'altres nutrients, i l'olestra, un substitut dels greixos sense energia i no absorbible.

1.3.11.2. Activitat física

Segons el Secretari de salut dels EUA, aproximadament el 25% de la població nord-americana és totalment sedentària, i més del 60% no assoleix el grau d'activitat recomanat de 30 minuts al dia⁷¹. L'activitat física és un component essencial de qualsevol programa efectiu per aprimar-se. L'augment de l'activitat física incrementa la despesa energètica i estimula l'acompliment d'una dieta limitada. L'exercici pot augmentar el desig d'ingerir aliments rics en carbohidrats i reduir el desig de menjar aliments grassos. L'exercici també és molt beneficiós per a mantenir el pes corporal i reduir el risc de recuperar el pes perdut.

En un principi, cal recomanar sessions d'activitat física moderada de 30 a 45 minuts, de tres a cinc dies a la setmana. Tots els pacients adults haurien de fixar-se un objectiu a llarg termini per acumular com a mínim 30 minuts o més d'activitat física d'intensitat moderada cada dia. Entre les activitats recomanades figuren caminar, nedar, anar amb bicicleta, fer *jogging* i practicar aeròbic i esports com el tennis i el voleibol. Reduir el temps sedentari (per exemple, pujar escales en comptes d'anar amb ascensor) és un altre enfocament per augmentar l'activitat física. Les formes menys convencionals d'activitat física (passejar el gos, la jardineria) també són beneficioses.

La intervenció del metge pot ser clau perquè el pacient comenci a practicar l'exercici físic. Tanmateix, en un estudi es va demostrar que només el 42% dels 12.838 adults que hi van participar havien rebut la recomanació d'aprimar-se del seu metge. A més a més, els resultats d'una enquesta nacional van demostrar que només el 34% dels metges van aconsellar els seus pacients de fer activitat física. S'ha emfasitzat la importància d'assessorar els pacients sobre l'activitat física, i potser no es tarda més de tres a cinc minuts durant la visita al metge¹⁰³.

1.3.11.3. Teràpia conductual

Pel que fa al control de pes, la teràpia conductual es refereix a un seguit de principis i tècniques dirigits a modificar l'alimentació, l'exercici físic i la manera de pensar. La teràpia conductual augmenta l'acompliment i l'eficàcia del tractament basat en la dieta i l'exercici físic. Aquest enfocament es basa en la teoria que alguns individus estan predisposats a tenir sobrepès. La teràpia conductual ajuda els pacients amb sobrepès o obesitat a adaptar la seva dieta i el seu estil de vida per mantenir-se a l'extrem més baix del rang dels seus possibles pesos, tot i que és realista anticipar que el pacient continuarà tenint sobrepès després del tractament¹⁰⁴.

Entre els mètodes conductuals específics figuren l'automonitorització, el tractament de l'estrès, el control dels estímuls, la resolució de problemes, el tractament de les contingències, la reestructuració cognitiva i el suport social. Cal identificar i modificar els esdeveniments o estímuls específics que s'associen amb hàbits inadequats com l'alimentació dolenta, la manca d'exercici o maneres inapropiades de pensar. Es recomana emprar diverses estratègies. La teràpia conductual és un component especialment important en el manteniment del pes, que requereix com a mínim tant d'esforç com la pèrdua, però proporciona menys satisfacció¹⁰⁵. En el pacient que pren medicaments per perdre pes, la teràpia conductual pot facilitar l'acompliment del tractament farmacològic.

1.3.11.4. Farmacoteràpia

Els pacients amb obesitat (IMC de 30 o superior) o sobrepès (IMC de 27 o superior) que presenten com a mínim dos factors de risc cardiovascular i que no poden controlar el seu pes només amb la dieta i l'exercici físic poden ser candidats al tractament farmacològic. Entre el factors de risc cardiovascular definits per l'Institut Nacional del Cor, el Pulmó i la Sang (NHLB) figuren el tabaquisme, la hipertensió (pressió arterial sistòlica de 140 mmHg o superior, o diastòlica de 90 mmHg o superior), concentracions altes de colesterol no

HDL, concentracions baixes de colesterol HDL, diabetis de tipus II, antecedents familiars de malaltia coronària i l'edat (45 anys o més en homes, 55 anys o més en dones)¹⁰⁶.

Els fàrmacs contra l'obesitat, que poden subdividir-se en agents d'acció central o d'acció perifèrica, redueixen l'ingesta energètica (fàrmacs anorexígens), ja que incrementen la despesa energètica reduint l'absorció de greix o estimulants la mobilització de greixos^{102, 72, 108}. La farmacoteràpia hauria de considerar-se només com a part d'un programa d'aprimament exhaustiu que comporta també dieta, exercici físic i teràpia conductual⁷¹. Els fàrmacs comercialitzats per al tractament de l'obesitat s'indiquen en els apartats següents.

1.3.11.4.1. Agents d'acció central

La majoria dels fàrmacs comercialitzats per a l'obesitat van dirigits al control de la gana a través del sistema nerviós central i actuen mitjançant sistemes noradrenèrgics i serotoninèrgics per activar els senyals de sacietat perifèrics, i així inhibeixen o finalitzen els senyals de gana. No obstant això, els fàrmacs antiobesitat d'acció central no estan exempts d'efectes secundaris, ja que els neurotransmissors i els receptors implicats en la regulació de la gana també s'empren per controlar d'altres processos corporals. Les reaccions negatives que es deriven del seu ús van des de la hipertensió fins a la valvulopatia cardíaca i, fins i tot, la mort¹⁰⁹.

1.3.11.4.1.a) Agents adrenèrgics simpaticomimètics

Els fàrmacs noradrenèrgics com el dietilpropió, el mazindol i la fentermina, emprats en combinació amb una dieta i amb exercici, produeixen una pèrdua de pes moderada a curt termini. Tanmateix, no s'han estudiat formalment els seus efectes a llarg termini i, si se suspèn l'administració acostuma a recuperar-se el pes perdut. Els agents noradrenèrgics tenen un perfil

favorable d'efectes negatius. Els més freqüents són insomni, irritabilitat, cefalea, nerviosisme, nàusees i restrenyiment. Tanmateix, s'associen també a possibles efectes cardiovasculars i, en conseqüència, no poden emprar-se en períodes superiors a dotze setmanes¹¹⁰.

1.3.11.4.1.b) Agents serotoninèrgics

L'associació entre la serotonina (5-HT) i la gana va establir-se fa més de vint anys, quan es va observar que l'administració de 5-HT o dels seus precursors a ratolins reduïa la ingesta, el ritme amb què es menjava i la grandària de les racions. Va demostrar-se que els fàrmacs que eviten la recaptació de 5-HT o augmenten el seu alliberament produïen canvis semblants, mentre que els que inhibien la síntesi neuronal de 5-HT tenien l'efecte contrari. Més recentment, s'ha demostrat que 5-HT inhibeix específicament el consum de macronutrients (greixos, hidrats de carboni i proteïnes). Dels catorze subtipus de receptors de 5-HT coneguts, els receptors 5-HT_{1B} o 5-HT_{2C} semblen ser els causants dels efectes en la regulació de la gana¹¹¹.

Entre els fàrmacs serotoninèrgics es troben la fenfluramina i la dexfenfluramina, que s'han retirat de tot el món. Aquests compostos estimulen l'alliberament de 5-HT i inhibeixen la seva recaptació. Els estudis van demostrar l'aparició de valvulopatia cardíaca en el 35% dels pacients tractats amb fenfluramina associada a fentermina, i ambdós fàrmacs van retirar-se del mercat l'any 1997¹¹².

La sibutramina clorhidrat monohidrat (comercialitzada amb el nom de *Meridia* als EUA i Canadà i com a *Reductil* a la resta del món) és un dels nous tractaments afegits a la gamma terapèutica antiobesitat. Aquest compost inhibeix la recaptació de noradrenalina i serotonina. A diferència de la fenfluramina i la dexfenfluramina no estimula la secreció de 5-HT, per la qual cosa s'espera que tingui un perfil de seguretat millor. La sibutramina té efectes anoxerígens i estimula la termogènesi. Està aprovada per al tractament de l'obesitat a llarg termini (fins a un any). També s'ha estudiat en

pacients amb obesitat i diabetis concurrents, amb resultats favorables. Després de suspendre el tractament, alguns pacients tornen a recuperar el pes perdut durant la teràpia amb sibutramina. No obstant això, el 77% dels pacients que continuen prenent el fàrmac a llarg termini mantenen la pèrdua de pes^{113, 114, 115}.

1.3.11.4.1.c) Fàrmacs que actuen en els receptors canabinoïdes

Els receptors canabinoïdes són membres de la superfamília de receptors acoblats a la proteïna G. El subtipus de receptor canabinoïde 1 (CB1) es troba àmpliament distribuït pels òrgans centrals i perifèrics, com el cervell, els teixits adiposos i els sistemes gastrointestinal, pulmonar, reproductor i cardiovascular. S'ha postulat que els receptors canabinoïdes controlen els neurotransmissors, inclosos el glutamat, el GABA, la noradrenalina, la serotonina, la dopamina, l'acetilcolina, etc. El receptor CB1 intervé en la regulació de l'equilibri energètic i el pes corporal¹¹⁰.

Els investigadors han descobert que l'oleiletanolamida (OEA), una substància química que pertany a la família de les etanolamides que es generen a l'intestí prim, fa disminuir la gana i redueix de forma significativa l'augment de pes en les rates. L'OEA s'associa a una família de neurotransmissors coneguda com a anandamides, que són semblants a l'ingredient actiu de la marihuana. Els investigadors també han observat que les rates privades de menjar presenten concentracions naturals menors d'OEA, fet que suggereix que aquestes substàncies químiques tenen un paper clau en la mediació de la conducta alimentària i la gana, i poden ser un objectiu eficaç en el tractament de l'obesitat¹¹⁶.

1.3.11.4.2. Tractaments dirigits a la leptina

La leptina, el producte del gen *ob*, és una hormona peptídica derivada dels adipòcits i de pes molecular baix (16 Da) que té un paper clau en la regulació

de la ingesta alimentària i de la despesa d'energia, mitjançant la unió a receptors de leptina a l'hipotàlem. La leptina és també un regulador important de les funcions neuroendocrina i reproductora. En investigacions recents s'indica que la leptina és gairebé tan important en la salut humana com la insulina, i el seu possible ús com a tractament per a l'obesitat i els trastorns associats ha suscitat gran interès entre els científics.

L'obesitat humana es caracteritza per una resistència central o perifèrica a la leptina o per un descens de la sensibilitat a la leptina, malgrat la presència de concentracions anormalment elevades de l'hormona en el plasma. Recentment, s'ha proposat que la leptina exerceix una funció coordinadora o reguladora dels efectes dels neurotransmissors i dels neuropèptids, que són aparentment diferents, en la conducta alimentària, el metabolisme i l'equilibri energètic, així com de les respostes a aquests darrers factors¹⁰⁹.

Simplificant, la leptina informa el cervell de com es troben les reserves d'energia del cos. La quantitat de leptina excretada per les cèl·lules adiposes depèn de la seva grandària i del nombre. Si el menjar és escàs, les cèl·lules es contrauen i segreguen petites quantitats de l'hormona, amb la qual cosa es redueix l'activitat de les cèl·lules neuronals portadores de receptors de leptina a l'hipocamp. Aquest fet estimula la producció del neuropèptid Y i de la proteïna relacionada amb el gen Agouti, i inhibeix alhora la producció de l'hormona estimuladora de melanòcits alfa (MSH- α) i de transcrits regulats per cocaïna i anfetamines (CART). Els dos primers estimulen la gana, mentre que els dos darrers eliminen la sacietat. Quan aquest equilibri delicat es trenca, el resultat és l'obesitat¹¹⁷.

Els estudis realitzats fins ara amb la leptina han aportat també nous compostos que poden esdevenir tractaments antiobesitat encara més eficaços. Diverses empreses farmacèutiques estan desenvolupant molècules que actuen corrent avall en el mecanisme de la leptina, com les que interactuen amb el neuropèptid Y, la proteïna relacionada amb el gen Agouti o el sistema melanocortina¹¹⁸.

1.3.11.4.3. Fàrmacs que actuen en els receptors dels neuropèptids Y

El neuropèptid Y (NPY) de 36 aminoàcids és un dels neurotransmissors més abundants i es troba distribuït àmpliament en el cervell humà. Sembla que exerceix funcions reguladores importants en els sistemes nerviosos central i perifèric^{119, 120}. Es troba a tot el sistema nerviós central i intervé en la regulació de diverses funcions neuroendocrines, com l'estimulació de la ingesta alimentària. L'NPY és un estimulament central potent de la gana, promou que s'iniciï l'acte de menjar i endarrerix el seu final¹²¹. L'NPY pot ser un dels mitjancers dels efectes de la leptina al cervell¹²⁰. Aquesta activitat sembla que està intermediada pels receptors d'NPY Y5 o Y1 acoblats a la proteïna G a l'hipotàlem. Els antagonistes Y1 i Y5 s'estan estudiant per la seva capacitat de reduir el consum d'aliments en individus amb obesitat.

Una vegada confirmada l'eficàcia del PPY-3-36 en models preclínic i garantida la seva seguretat en individus normals, es realitzà un estudi per avaluar l'eficàcia anorètica del pèptid en persones obesas. Dos grups de 12 voluntaris sans (prim i obes) es van incloure en un estudi creuat, aleatoritzat, a doble cec i controlat amb placebo. Es va examinar cada individu dues vegades, separades per un període d'adaptació d'una setmana. Després de passar tota la nit de dejú, els participants van rebre una infusió única de PYY o bé de placebo. Dues hores després, se'ls va oferir que mengessin en un bufet lliure i es va calcular la ingesta calòrica. La ingesta va ser inferior en els 24 voluntaris que havien rebut PYY. Encara que els individus obesos tenien xifres de PYY més baixes per la seva naturalesa que els individus de control prim, no van mostrar-se refractaris als efectes anorètics de l'hormona administrada de manera exògena. Aquests resultats reforcen el paper del dèficit de PYY en la patogènesi de l'obesitat i suggereixen que el tractament de substitució de PYY pot ser eficaç per a l'obesitat¹²².

1.3.11.4.4. Inhibidors de la producció de ghrelina

L'hormona ghrelina gastrointestinal, que assoleix la seva concentració màxima abans dels àpats i estimula l'alimentació, activa les neurones que intervenen en el control de la gana a l'hipotàlem¹⁰⁹. En estudis recents s'ha definit el seu mecanisme exacte d'acció. Els experiments sobre l'expressió de l'hormona en el cervell de ratolins han detectat l'hormona ghrelina a neurones, que prèviament no s'havien caracteritzat, a regions contigües dels nuclis hipotalàmics arcuat, paraventricular, ventral i posterior. S'ha demostrat que la ghrelina s'uneix als seus receptors bàsicament a les neurones presinàptiques que expressen NPY a l'hipotàlem. L'anàlisi electrofisiològic ha mostrat que la ghrelina despolaritza i augmenta l'activitat al nucli arcuat de les neurones NPY (com l'alliberament de proteïna relacionada amb el gen Agouti i NPY) de l'ordre de 3,7 vegades. A més a més, l'hormona redueix l'alliberament perisinàptic de GABA, un efecte que imita el de l'NPY. D'acord amb aquests resultats, s'ha creat un model de l'activitat de l'hormona ghrelina al cervell. Atesa la distribució de l'hormona a l'interior de l'hipotàlem, s'ha suggerit que modula la informació circadiana/visual (és a dir, els senyals diaris que indiquen gana i sacietat) mitjançant l'estimulació de l'alliberament de neurotransmissors i pèptids orexígens. Això concorda amb els seus efectes en l'estimulació de la ingesta alimentària. Aquestes dades indiquen que els compostos que limiten la producció de ghrelina poden ser útils per reduir la gana i, per tant, per tractar l'obesitat greu^{123, 124}. La recerca d'antagonistes de la ghrelina naturals i sintètics o la producció d'inhibidors segueix el seu camí¹⁰⁸.

1.3.11.4.5. Agonistes de la colecistocinina

La colecistocinina (CCK) és un pèptid lineal que se sintetitza com una prehormona i després es fragmenta de manera proteolítica per generar una família de pèptids que tenen el mateix terme "carboxi". En el CCK-8 (vuit aminoàcids) es reté tota l'activitat biològica, però també es produeixen pèptids de 33, 38 i 59 aminoàcids. Els pèptids de CCK se segreguen a partir

de les cèl·lules epitelials de la mucosa en el primer segment de l'intestí prim (duodè) i faciliten la digestió a l'intestí prim. Estimulen la contracció de la vesícula biliar i provoquen l'alliberament de bilis i la secreció d'enzims pancreàtics a l'intestí prim. Les neurones del sistema nerviós entèric també produeixen CCK, que es distribueix per tot el cervell. Dóna sensació de sacietat quan s'injecta als ventricles cerebrals en models animals. La CCK actua mitjançant receptors amb domini 7-transmembrana acoblats a proteïnes G: el receptor CCK-A es troba abundantment a les cèl·lules acinoses pancreàtiques; i el receptor CCK-B es troba al cervell i a l'estómac (també funciona com a receptor de gastrina)¹⁰⁸. La identificació dels agonistes dels receptors CCK no peptídics com a possibles tractaments per a l'obesitat és el nucli de la investigació de diverses empreses farmacèutiques.

1.3.11.4.6. Agonistes de la melanocortina

Les melanocortines són un grup d'hormones peptídiques derivades de la proopiomelanocortina de la hipòfisi (POMC). El sistema melanocortinèrgic central desenvolupa un paper clau en la regulació a llarg termini de la ingesta alimentària dels mamífers i l'homeòstasi energètica. El receptor de melanocortina 4 (MC4R) acoblat a proteïnes G s'expressa, principalment, a l'hipotàlem i s'ha identificat com un mitjancer important que regula la conducta alimentària i l'homeòstasi del pes corporal. Els ratolins amb mutacions nul·les al gen MC4R desenvolupen hiperfàgia, obesitat i hiperinsulinèmia, i s'ha demostrat que els pèptids amb activitat agonista dels receptors MC4 inhibeixen la ingesta alimentària. També s'ha identificat una variant disfuncional del receptor MC4 en individus genèticament obesos. L'agonisme dels receptors de melanocortina MC4, i potser també els receptors MC3, pot ser un mecanisme nou per produir sacietat i controlar el pes a llarg termini^{125, 126}.

1.3.11.4.7. Factor neurotròfic ciliar

Els estudis sobre la via de senyalització de la leptina van ajudar a descobrir les propietats anorexígenes de neurocitocines associades amb el factor neurotròfic ciliar (CNTF) i LIF. El receptor de superfície de CNTF està estretament associat amb el receptor de leptina. De la mateixa manera que la leptina, el factor de creixement nerviós activa vies de senyalització intracel·lulars similars i es troba a llocs semblants de l'hipotàlem. Després de la injecció de CNTF, els ratolins amb sobrepès van perdre teixit adipós. El tractament amb CNTF no provoca respostes d'estrès ni desencadena senyals de gana, que acostumen a associar-se amb la privació de menjar, i, per tant, quan se suspèn el tractament, no es recupera el pes perdut. Una teoria indica que el CNTF pot alterar el valor fix (*setpoint*) del pes corporal hipotalàmic¹²⁷.

1.3.11.4.8. Antagonistes dels receptors d'orexina 1

El descobriment, l'any 1998, dels pèptids reguladors de la gana, orexina A i orexina B, és un dels avenços més recents en la investigació de l'obesitat. El sistema central de receptors de l'orexina consta de dos receptors, orexina 1 (OX-1) i orexina 2 (OX-2), i els seus respectius agonistes peptídics, orexina A i orexina B (hipocretina 1 i hipocretina 2). S'ha suggerit que aquest sistema participa en la regulació de la conducta alimentària i de la funció locomotriu. L'administració de qualsevol dels pèptids en el sistema central de rates va estimular la ingesta alimentària, fet que indica que influeix en la gana. També pot intervenir en la regulació de l'excitació sexual i dels processos relacionats amb el son^{128, 129}.

1.3.11.4.9. Inhibidors de la sintetasa d'àcids grassos

La sintetasa d'àcids grassos (FAS) catalitza la síntesi reductora del palmitat a partir d'acetil-coenzim A (acetil-CoA) i malonil-coenzim A (malonil-CoA). En un estudi realitzat a la Facultat de Medicina de la Universitat John Hopkins va

demostrar-se que el C-75, un nou inhibidor de la sintetasa d'àcids grassos, redueix la ingesta alimentària i el pes corporal dels ratolins. Els ratolins tractats amb C-75 van experimentar una pèrdua de pes reversible i depenent de la dosi, un efecte que també va observar-se en els que tenien depleció de receptors d'IL-1 i TNF- α , fet que suggereix que la pèrdua de pes enregistrada no hi va intervenir una resposta inflamatòria. El C-75, administrat amb una dosi de 15 mg/kg i.p., redueix més d'un 90% la ingesta alimentària durant les primeres 24 hores, i la inhibició de la gana comença durant els 20 minuts posteriors a l'administració del tractament. Entre les 48 i les 72 hores següents, la gana va tornar a ser normal. A més a més, els ratolins tractats amb C-75 van perdre un 45% més de pes que els animals en dejú, potser perquè es va continuar emprant de manera normal l'energia malgrat la disminució de la ingesta alimentària. El compost inhibeix l'expressió del neuropèptid Y a l'hipotàlem. Així mateix, la reducció de pes produïda per aquest fàrmac va semblar que era independent de la leptina. En ratolins *ob/ob* amb dèficit de leptina, el C-75 va reduir l'obesitat i va corregir la hiperglucèmia. La gana produïda pel C-75 està intermediada, sembla ser, per l'acumulació de malonil-CoA. Aquests resultats refermen la intervenció de la sintetasa d'àcids grassos en el control de la conducta alimentària¹³⁰.

1.3.11.4.10. Antagonistes dels receptors d'MCH

L'hormona concentradora de melanina (MCH) és un neuropèptid orexigen produït a l'hipotàlem, que constitueix una diana de senyalització de la leptina i que ha palesat que regula la conducta alimentària dels mamífers. Investigadors de la Facultat de Medicina de Harvard han documentat l'existència d'una via de senyalització d'MCH intacta en els adipòcits de ratolins, mitjançant la qual modula la síntesi i la secreció de leptina¹³¹.

Investigadors de Merck & Co. han verificat aquestes dades estudiant els efectes de l'agonisme i l'antagonisme dels receptors MCH-1 en la gana de rates típiques. Va demostrar-se que l'agonisme crònic dels receptors d'MCH-1 augmentava significativament les concentracions plasmàtiques d'insulina i

leptina i estimulava la gana, l'augment de pes i l'eficiència calòrica. En canvi, l'antagonisme crònic d'MCH-1 produeix un descens mantingut de la ingesta alimentària i redueix l'augment del greix i del pes corporal en comparació amb els controls; no va observar-se cap efecte a la massa de greix. Aquestes dades refermen l'ús d'antagonistes d'MCH-1 en el tractament de l'obesitat¹³².

1.3.11.4.11. Diversos fàrmacs d'acció central

Apart dels mecanismes importants descrits anteriorment, se sap que hi ha d'altres fàrmacs en desenvolupament que exerceixen els seus efectes anorètics mitjançant un mecanisme central, que encara no s'ha determinat.

1.3.11.4.12. Fàrmacs d'acció perifèrica

Els fàrmacs antiobesitat d'acció perifèrica (representats pels inhibidors de la lipasa pancreàtica, els agonistes dels β 3-adrenoceptors, els moduladors dels receptors d'hormones tiroïdes, etc.) estan dissenyats per modificar l'ús de la grassa i de les calories que realitza l'organisme, i no tant per inhibir la ingesta de greix i calories mitjançant mecanismes dirigits al sistema nerviós central. Malgrat que l'èxit amb aquesta mena de fàrmacs ha estat fins ara limitat, generalment, els fàrmacs antiobesitat d'acció perifèrica segueixen essent objecte d'investigació i desenvolupament.

1.3.11.4.13. Inhibidors de la lipasa pancreàtica

Els inhibidors de la lipasa, més que suprimir la gana, inhibeixen en part la fragmentació dels greixos en la llum de l'estómac i de l'intestí prim, i amb això redueixen la quantitat de greix alimentari absorbit. *Orlistat* (Xenical), el primer fàrmac amb aquest mecanisme d'acció comercialitzat, inhibeix l'absorció dels triacilglicèrids alimentaris aproximadament un 30%. En estudis clínics, *Orlistat* va aconseguir una pèrdua mitjana de pes del 10% per sota del

pes inicial, i després la pèrdua de pes s'estabilitza; això indica que en aquest punt participa algun tipus de contramecanisme que evita que hom continuï aprimant-se. Està indicat per al tractament de l'obesitat, inclosos l'aprimar-se, mantenir el pes i la reducció del risc de recuperar el pes perdut quan s'utilitza amb un règim hipocalòric. Si es compara amb el règim tot sol, la pèrdua de pes amb *Orlistat* s'ha associat també amb una millora significativa de comorbiditats com la hipertensió, la hiperlipidèmia i la diabetis. Els efectes negatius d'*Orlistat* són causats, bàsicament, pel seu mecanisme d'acció. Entre ells figuren efectes gastrointestinals de curta durada, com femta grassa o oliosa, augment de la defecació, femta líquida, dolor abdominal, etc. Atès que l'absorció sistemàtica del fàrmac és mínima, és inhabitual que apareguin d'altres efectes negatius.

1.3.11.4.14. - Agonistes dels β 3-adrenoceptors

Els tres receptors β -adrenèrgics (β 1, β 2 i β 3) acoblats a proteïnes G són els principals reguladors de la lipòlisi en teixit adipós blanc i de la termogènesi en teixit adipós marró. Mentre que els β 1-adrenoceptors i β 2-adrenoceptors s'expressen a bastament, la distribució dels β 3-receptors se centra principalment en els adipòcits. Els receptors β 3-adrenèrgics es van descriure per primera vegada l'any 1983. Els agonistes dels β 3-adrenoceptors són agents termogènics que augmenten la despesa energètica estimulant la generació de calor, fet pel qual poden considerar-se estimulants metabòlics. Els pacients que només assoleixen una pèrdua lleugera de pes durant el tractament alimentari i que tenen tendència a recuperar pes, es caracteritzen per una despesa energètica menor, una menor activitat simpàtica i una capacitat, també menor, per mobilitzar les reserves de greix en comparació amb aquells que aconsegueixen aprimar-se amb més èxit. Els agonistes β 3-adrenoceptors inhibeixen la gana i augmenten la despesa energètica, la lipòlisi i l'oxidació grassa. Els estimulants metabòlics garanteixen que la despesa d'energia es mantingui quan es redueix la ingesta alimentària¹¹⁰.

1.3.11.4.15. Fragments de l'hormona del creixement

Se sap que l'hormona humana del creixement (hGH) regula el metabolisme lipídic en el teixit adipós *in vitro* i *in vivo*, fet que estimula la mobilització del greix i produeix pèrdua de pes. S'ha suggerit que aquests efectes estan associats a canvis en l'expressió i funció del β -adrenoceptor.

Metabolic Pharmaceuticals està desenvolupant una nova classe de fàrmacs antiobesitat basats en el descobriment d'una petita regió de la molècula de l'hGH d'origen natural, de menys d'una desena part de la seva grandària total, anomenada hGH¹⁷⁷⁻¹⁹¹. Aquesta regió sembla ser la causa del seu efecte específic en el greix i sembla que no tenen cap efecte en el creixement ni en la resistència a la insulina. AOD-9604, un fragment de 14 aminoàcids del terme-C de l'hGH, és el més potent d'un seguit de variants pèptides de l'hGH¹⁷⁷⁻¹⁹¹ sintetitzada a Metabolic. En estudis de la Universitat Monash d'Austràlia s'han examinat els efectes metabòlics d'AOD-9604 en rates Zucker obeses. Se'ls administrà cada dia dosis orals de 500 μ g/kg durant 19 dies. El tractament redueix l'augment del pes corporal un 50% en comparació amb el grup de control, i s'observà una diferència significativa el cinquè dia. Aquest efecte pot atribuir-se, al menys en part, a l'augment de l'activitat lipolítica del teixit adipós. A diferència de l'hGH, el tractament crònic amb AOD-9604 no s'associà amb un descens de la sensibilitat a la insulina, i els experiments preliminars sobre toxicitat no van indicar l'existència de cap anomalia de caràcter hematològic, bioquímic o d'altre tipus, després del tractament amb aquest compost¹³³.

Encara que aquests resultats indiquen que l'hormona de creixement actua en l'obesitat, un estudi realitzat per investigadors de la Clínica Mayo va arribar a conclusions diferents. Els investigadors van revisar i resumir assaigs clínics en què es tracta adults obesos amb l'hormona del creixement. Van detectar que malgrat que les concentracions sèriques baixes de l'hormona del creixement s'associaven a l'obesitat, la major part dels estudis van indicar que els efectes beneficiosos del tractament amb l'hormona en l'obesitat eren petits o nuls¹³⁴.

1.3.11.4.16. Adiponectina

La proteïna associada al complement dels adipòcits (30 kDa), també anomenada adiponectina o Acrp30, és una proteïna segregada que s'expressa exclusivament en els adipòcits diferenciats. La proteïna del ratolins també es coneix com AdipoQ i el seu homòleg humà s'anomena APM1 o GBP28. Se sap que l'expressió d'Acrp30/APM1 es redueix en el teixit adipós dels ratolins i dels humans obesos, però encara s'estan estudiant les funcions exactes de la proteïna. En un article important, uns investigadors van presentar dades que indicaven que Acrp30 és una hormona del teixit adipós que participa en el control de l'homeòstasi de l'energia. Aquests investigadors van descobrir el fragment de l'extrem globular proteolític de la proteïna humana en el plasma humà i a continuació van preparar la proteïna recombinant gAcrp30. El domini de la proteïna va mostrar que era actiu des del punt de vista farmacològic, fet que produeix una supressió significativa de l'augment de la concentració plasmàtica d'àcids grassos lliures, glucosa i triacilglicèrids observat en ratolins que van seguir una dieta rica en greixos o als quals se'ls administrà una injecció i.v. d'*Intralipid*. En canvi, el tractament amb Acrp30 completa amb les mateixes dosis o amb dosis superiors només va exercir efectes transitoris i menys potents en els àcids grassos lliures i la glucosa en plasma, mentre que no va tenir cap efecte significatiu en els triacilglicèrids en plasma. Experiments posteriors van indicar que aquests efectes de gAcrp30 es deuen, al menys en part, a un augment de l'oxidació d'àcids grassos lliures pel múscul esquelètic. També s'han realitzat estudis en ratolins normals als quals s'administrà una dieta rica en greixos i sacarosa i tractats amb 2,5 µg/dia de gAcrp30, 5 µg/dia d'Acrp30 o sèrum fisiològic mitjançant el bombeig osmòtic durant els últims deu dies. A diferència dels ratolins tractats amb sèrum i amb la dosi completa d'Acrp30, que van continuar engreixant-se, els ratolins que van rebre gAcrp30 van palesar una reducció de pes significativa i mantinguda. Aquestes descobertes es confirmaren en un estudi semblant en ratolins obesos, en què els animals tractats amb gAcrp30 amb una dosi de 25 µg s.c. dues vegades al dia van presentar una reducció del pes corporal inicial durant el període de tractament de 16 dies, sense que s'observés canvis en la ingesta alimentària, en comparació amb un descens del 3,2% en els ratolins als que

s'administrà la mateixa dosi d'Acrcp30. Aquestes dades indiquen que gAcrcp30 pot ser un nou compost per controlar el pes corporal sense afectar la ingesta d'aliments, mitjançant un efecte perifèric en l'oxidació dels àcids grassos lliures musculars¹³⁵.

1.3.11.4.17. Moduladors dels receptors de l'hormona tiroide

L'hormona tiroide natural augmenta el ritme metabòlic de l'organisme, i es creu que aquest fet redueix l'obesitat. Tanmateix, l'hormona tiroide natural també té efectes en el cor que eviten el seu ús en el tractament de l'obesitat. En un programa d'investigació conjunt, Karo Bio i Bristol-Myers Squibb, han descobert un modulador selectiu per als teixits del receptor de l'hormona tiroide que augmenta el metabolisme sense produir efectes negatius de tipus cardíac. En determinats models animals, el fàrmac candidat del programa ha produït una pèrdua de pes significativa i ha mostrat una finestra terapèutica àmplia. A més a més d'un compost de primera generació que s'estudià breument en assaigs de fase I abans de ser suspès el seu desenvolupament atesos els estudis preclínics sobre toxicitat, les empreses segueixen col·laborant en la descoberta i el desenvolupament de compostos de segona generació que poden ampliar les possibles indicacions per a nous moduladors dels receptors d'hormona tiroide.

1.3.11.4.18. Moduladors PGC-1

Els receptors activats per proliferadors de peroxisomes (PPAR) són una classe de receptors nuclears activats per lligands que modulen l'expressió genètica com a resposta als àcids grassos, els metabolits derivats dels lípids i els fàrmacs per a la diabetis. Dels tres gens PPAR coneguts, la isoforma γ és un regulador important de l'adipogènesi i l'emmagatzemament de l'energia. Les investigacions recents realitzades per diversos equips d'investigació de tot el món han mostrat que el PPAR γ pot estar implicat en la dissipació de l'energia quan s'uneix al nou activador transcripcional PGC-1, i han confirmat que PGC-

1 és un factor pleotròpic que actua com a regulador de la dissipació d'energia. Com a tal, PGC-1 pot ser una diana important per als tractaments futurs antiobesitat¹³⁶⁻¹³⁸.

1.3.11.4.19. Fàrmacs antiobesitat

A més a més de les classes principals de fàrmacs descrites anteriorment (d'acció central i perifèrica), s'estan desenvolupant diversos productes per a l'obesitat. Tanmateix, el seu mecanisme d'acció no s'ha establert o es desconeix.

1.3.11.4.20. Remeis herbacis i suplementes nutricionals

S'ha comunicat que els remeis herbacis com l'herba de Sant Joan i l'herba efedra (efedrina) produeixen una pèrdua de pes, sobretot si es combinen¹³⁹. La combinació d'efedrina i guaranà (*Paullinia cupana*), un estimulants emprat pels indígenes brasilers que conté una concentració molt elevada de cafeïna, pot ajudar també a aprimar-se. De tota manera, encara no s'han fet estudis a llarg termini. La combinació d'efedrina i cafeïna s'ha estudiat durant un any com a màxim, comunicant-se una pèrdua significativa de pes en un assaig amb cegament doble i controlat amb placebo. És important destacar que l'efedrina s'ha associat a nombrosos efectes tòxics, incloses 17 morts. Una avaluació exhaustiva d'informació científica procedent de nou bases de dades va mostrar que no existeixen dades suficients per refermar l'ús d'efedra per estimular la pèrdua de pes a llarg termini i que l'administració d'efedra s'associa a palpitations cardíagues i trastorns psiquiàtrics, gastrointestinals i del sistema nerviós¹⁴⁰. D'altres remeis herbacis comercialitzats per a l'obesitat són l'àcid hidroxicítric (*Garcinia hanburyi*) i la reïna de gugaló (gugulípid). Es disposa de poques dades que refermin l'eficàcia d'aquests dos preparats¹⁴¹.

En investigacions recents s'ha demostrat que *Zenergen*, una combinació patentada de *Chromax*® (picolinat de crom) i *Tonalin*® CLA (àcid linoleic

conjugat), pot reduir el greix i estimular l'aprimament. Dades *in vitro* i obtingudes en animals suggereixen que *Zenergen* estimula el metabolisme dels carbohidrats i millora la composició corporal. Les dades en animals refermen els efectes sinèrgics del preparat de *Zenergen* per a la pèrdua de pes, i els beneficis són superiors als de cada nutrient per separat. A principis del 2004 va concloure un assaig clínic amb aquest compost.

A Kanebo s'ha estudiat un remei tradicional xinès, Bofu-tsusho-san (BOF), per la seva capacitat de prevenir la hipertriacilgliceridèmia i l'acumulació de greix corporal en rates amb gran concentració de fructosa. Quan s'administrà en la dieta al 1,5% o 4,5% (sem./sem.) durant la càrrega de fructosa (25% sem./sem. en aigua potable), BOF va suprimir l'augment del pes corporal i l'elevació de les concentracions sèriques de triacilglicèrids i de l'acumulació de greix corporal, i no va afectar la ingesta d'aliments ni de fructosa. Sembla que en aquests efectes intervenia la seva capacitat per inhibir la síntesi hepàtica de triacilglicèrids i per estimular la lipòlisi d'adipòcits i la termogènesi del teixit adipós marró¹⁴².

1.3.11.5. Estimulació del nervi vague

L'Agència Nord-americana del Medicament (FDA) ha autoritzat a Cyberonics perquè iniciï un estudi clínic preliminar a fi d'avaluar l'estimulació del nervi vague en el tractament de l'obesitat. En aquest estudi s'implantarà a sis pacients amb obesitat greu el sistema NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) i, a continuació, rebran estimulació bilateral supradiafragmàtica. L'ús de l'estimulació del nervi vague com a possible tractament de l'obesitat es dirigeix al conducte clau d'informació entre l'intestí i el cervell, el propi nervi vague. Si els resultats obtinguts en els sis primers pacients justifiquen que es continuï amb l'estudi, es tractaran 24 pacients més en fase II. En el laboratori, s'ha demostrat que l'estimulació del nervi vague és segura i eficaç per reduir la quantitat d'aliment ingerida pels animals, fet que va provocar la pèrdua de pes.

1.4. Insulina

La insulina (del llatí *insula* [illa], atès que es produeix en els illots de Langerhans en el pàncrees)²⁰⁰, és una hormona polipèptida que regula el metabolisme dels carbohidrats. A part de ser el principal efector en l'homeòstasi dels carbohidrats, també participa en el metabolisme dels greixos (triacilglicèrids) i proteïnes –té propietats anabòliques-. Així mateix, afecta d'altres teixits.

La insulina s'utilitza com a tractament en diversos tipus de diabetis *mellitus*. Els pacients amb diabetis *mellitus* tipus I depenen de la insulina exògena (mitjançant injecció subcutània) per sobreviure, ja que presenten un dèficit total de l'hormona; els pacients amb diabetis tipus II produeixen una quantitat d'insulina relativament baixa o bé presenten resistència a la insulina, i si d'altres medicacions són insuficients per controlar les concentracions sanguínies de glucosa, a vegades necessiten administració d'insulina²⁰¹.

La insulina té la fórmula empírica: $C_{254}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$. L'estructura de la insulina canvia lleugerament entre espècies. També canvia la potència de la seva funció reguladora del metabolisme dels carbohidrats. La insulina porcina se sembla especialment a la humana²⁰².

1.4.1. Descobriment i caracterització

L'any 1869, Paul Langerhans, estudiant de medicina de Berlín, estava estudiant l'estructura del pàncrees amb un nou microscopi quan va observar unes cèl·lules que no s'havien identificat abans i que es trobaven disperses pel teixit exocrí²⁰³. S'ignorava la funció que tenien aquests "petits cúmuls de cèl·lules", que més tard es van conèixer com a "illots de Langerhans".

Edouard Laguesse argumentà després que podien produir una secreció que tenia un paper regulador de la digestió²⁰⁴.

1.4.2. Record històric

L'any 1889, el metge alemany Oscar Minkowski va extreure el pàncreas d'un gos sa per demostrar aquest suposat paper en la digestió. Diversos dies després d'extreure-li, la persona que tenia cura de l'animal va notar que les mosques s'alimentaven de l'orina del gos. En analitzar l'orina, van trobar que el gos excretava sucre per l'orina, la qual cosa va posar de manifest per primera vegada la relació entre el pàncreas i la diabetis. L'any 1901, Eugene Opie va donar un pas important, va identificar clarament que la diabetis *mellitus* estava causada per la destrucció dels illots de Langerhans i que només es produïa quan aquests cossos es destruïen parcialment o totalment. Davant d'aquesta demostració quedava clar el vincle entre el pàncreas i la diabetis, però no la natura específica dels illots.

Durant les dues dècades següents, es van realitzar diversos intents per aïllar la secreció dels illots com a possible tractament. L'any 1906, Georg Ludwig Zuelezer va aconseguir, en part, tractar a gossos amb extracte pancreàtic, però no va poder continuar amb el seu treball. Entre l'any 1911 i 1912, E.L. Scott de la Universitat de Chicago va utilitzar extractes pancreàtics aquosos i va observar una lleugera disminució de la glucosúria, però no va poder convèncer el seu director i va tancar la investigació. Israel Kleiner va mostrar efectes similars a la Universitat de Rockefeller l'any 1919, però el seu treball es va veure interromput per la Primera guerra mundial. Nicolae Paulescu, professor de fisiologia a la Facultat de Medicina de Romania va publicar un treball similar l'any 1921 que es va dur a terme a França, i des d'aleshores els romanesos han al·legat que ell és el descobridor legítim.

Tanmateix, l'extracció pràctica de la insulina s'atribueix a un equip de la Universitat de Toronto. L'octubre de l'any 1920, Frederick Banting estava llegint un dels articles de Minkowski i va arribar a la conclusió que eren les

mateixes secrecions digestives que Minkowski havia estudiat originalment les que descomposaven la secreció, la qual cosa permetia realitzar l'extracció amb èxit. Va escriure's una nota per ell mateix: "Lligar els conductes pancreàtics del gos. Mantenir els gossos vius fins que els àcins degenerin i deixin illots. Intentar aïllar la secreció interna d'aquests i que alleugerin la glucosúria."

Banting va viatjar a Toronto per reunir-se amb J.J.R. Macleod, que no va mostrar-se totalment impressionat amb la idea. Tanmateix, li va cedir un laboratori a la universitat, un ajudant, Charles Best, i deu gossos, mentre ell se n'anava de vacances durant l'estiu de l'any 1921. Utilitzant la seva idea, Banting i Best van poder mantenir viu durant tot l'estiu un gos pancreatotomitzat. El seu mètode consistia a efectuar una lligadura al voltant del conducte pancreàtic. Quan es va realitzar un examen al cap d'unes setmanes, les cèl·lules digestives pancreàtiques s'havien mort i les havia absorbit el sistema immunitari, deixant milers d'illots. A continuació van aïllar la proteïna d'aquests illots per produir el que van anomenar *isletina*.

Macleod, quan va tornar d'Europa, va veure el valor de la investigació, però va sol·licitar una repetició de l'experiment per assegurar-se que el mètode realment funcionava. Després de diverses setmanes estava clar que el segon intent també era un èxit, i va ajudar a publicar aquests resultats a Toronto el novembre del mateix any 1921. Tanmateix, necessitava sis setmanes per extreure la *isletina*, la qual cosa alentia l'estudi notablement. Banting va suggerir que intentessin emprar el pàncreas d'un fetus de vedell, que encara no havia desenvolupat glàndules digestives, i es va sentir alleugerit en comprovar que aquest mètode funcionava bé. Amb el problema de subministrament resolt, el gran repte que quedava era purificar la proteïna. El desembre de l'any 1921, Macleod va convidar el brillant bioquímic, James Collip, a col·laborar en el seu treball, i al cap d'un mes es va sentir preparat per començar l'estudi.

L'11 de gener de l'any 1922, Leonard Thompson, un diabètic de 14 anys d'edat, va rebre la primera injecció d'insulina. Per desgràcia, l'extracte era tan

impur, que el pacient va patir un reacció al·lèrgica greu, per la qual cosa es va cancel·lar l'administració de més injeccions. Durant els 12 dies següents, Collip va treballar dia i nit per millorar l'extracte, i el dia 23 es va injectar una segona dosi. Aquesta vegada fou tot un èxit, i no només no va causar efectes adversos evidents, sinó que va aconseguir eliminar completament el símptomes de la diabetis. Tanmateix, Banting i Best mai no van treballar bé amb Collip, ja que el consideraven una mena d'intrús, per la qual cosa Collip va abandonar l'estudi poc després.

Durant la primavera de l'any 1922, Best va aconseguir millorar les seves tècniques fins al punt que si calia es podien extreure grans quantitats d'insulina, però l'extracte seguia essent impur. Però, Eli Lilly, poc després de les seves primeres publicacions l'any 1921, havia contactat amb ells per oferir-los la seva col·laboració, i l'abril van acceptar-la. El novembre, Lilly va fer un avenç molt important, i va produir grans quantitats d'insulina molt pura. Poc després la insulina es posava en venda.

Per aquest descobriment tan important, Macleod i Banting va rebre el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina l'any 1923. Banting, ofès perquè no es va mencionar Best, va compartir la meitat del premi amb ell, i Macleod immediatament va compartir el seu amb Collip.

La seqüència exacta d'aminoàcids que comprèn la molècula d'insulina, la denominada estructura primària, fou determinada pel biòleg molecular britànic, Frederick Sanger. Era la primera proteïna l'estructura de la qual s'establia completament. Per aquesta descoberta se li va atorgar el Premi Nobel de Química l'any 1958 (Figura 16). L'any 1967, després de dècades de treball, Dorothy Crowfoot Hodgkin va determinar la conformació espacial de la molècula, mitjançant estudis de difracció de raigs X. També va rebre un premi Nobel²⁰⁵⁻²⁰⁷.

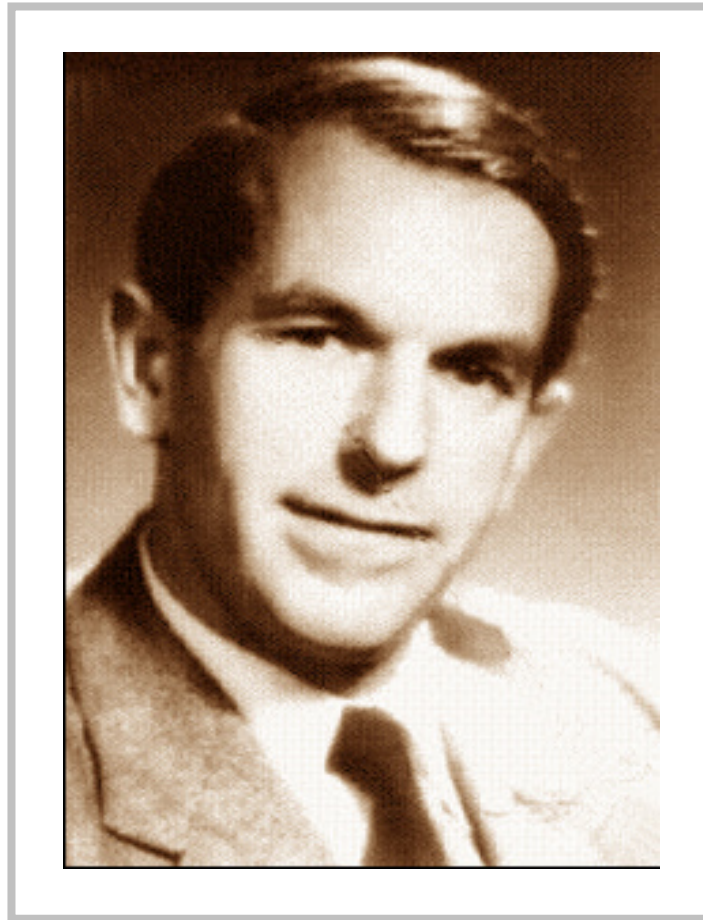


Figura 16: Dr. Frederick Sanger. L'any 1954, va descobrir l'estructura de les proteïnes de la insulina. Premi Nobel de Química l'any 1958.

1.4.3. Estructura i producció

La insulina es sintetitza en els humans i en altres mamífers en el interior de les cèl·lules beta (cèl·lules β) dels illots de Langerhans en el pàncrees (Figura 17).

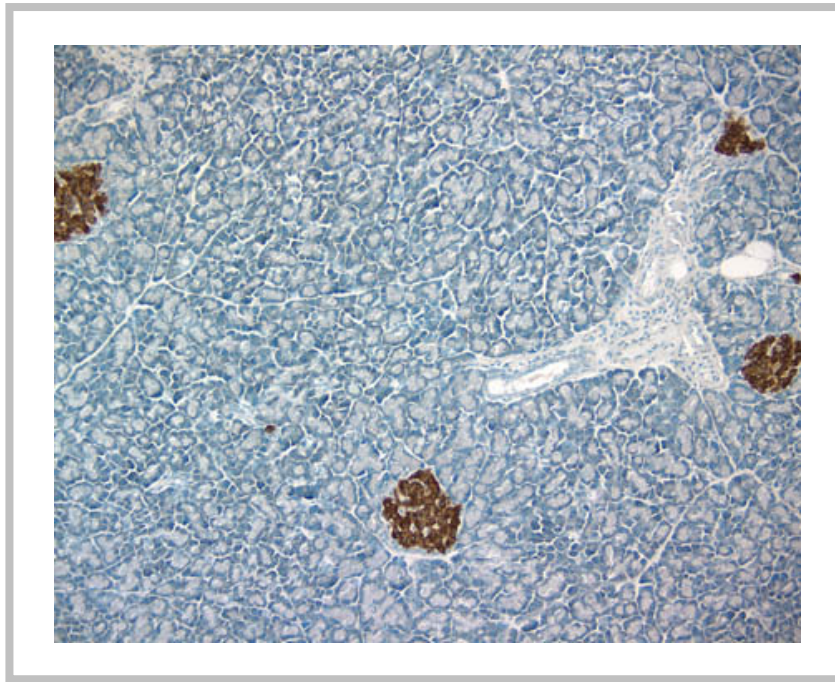


Figura 17: Illot de Langerhans: Tècnica d'IVIC x 64 augments. Tall de pàncrees humà.

Entre un i tres milions d'illots de Langerhans (illots pancreàtics) formen la part endocrina del pàncrees, que principalment és una glàndula exocrina. La part endocrina representa només el 2% de la massa total del pàncrees. A l'interior dels illots de Langerhans, les cèl·lules β constitueixen del 60% al 80% de totes les cèl·lules²⁰⁸.

La insulina es forma a partir de 51 aminoàcids i és una de les proteïnes més petites que es coneixen: les proteïnes més curtes es solen denominar "polipèptids". La insulina bovina difereix de la humana en dos residus aminoàcids, i la insulina porcina en un residu. La insulina dels peixos també

s'assembla suficientment a la humana com per poder ser eficaç. En els humans, la insulina té un pes molecular de 5734. La insulina s'estructura en dues cadenes de polipèptids unides per dos ponts de sulfur (Figura 18). La cadena A consta de 21 aminoàcids i la B, de 30. La insulina es produeix com una molècula prohormona (proinsulina), que més tard es transforma, mitjançant un procés proteolític, en l'hormona activa (Figura 18).

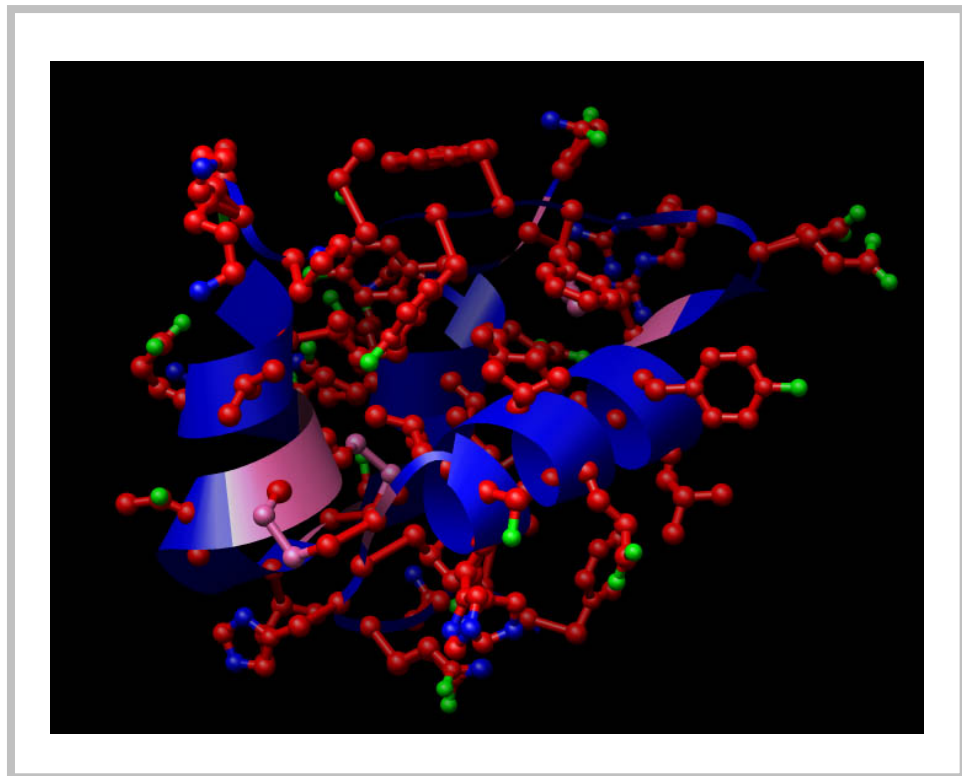


Figura 18: Representació de l'estructura espacial de la molècula de la insulina.

La part romanent s'anomena pèptid C. Aquest polipèptid s'allibera a la sang en quantitats iguals que la proteïna d'insulina. Ja que la insulina externa no conté actualment cap pèptid C, les quantitats sèriques de pèptid C són bons indicadors de la producció d'insulina interna. Recentment s'ha descobert que el pèptid C té activitat biològica per si mateix, l'activitat es limita, sembla ser, a un efecte en la capa muscular de les artèries²⁰⁹.

1.4.4. Activitat a nivell metabòlic i cel·lular

Entre els efectes de la insulina en el metabolisme humà global figuren:

- Captació cel·lular de determinades substàncies, principalment la glucosa.
- Augment de la replicació de l'ADN i la síntesi de proteïnes.
- Modificació de l'activitat de nombrosos enzims (efecte alostèric)²¹⁰.

Entre els efectes de la insulina en les cèl·lules figuren:

- Augment de la síntesi de glicogen. La insulina força el dipòsit de glucosa en les cèl·lules del fetge (i del múscul) en forma de glicogen. La reducció de les concentracions d'insulina fa que els hepatòcits converteixin el glicogen en glucosa i l'excretin a la sang. Aquesta activitat clínica de la insulina és útil per reduir les concentracions altes de glucosa a la sang, provocades per la diabetis.
- L'augment de la síntesi d'àcids grassos. La insulina obliga les cèl·lules grasses a absorbir glucosa, que es converteix en àcids grassos. La manca d'insulina provoca l'efecte contrari.
- L'increment de l'esterificació dels àcids grassos, que força el teixit adipós a crear greixos (com triacilglicèrids) a partir dels èsters d'àcids grassos. La falta d'insulina provoca l'efecte contrari.
- La reducció de la proteïnosi, que força a reduir la degradació de proteïnes. La manca d'insulina augmenta la degradació de proteïnes.
- La reducció de la lipòlisi, que força a reduir la conversió dels dipòsits lípids adipòcits en àcids grassos a la sang. La falta d'insulina provoca l'efecte contrari.
- El descens de la gluconeogènesi, que redueix la producció de glucosa de diversos substrats en el fetge. La manca d'insulina causa la producció de glucosa a partir de diversos substrats en el fetge i d'altres llocs.
- L'augment de la captació d'aminoàcids, que força les cèl·lules a absorbir els aminoàcids circulants. La manca d'insulina inhibeix l'absorció.
- L'augment de la captació de potassi, que força les cèl·lules a absorbir el potassi sèric. La manca d'insulina inhibeix l'absorció.

- El to muscular arterial, que força el múscul de la paret arterial a relaxar-se, amb la qual cosa augmenta el flux sanguini, sobretot en les microartèries. La manca d'insulina redueix el flux, ja que permet que aquests músculs es contreguin²¹¹.

1.4.5. Activitat reguladora de la glucosa sanguínia

Malgrat els perllongats intervals entre àpats o el consum ocasional d'aliments amb una quantitat considerable de carbohidrats (per exemple, la meitat d'un pastís d'aniversari o una bossa de patates), les concentracions de glucosa a la sang humana acostumen a mantenir-se dins d'un interval petit. En la major part dels ésser humans, l'interval es troba entre 70 mg/dl i 110 mg/dl aproximadament (de 3,9 a 6,1 mmol/litre), excepte poc després de menjar, que la concentració de glucosa augmenta temporalment. En un home adult, sa, de 75 kg i amb un volum sanguini de 5 litres, una quantitat de glucosa a la sang de 100 mg/dl o 5,5 mmol/l correspon aproximadament a 5 g de glucosa a la sang i aproximadament 45 g en el volum corporal total d'aigua (que òbviament inclou d'altres elements a part de la sang i acostuma a ser del 60% del pes corporal total de l'home). Aquest efecte homeostàtic és el resultat de nombrosos factors, el més important dels quals és la regulació hormonal.

Hi ha dos grups d'hormones que tenen efectes antagonistes recíprocs i que afecten les concentracions de glucosa a la sang:

- Hormones hiperglucèmiques (glucagó, hormona del creixement i adrenalina), que augmenten la concentració de glucosa a la sang.
- I una hormona hipoglucèmica (insulina), que en redueix la concentració.

Els mecanismes que restitueixen les concentracions satisfactòries de glucosa a la sang després de l'hipoglucèmia han de ser ràpids i eficaços, a causa de les conseqüències immediates i greus que té el dèficit de glucosa. Això és causat pel fet que, al menys a curt termini, és molt més perillosa una quantitat massa petita de glucosa a la sang que una quantitat massa gran. En els

individus sans, aquests mecanismes acostumen a ser eficaços, i l'hipoglucèmia simptomàtica gairebé es troba només en diabètics que han de prendre insulina o un altre tractament farmacològic. Aquests episodis hipoglucèmics són diferents en cada persona i en cada període, tant pel que fa a la seva gravetat com a la rapidesa del seu inici. En els casos greus és fonamental disposar d'atenció mèdica immediata, ja que presentar concentracions sanguínies molt baixes pot provocar una lesió (cerebral i d'altres òrgans) i fins i tot la mort.

Les cèl·lules β dels illots de Langerhans són sensibles als canvis de les concentracions de glucosa a la sang mitjançant el mecanisme que descrivim tot seguit (i vegeu la figura de la dreta):

- La glucosa entra a les cèl·lules β mitjançant el transportador de glucosa GLUT2.
- La glucosa entra en el procés de glucòlisi i en cicle respiratori, en el qual es produeix la molècula d'ATP, de gran energia, mitjançant oxidació.
- Depenent de les concentracions sanguínies de glucosa i, per tant, de les concentracions d'ATP, els canals de potassi (K^+) controlats per ATP es tanquen i les membranes cel·lulars es despolaritzen.
- Amb la despolarització, els canals de calci controlats per voltatge (Ca^{2+}) s'obren i el calci entra a les cèl·lules.
- L'augment de la concentració de calci a les cèl·lules causa l'alliberament d'insulina prèviament sintetitzada, guardada a les vesícules secretores.
- La concentració de calci regula també l'expressió del gen de la insulina mitjançant la proteïna d'unió amb elements sensibles al calci.

Aquest és el mecanisme principal per a l'alliberament d'insulina i per a la regulació de la seva síntesi. A més a més, en menjar es produeix un cert grau de síntesi i alliberament d'insulina, no només quan s'ingereix glucosa o carbohidrats. Les cèl·lules β es veuen d'alguna manera influïdes pel sistema nerviós autònom.

Quan la concentració de glucosa baixa fins al valor fisiològic normal, s'alenteix o s'atura l'alliberament d'insulina a partir de les cèl·lules β . Si les concentracions sanguínies baixen encara més, sobretot si arriben a xifres perillosament baixes, l'alliberament d'hormones hiperglucèmiques (principalment glucagó a partir de cèl·lules α dels illots) provoca que s'alliberi glucosa a la sang a partir de les reserves cel·lulars. L'alliberament d'insulina queda fermament inhibit per l'adrenalina (epinefrina), l'hormona de l'estrès²¹².

1.4.6. Transducció de senyals

La glucosa de la sang pot entrar a la cèl·lula mitjançant canals especials de transport a les membranes cel·lulars. Aquests canals estan controlats indirectament per la insulina a determinats tipus de cèl·lules de l'organisme. La manca d'insulina circulant impedeix que la glucosa entri en aquestes cèl·lules (per exemple, en la diabetis de tipus I no tractada). Tanmateix, es produeix habitualment un descens de la sensibilitat de les cèl·lules a la insulina (per exemple, el descens de la sensibilitat a la insulina característic de la diabetis tipus II), fet que provoca la reducció de l'absorció de glucosa. En qualsevol cas, es produeix "inanició cel·lular" i pèrdua de pes, a vegades extrema. En alguns casos, pocs, hi ha un defecte en l'alliberament d'insulina des del pàncrees. L'efecte és el mateix: l'increment de les concentracions de glucosa a la sang²¹⁶.

L'activació dels receptors de la insulina dóna lloc a mecanismes cel·lulars interns que afecten directament la captació de glucosa, ja que regulen la quantitat i l'activitat de les molècules proteíniques de la membrana cel·lular que transporten glucosa a l'interior de la cèl·lula.

Els dos tipus de teixits que es veuen més influïts per la insulina en relació amb l'estimulació de la captació de glucosa són les cèl·lules musculars (miòcits) i les cèl·lules grasses (adipòcits). Els miòcits són importants pel seu paper clau en el moviment, la respiració, la circulació, etc. i els adipòcits

perquè acumulen l'excés d'energia alimentària per a necessitats futures. Junts representen dos terços de totes les cèl·lules d'un cos humà estàndard²¹⁷.

1.4.7. El cervell i la hipoglucèmia

Encara que d'altres cèl·lules poden emprar d'altres combustibles durant un temps (principalment àcids grassos), les neurones depenen de la glucosa com a font d'energia de l'ésser humà que no està en dejuni. No necessiten la insulina per absorbir la glucosa, a diferència dels músculs i del teixit adipós, i tenen dipòsits interns molt petits de glucogen²¹³.

Així doncs, una concentració de glucosa suficientment baixa es manifesta primer i molt notablement amb un deteriorament de la funció del sistema nerviós central (són habituals els mareigs, els problemes de parla i, fins i tot, la pèrdua de consciència). Aquest fenomen es denomina "hipoglucèmia" o, en els casos en què es produeix pèrdua de consciència, "coma hipoglucèmic" (abans anomenat "*shock* insulínic" per la seva causa més freqüent). Ja que les causes endògenes de l'excés d'insulina, com l'insulinoma, són summament rares per natura, la gran majoria dels casos d'hipoglucèmia son causats per l'acció humana (són iatrogènics, d'origen mèdic), i solen ser accidentals. S'han comunicat alguns casos, pocs, d'assassinat, intent d'assassinat o suïcidi mitjançant sobredosi d'insulina. La major part dels casos de *shock* insulínic sembla que siguin a causa del mal control de la insulina (no es va menjar tan com es preveia, o es va practicar més exercici del que s'esperava) o a un error (per exemple, 200 unitats d'insulina en lloc de 20)²¹⁴.

Les causes d'hipoglucèmia són:

- Agents hipoglucèmics orals, per exemple, qualsevol de les sulfonilurees, o fàrmacs similars, que augmenten l'alliberament d'insulina a partir de les cèl·lules β com a resposta a una determinada concentració de glucosa en sang.
- Insulina externa (normalment injectada per via subcutània).

1.4.8. Malalties i síndromes causades per l'alteració de la insulina

Hi ha diverses malalties en les quals l'alteració de la insulina és patològica²¹⁵:

- Diabetis *mellitus*: terme general que es refereix a tots els estats caracteritzats per la hiperglucèmia.
 - Tipus I: destrucció autoimmunitària de cèl·lules β productores d'insulina en el pàncrees, que dona lloc a un dèficit absolut d'insulina;
 - Tipus II: síndrome multifactorial en la qual es combina la influència de la susceptibilitat genètica amb la influència dels factors ambientals (els més coneguts són l'obesitat, l'edat i la inactivitat física), la qual cosa provoca la resistència a la insulina en les cèl·lules que la necessiten per a l'absorció de glucosa. La probabilitat d'heretar aquesta forma de diabetis és molt alta;
 - Altres tipus de deteriorament de la tolerància a la glucosa.
- Insulinoma o hipoglucèmia reactiva.

1.4.9. Distribució dels receptors insulínics

Els receptors d'insulina són presents en pràcticament tots els teixits dels mamífers, fins i tot al cervell, als eritròcits, les gònades, les cèl·lules endotelials i d'altres que, aparentment, no són objectius clàssics de la insulina. El seu nombre varia des de 40 o menys en un eritròcit, fins a més de 200.000 en un adipòcit o hepatòcit (Figura 19).



Figura 19: Estructura espacial d'un receptor insulínic.

Estudis realitzats amb anticossos monoclonals han posat de manifest que hi ha una heterogeneïtat entre els receptors de la insulina dels diferents teixits. Així els receptors d'insulina del cervell tenen un pes molecular lleugerament més baix que els dels hepatòcits, probablement a causa d'un nombre més baix de residus glicats.

1.4.9.1. El gen del receptor insulínic

El gen del receptor de la insulina està localitzat al cromosoma 19 i s'expandeix al llarg d'un tram de 150 kbases amb 22 exons separats per llargs introns. L'expressió del gen del receptor d'insulina està regulat per l'estat metabòlic de la cèl·lula i per la seva diferenciació. Així, quan els fibroblasts es diferencien a adipòcits les concentracions de l'm-Am i la síntesi dels receptors augmenten²¹⁸.

1.4.9.2. El receptor insulínic

És una glucoproteïna transmembrana complexa que consisteix en quatre subunitats: dues subunitats alfa de la banda extracel·lular, dues subunitats beta que posseeixen un domini extracel·lular, un domini transmembrana i un domini intracel·lular. Les quatre subunitats deriven d'un pro-receptor únic codificat per un gen localitzat, tal i com hem dit, al cromosoma 19. Les dues subunitats alfa estan unides entre si per un pont disulfur. A més, cadascuna de les subunitats alfa està unida a una subunitat beta per un pont disulfur, amb el qual formen un heterotetràmer²¹⁹.

Els receptors d'hormones són difícils d'identificar i purificar, sobretot perquè es troben en quantitats ínfimes. La superfície d'una cèl·lula típica conté de 10.000 a 20.000 receptors per cada hormona, però aquesta quantitat només representa $\pm 10^{-6}$ de la proteïna total de la cèl·lula, o $\pm 10^{-4}$ de les proteïnes de la membrana plasmàtica. La purificació també és difícil perquè aquestes proteïnes integrals de membrana, s'han de solubilitzar primerament amb un detergent iònic.

Generalment, els receptors es detecten i es mesuren per la seva capacitat per fixar hormones radioactives a una cèl·lula. Quan s'agregen quantitats creixents d'una hormona com a marca radioactiva, per exemple, insulina, a una suspensió de cèl·lules, la quantitat que es fixa a les cèl·lules augmenta en un principi i llavors disminueix de manera gradual amb concentracions més elevades (Figura 20). Gran part de l'hormona amb marca radioactiva s'uneix de manera específica a un receptor, però també s'uneix alguna part, de manera no específica, a d'altres proteïnes i fosfolípids de la superfície cel·lular. La unió no específica d'una hormona marcada es pot mesurar mitjançant l'assaig d'unió en presència d'un gran excés d'hormona no marcada. Atès que els llocs de fixació específics (amb elevada afinitat) són saturables, sota aquestes condicions estaran tots units a una hormona no marcada i no es fixaran a una hormona marcada. Però els llocs no específics no se saturen, per la qual cosa la fixació de l'hormona marcada, en presència d'hormona no marcada, representa les unions no específiques (Figura 20). La

fixació específica es calcula per la diferència entre la unió total i la fixació no específica. La quantitat de llocs de fixació de l'hormona per cèl·lules es calcula a partir del valor de saturació de la corba de fixació específica (Figura 20).

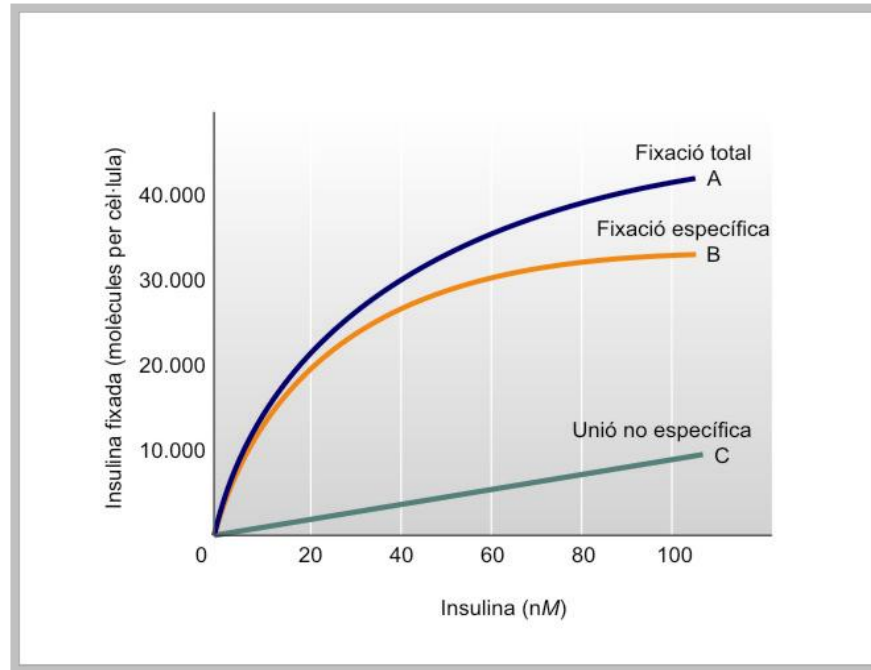


Figura 20: Gràfic de captació de la insulina.

Quan s'activa per la insulina, la part intracel·lular d'una de les subunitats beta actua com a tirosina-proteïnasa específica. Ambdós tipus de subunitats són glucoproteïnes, la part dels carbohidrats de les quals té un paper important, ja que l'eliminació de galactosa i àcid siàlic reductasa redueix la seva afinitat amb la insulina. La insulina s'uneix a la porció N-terminal de la subunitat alfa i en fer-ho ocasiona un canvi conformacional de la subunitat beta, canvi que estimula l'activitat cinasa del receptor²²¹.

La unió de la insulina a les subunitats alfa de receptor provoca un canvi conformacional de les subunitats beta, fet que induïx l'autofosforilització de residus de tirosina. La fosforilització de la subunitat beta induïx la

fosforilització de la proteïna IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*). Aquesta fosforilització indueix la unió covalent de la IRS-1 amb altres noves proteïnes específiques que tenen en comú un domini-SH2. Aquestes proteïnes són

- Fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3- cinasa)
- Fosfotirosina fosfatasa (SHPTP2)
- GRB-2
- Altres proteïnes SH2

A través d'un mecanisme no ben dilucidat, la PI3-cinasa activa una proteïna de membrana, la proteïna transportadora de glucosa (GLU), que pren la glucosa del medi extracel·lular i la transporta a l'interior de la cèl·lula.

La GRB-2 no té una activitat enzimàtica intrínseca, però uneix l'IRP-1 amb la via metabòlica de la RAS. La proteïna RAS és una proteïna important aplicada al creixement i metabolisme de les cèl·lules, i que es mou en cercle entre la seva forma activa unida al GTP i una forma inactiva unida al GDP²²⁰.

Quan la insulina actua sobre la GRB-2, l'activa, i aquesta, mitjançant un factor d'intercanvi anomenat SOS, uneix la IRS-1 amb la RAS (p21ras). L'activació de la (p21ras) és causada, finalment, per l'activació d'una proteïna cinasa mitogenoactivada, que es considera com un factor de transcripció²²³.

La fosfotirosina fosfatasa SHPTP2, una vegada activada per la fosforilització de l'IRS-1, i mitjançant mecanismes que encara no són ben coneguts, indueix la fosforilització de les proteïnes nuclears, fet que, a la vegada, indueix la síntesi de proteïnes i lípids²²⁴.

Actualment, altres proteïnes P-SH2 desencadenen altres processos que condueixen, a través d'una cascada que implica una proteïnofosfatasa i una glucogenfosfatasa, a la producció de glucogen. D'aquesta manera, a través de complexos mecanismes, encara no molt ben dilucidats, la insulina intervé en l'activació del transportador de glucosa, l'activació de factors mitògens i de creixement, la síntesi de proteïnes i lípids, i la síntesi de glucogen²²².

1.5. Tècniques quirúrgiques

1.5.1. Cirurgia bariàtrica

Baros significa pes, per tant, cirurgia bariàtrica (CB) vol dir cirurgia de l'obesitat. La CB no és una subespecialitat recent. L'any 1954, a la Universitat de Minnesota¹⁴³, es van realitzar els primers dissenys d'aquest tipus de cirurgia metabòlica no endocrina, i des d'aleshores han passat molts anys i grups de pacients. A Espanya, aquest tipus de cirurgia va iniciar-se amb grups controlats, com ara el de Baltasar¹⁴⁴, amb tècniques de curtcircuit gàstric, i el de Laporte¹⁴⁵, amb un grup reduït de pacients portadors d'una gastroplàstia vertical anellada (GVA). Ambdós estudis publicats a revistes d'àmbit nacional.

Si recordem una mica la història de la CB, cal mencionar Mason¹⁴⁶, que l'any 1966 va utilitzar per primera vegada la bipartició gàstrica per al tractament quirúrgic de l'obesitat mòrbida (OM). Posteriorment, com molt bé enumera Mason en la seva revisió, d'altres autors també la van realitzar grups reduïts de pacients amb gastroplàsties horitzontals, amb diferents modalitats de localització de la nansa a la sortida del reservori horitzontal.

Però ja l'any 1982, el mateix Mason¹⁴⁷, va inaugurar, amb la publicació de la seva primera sèrie, les bases que abocarien, en la dècada dels vuitanta, a l'inici d'una subespecialitat, amb resultats convinents i un model de GVA que va servir com a patró estàndard per comparar els resultats d'altres tècniques posteriors. El gran auge d'aquesta subespecialitat va ser conseqüència de la necessitat provocada pel gran problema sanitari que suposava l'obesitat i a uns resultats mèdics, dietètics i conductuals francament insostenibles en aquells moments, més aviat dolents si es feia un seguiment de cinc anys; també va ser conseqüència d'una experiència més àmplia dels grups de treball, que condicionaven millors indicadors pel fet de treballar d'una manera interdisciplinària; i finalment, a un coneixement més gran del comportament i del seguiment d'aquests pacients en el període postoperatori. La intervenció aportava uns resultats convinents i sense massa riscos ni complicacions.

Aquesta iniciativa va comportar a la fundació d'una sèrie de *workshops* (Ioswa Bariaric Surgery) que més endavant van abocar a la fundació de la Societat Bariàtrica Americana, fa ara uns 15 anys, i posteriorment a la Federació Mundial de Societats d'Obesitat (IFSO)

També és molt important mencionar el fet que l'any 1977 s'havia introduït de manera generalitzada l'aplicació de les màquines d'autosutura en cirurgia general i, consegüentment, en la CB, amb la qual cosa el nombre de dissenys va incrementar-se de manera notable, ja que molts d'ells serien inconcebibles sense aquestes màquines. Tanmateix també va augmentar el nombre de complicacions i fallades en el seu principi tecnològic (desgrapats), moltes d'elles relacionades amb l'experiència del grup. A partir d'aquest moment, la majoria dels grups de treball podien ser inclosos en dos grans vessants o formes d'enfocar el problema. Per una banda, els partidaris del concepte bariàtric "restrictiu", perquè en aquests casos es deixa el pacient amb una capacitat gàstrica reduïda (15-20 ml), segura perquè s'aplica una sèrie de grapes en paral·lel; i per una altra banda els que realitzaven una bipartició gàstrica i, posteriorment, col·locaven a la seva sortida un anell o bé una nansa de Roux en Y. Més tard, va aparèixer un tercer grup que en va comportar un quart (grup mixt). En aquest cas s'intenta aplicar una malabsorció pura, a vegades amb un caràcter restrictiu mínim.

És important saber, que entre els dissenys bariàtrics, n'hi ha alguns en què el menjar passa pel duodè, ja que l'estómac queda exclòs. Aquesta possible eventualitat pot provocar una dilatació gàstrica, motiu pel qual molts autors col·loquen una gastrostomia en el període immediat postoperatori. Com l'estómac queda exclòs no se'n pot realitzar l'estudi quan calen tècniques invasives, com per exemple per descartar un sagnat o una neoplàsia. També és important saber que l'absorció de calci i ferro en aquests casos queda alterada d'una manera evident.

Hi ha diferències en els objectius que un cirurgia o un grup de treball poden proposar a un pacient. El seu missatge provoca unes conseqüències inevitables pel que fa a recomanacions diametralment oposades quan s'escull

una tècnica determinada. Alguns creuen que el resultat final només ha de ser mesurat per la pèrdua de pes, no per la qualitat de vida o pels possibles efectes secundaris (malnutrició i dèficit de macro i micronutrients).

L'obesitat com a estat i l'OM com a malaltia ha arribat a unes proporcions epidèmiques. L'OM és una malaltia crònica i en la majoria de casos irreversible, ja que no hi ha cap tractament eficaç a llarg termini, i per tant és incurable¹⁴⁸. Les seves conseqüències són molt greus, ja que afecta la salut en general i la despesa sanitària. La seva etiologia és molt diversa. La seva manifestació més clara és l'acumulació patològica del teixit adipós¹⁴⁹. En certs països, com els EUA¹⁵⁰, aquest estat patològic afecta entre el 15% i el 35% de la població adulta i a quasi el 50% de les dones.

Aquest fet explica l'increment de la despesa sanitària que suposa contrarestar les malalties que comporta l'obesitat, aprimar un kg a una persona o mantenir-ne el pes durant cinc anys amb un tractament mèdic controlat. L'obesitat és el problema sanitari més greu no només per la seva morbiditat sinó també per la seva mortalitat

La genètica, el desenvolupament, els aspectes psicològics i els comportaments conductuals s'han d'enfocar com un sistema complex que necessita un estudi científic profund, amb el qual l'únic tractament vàlid és la prevenció i potser podria tenir-se en compte algun fàrmac, sense efectes, i que ara mateix cal reconèixer que no existeix. Amb aquestes directrius es considera que, tot i el cost tan elevat, de moment, només és vàlida l'opció quirúrgica en casos seleccionats.

Actualment, és inqüestionable el resultat de les tècniques bariàtriques que s'utilitzen^{151, 152}, ja que els seus efectes al cap de cinc i deu anys avalen la seva aplicació pràctica. Tanmateix cal esperit crític per valorar els resultats que es publiquen. Cal observar si la informació és precisa, si s'exposen o no els problemes que hi ha hagut durant el seguiment i, sobretot, la vertadera efectivitat a llarg termini. Si s'utilitza una tècnica bariàtrica restrictiva en una persona bulímica o amb uns hàbits d'ingesta de menjars rics en hidrats de

carboni, segurament serà un fracàs, però no és un fracàs de la tècnica ni del disseny, sinó de la indicació.

Cal dir que, ara per ara, no hi ha una tècnica perfecta, segura, efectiva reproduïble i amb un índex de revisions anuals mínim, i que, tot i que els resultats que la majoria dels autors publiquen són gairebé sempre excel·lents¹⁵³, també hi ha una morbiditat i una mortalitat no menyspreables, reals i, per consegüent, que cal valorar. Aquest és el preàmbul a la justificació de la necessitat d'un treball interdisciplinari que pressuposa qualsevol protocol bariàtric, en el qual un grup d'especialistes (endocrinòleg, gastroenteròleg, psiquiatre, psicòleg, cirurgià, cirurgià plàstic, anestesiòleg, dietista, infermer, etc.) ha de col·laborar perquè un pacient amb OM s'incorpori a una vida normal sana¹⁵³.

1.5.1.1. Objectius d'un programa bariàtric

L'obesitat és el trastorn nutricional més freqüent en el món occidental. Quan un pacient va a un cirurgià perquè el tracti de la seva obesitat, possiblement ja ha fracassat en la majoria de tractaments convencionals tant medicodietètics com conductuals. Aquest moment és molt important, ja que se li han de proporcionar els mitjans per a què d'una manera definitiva, el pacient aconsegueixi el seu propòsit, la normalització del seu pes corporal. Amb la CB no es pretén aportar un tractament definitiu per a tots els pacients obesos, sinó que el seu enfocament va dirigit a un grup seleccionat de pacients. per tractar la seva malaltia i que tinguin una vida més llarga i tolerable¹⁵⁵.

L'obesitat, ara per ara, no pot tractar-se d'una manera concreta i generalitzada. Així doncs, la difícil incursió dels cirurgians en el tractament de l'obesitat, quan ja és una malaltia (obesitat greu o OM) i no un problema estètic, és oferir un tractament nou i dràstic, i ha de convèncer i explicar al pacient que s'endinsa en una empresa de risc i dificultat¹⁵⁶. La CB persegueix dos propòsits: una pèrdua efectiva de pes patològic i una millora absoluta i

quantificable dels problemes mèdics relacionats amb la salut. Entre aquests es valora, principalment, la pressió arterial, la tolerància a la glucosa, les concentracions de lípids plasmàtics, la correcció de qualsevol problema relacionat amb el son (síndrome d'apnea del son) i la millora o almenys el retard de qualsevol procés degeneratiu osteoarticular (artropatia) relacionat amb l'excés de pes. Una pèrdua absoluta o relativa de pes és un factor que moltes vegades només s'ha de considerar com un paràmetre poc sensible i inespecífic.

Una OM desenvolupa un gran nombre de processos que condueixen el pacient a un deteriorament progressiu, el final del qual serà una mort prematura. Només cal revisar el treball de Pí-Sunyer¹⁴⁹, en el qual realitza una exposició exhaustiva del tema, i comprovar que clínicament i èticament és vàlid introduir a una determinada persona en un protocol quirúrgic, sempre i quan els resultats d'una tècnica específica hagin demostrat que són efectius i concloents.

Ara per ara, els efectes positius d'un programa bariàtric superen els riscos intrínsecs de la pròpia intervenció. I poden minimitzar-se si l'equip quirúrgic (cirurgià, anestesista, etc.) coneix les característiques fisiopatològiques particulars que tenen aquests pacients. Gràcies a això, les complicacions perioperatòries no difereixen de qualsevol intervenció quirúrgica major, abdominal, alta i programada.

L'objectiu de tot el grup de tractament de l'obesitat és fer que el pacient disminueixi l'energia que ingereix (dieta). Els fracassos han de ser assumits en conjunt i utilitzats com a aprenentatge actiu de futurs projectes. Aquesta és una de les raons per les quals altres grups de salut dedicats a l'obesitat, com el National Institute of Health en el seu punt de vista definitiu, concretament en el grup de pacients SOM, es pronuncien com a partidaris de no assajar cap tractament mèdic i els inclouen des de la primera visita en un programa quirúrgic. Aquesta és una decisió difícil, però motivada pel "pes" del fracassos^{157, 158}.

1.5.1.2. Requisits previs a un tractament quirúrgic

- Reunir els criteris d'indicació quirúrgica
- Anàlítica general i descartar alguna malaltia orgànica primària
- Ecografia abdominal i trànsit gastroduodenal
- Ecografia ginecològica
- ECG, Rx de tòrax i proves funcionals respiratòries
- Entrevista estructural semiestructurada amb el psicòleg
- Valoració anestèsica favorable
- Consentiment informat
- Acceptació per part del pacient d'acudir als diferents controls que se li indiquen

Tampoc no cal deixar-se dominar per la desesperació dels pacients i acceptar que la cirurgia és la única solució. Una curiositat: en rellegir la història de la CB en relació amb el que s'esdevingué als pacients que eren portadors d'un curtcircuit intestinal, que actualment no s'utilitza ja que, malgrat que era efectiu, tenia moltes complicacions metabòliques, vam notar que els pacients es negaven a ser reintervinguts i preferien el seu estat actual, no obès, però sí amb problemes greus, abans d'una nova aventura en el terreny de l'obesitat¹⁴⁴.

En el concepte d'obesitat, hi ha un gran nombre de variables que han de ser conegudes per poder determinar a qui i com es tracta. El grau d'obesitat (IMC), la pròpia comorbiditat de l'obesitat, la individualització de la història dietètica, el grau de conservadurisme o radicalitat que el pacient sol·licita o requereix, l'ambient on es tracta l'obesitat, què s'ha aconseguit fins al moment i sobretot el fet de tenir molt present que sempre s'està tractant un pacient, i mai l'obesitat en si mateixa, són factors que cal tenir en compte¹⁵⁹. Una dieta equilibrada amb exercici supervisat, una correcció dels trastorns emocionals o alimentaris, una valoració de l'autèntica imatge corporal, conèixer els perjudicis que li ha comportat ser obès (estigmes) i, sobretot, què li aporta de nou la rutina metge-pacient, com a interacció encaminada al fracàs ja reviscut, són punts negatius a l'hora d'instaurar una nova relació.

Per altra banda, sempre que es decideix un tipus de tractament, cal una informació detallada dels èxits, fracassos, riscos, solucions i, sobretot en el grup de pacients que poden ser operats, cal recordar-los que seguiran tenint mans per agafar el menjar i una ment que els dirigirà, i que encara que s'actui sobre el seu estómac (reducció gàstrica o curtcircuit), si ells ho volen seguiran essent obesos¹⁶⁰.

Hi ha pocs treballs¹⁶¹ que orientin els seus esforços a valorar adequadament, o almenys d'una manera real, l'èxit o el fracàs d'un procediment quirúrgic bariàtric, ja que moltes vegades el seguiment és incomplet o els resultats es valoren a curt termini i d'una manera massa triomfalista. En la majoria d'ells s'utilitza GVA i d'altres tècniques més agressives o complexes. En casos puntals (SOM, reconversions, síndrome de Prader-Willi, etc.) es confirma que una pèrdua efectiva, permanent i substancial de pes redueix o elimina, en la majoria de casos, les alteracions de la pressió arterial, i el pacient pot deixar de prendre la seva medicació habitual per a les malalties associades a l'obesitat (antiinflamatoris, antidiabètics, etc.) Possiblement, els efectes més espectaculars s'aconsegueixen en pacients amb una síndrome d'apnea del son¹⁶², ja que amb pèrdues de pes relativament petites, ja s'aconsegueix una millora dels seus problemes de son, així com de la seva somnolència diürna. En quasi tots els casos, és possible suspendre l'ús obligat, vital i necessari d'una pressió aèria positiva, contínua nasal¹⁶³.

L'obesitat pot ser dividida, segons Garrow¹⁶⁴, en diversos subgrups. En el protocol d'inclusió d'un programa de CB, un pacient amb OM pot ser un candidat al tractament quirúrgic, amb qualsevol de les seves tècniques, si compleix els criteris d'inclusió en un protocol bariàtric i si, després d'una entrevista personal i d'uns determinats tests, el psicòleg clínic de l'equip de tractament:

- a) No l'exclou del programa per un problema clínic (alcoholisme), psicològic o perquè sigui un cas de bulímia nerviosa; i,
- b) Manifesta el seu consentiment, malgrat les característiques pròpies del pacient, o perquè pot aportar-li una teràpia de suport en el seguiment postoperatori.

Naturalment, el pacient i els seus familiars, un cop han estat informats del disseny bariàtric, el seu condicionament i les seves conseqüències, també han de manifestar el seu consentiment per escrit.

1.5.1.3. Tècniques quirúrgiques actuals en la cirurgia de l'obesitat

Es pot argumentar, breument i com ja s'ha introduït, que hi ha quatre models tècnics, filosofies, idees de grup o formes diferents d'enfocar el problema amb la CB^{165, 166}. No és el moment de jutjar-les segons els paràmetres de la Societat de Cirurgians Bariàtrics, però és important enumerar-los. Una tècnica pot ser acceptada com a model si és:

- a) Segura: un mortalitat mínima (1%) i una morbiditat afegida baixa, reconeguda i resoluble;
- b) Efectiva: com es detalla més endavant en la valoració, ha de comportar un pèrdua de sobrepès superior al 50% al cap de cinc anys, demostrable com a mínim en el 75% dels pacients inclosos en el programa;
- c) Reproduïble: idealment, ja que una tècnica efectiva ha de ser emprada alhora pels diferents grups de treball i amb resultats similars. El problema, com s'observarà en les tècniques mixtes (complexes), és que només les poden realitzar "grups experts", amb un índex anual

d'operacions alt i amb coneixement de les complicacions conegudes o esperades, essent capaços de reconèixer-les i solucionar-les^{167,168}; i

d) Amb un índex de revisions anuals inferior al 2%.

A continuació, es descriuen les diferents modalitats quirúrgiques.

1.5.1.4. Tècniques restrictives

Entre aquestes tècniques, la més popular és la GVA¹⁶⁹, en què s'utilitza una bandeleta d'uns 5 cm de circumferència externa, amb un diàmetre intern d'1 cm, confeccionada d'un material inexplicable i que es confecciona amb un neoreservori amb una capacitat de 15 a 20 ml. També pot realitzar-se mitjançant un o dos anells de silicona. En aquest apartat, també pot ser inclosa la Bandeleta Gàstrica Inflable Ajustable (BGHA) de Silicona proposada per Kuzman¹⁶⁵ (Figura 1 C). Aquestes tècniques estarien indicades en pacients obesos no extrems, amb hàbits alimentaris de grans menjars, o bé en pacients que compreguin el mecanisme de la sacietat aportada per l'anell i la seva capacitat mínima (20 ml). Aquesta última opció, inicialment, es realitzava amb una laparotomia supraumbilical, però actualment és un model que es realitza mitjançant la tècnica laparoscòpica. Actualment, els seus resultats ja poden comparar-se amb qualsevol altra tècnica restrictiva, ja que el nombre de pacients ja és considerable i el temps de seguiment és l'adequat¹⁷⁰. En aquest procediment quirúrgic, ja no s'utilitzen sutures gàstriques i el diàmetre intern de la banda inflable s'estableix mitjançant un elastòmetre que mesura la pressió que es transmet en comprimir l'extrem de la sonda intragàstrica per la banda potencialment ajustable, gràcies a un reservori que es col·loca a nivell subcutani i el volum del qual pot ser modificat en qualsevol moment del seguiment del pacient amb una simple punció dirigida per radiologia¹⁷¹.

1.5.1.5. Gastroplàstia vertical anellada (GVA)

La GVA és el disseny proposat per Mason¹⁷². A partir d'aquesta idea s'han proposat modificacions, ja sigui del tipus d'instruments emprats, ja sigui perquè es decideix seleccionar el grapatge vertical i individualitzar-lo de la resta de la cavitat gàstrica (Figura 21). El nombre de grapes que s'aplica és important, tot i que no és determinant, ja que un gran nombre de pacients presenta un bon funcionament a llarg termini amb només dues grapes. Probablement el nombre més aconsellat actualment és el de quatre grapes, tot i que el que realment és important és que l'instrument d'autosutura tanqui fàcilment i hermèticament. S'ha de tenir cura de manera molt especial que l'instrument d'autosutura cobreixi tota la línia vertical i que s'eviti el seu aflorament de la paret gàstrica per l'extrem superior de l'instrument, que deixaria una comunicació immediata. La capacitat del neoreservori ha de ser d'uns 15 a 20 ml i la circumferència externa de l'anell ha de ser de 5 cm de longitud, ja que d'aquesta manera es proporciona un diàmetre d'1,1 cm, que ha de ser sempre confirmat mitjançant una sonda intragàstrica quan s'aplica l'anell o la bandeleta. El material de l'anell ha de ser no biodegradable i inexpanible.

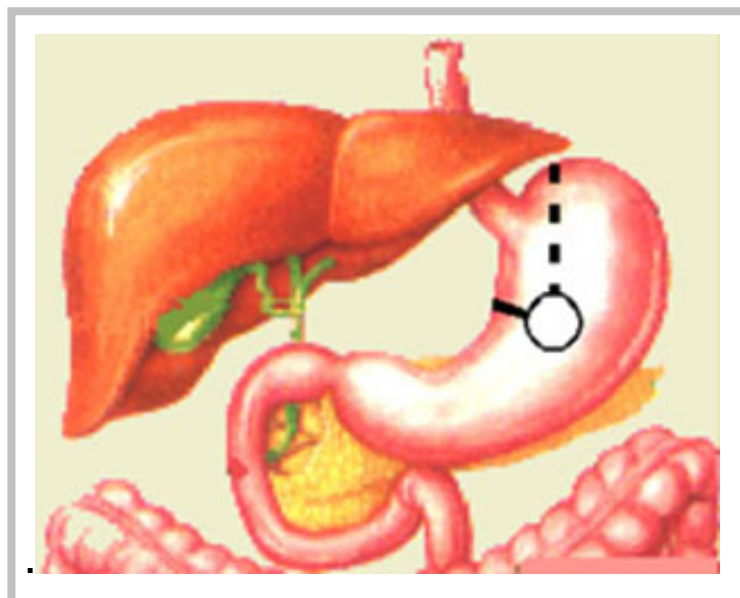


Figura 21: Gastroplàstia vertical anellada.

1.5.1.6. Bandeleta bàstrica inflable i ajustable per via laparoscòpica

Des del moment en què es va realitzar la primera cirurgia per laparoscòpia per extreure una vesícula biliar, la majoria dels cirurgians bariàtrics van intuir un futur prometedor en la seva aplicació en els pacients, ja que el risc més gran és precisament la cirurgia, amb una incidència d'eventracions i dificultats tècniques conegudes per tots ells.

La tècnica de Kuzman¹⁷¹ per a la col·locació d'una BGHA per via laparoscòpica (Figura 22) es basa en el mateix principi que l'autor va descriure per ser realitzada per via laparotòmica. En aquest disseny bariàtric, la casa comercial que confecciona el sistema aporta també tot un ampli instrumental que facilita la col·locació de la banda. Tècnicament sembla ser menys invasiva i, en principi, podria ser la tècnica restrictiva més eficaç per laparoscòpia. En la majoria dels casos, s'intenta que el reservori mesuri uns 25 ml i la banda de silicona posseeix un reservori que es col·loca subcutàniament per a posteriors manipulacions. En posar-lo, es col·loca desinflat i més endavant (al cap d'un mes) s'adapta, en funció del resultat i les necessitats.

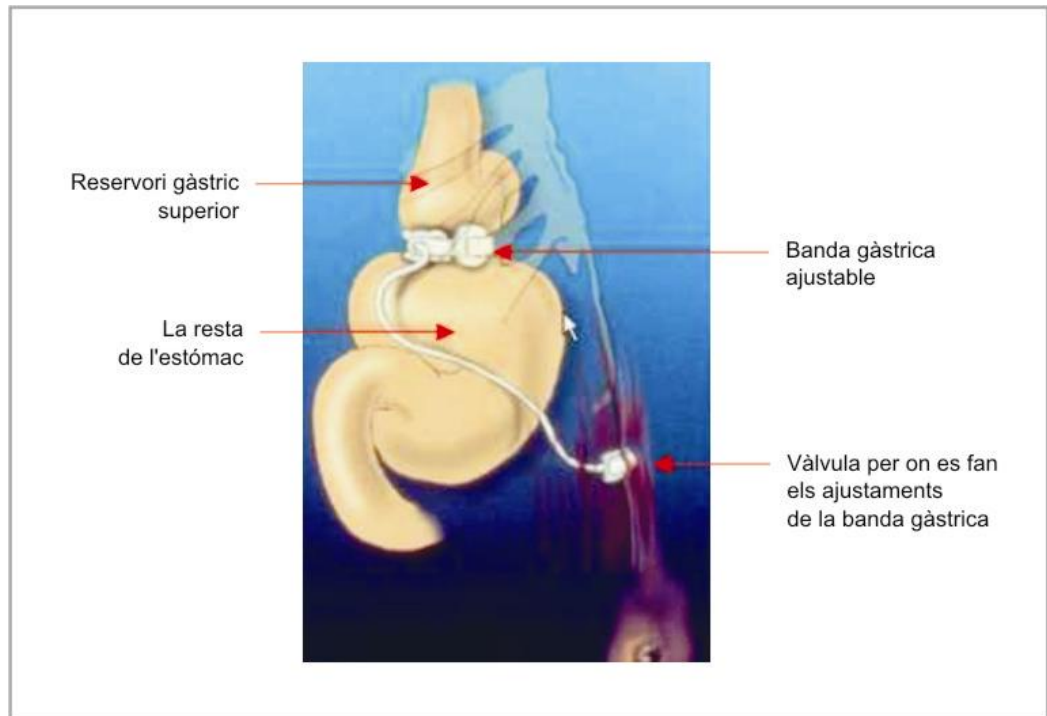


Figura 22: Bandeleta gàstrica inflable.

El principi fisiològic de les tècniques purament restrictives (GVA i BGHA) es basa en influir directament sobre la gana mitjançant la provocació de la sacietat. La GVA és la tècnica més utilitzada internacionalment, pel fet que reuneix un seguit de particularitats molt específiques, com ara que és una tècnica fàcil i estandarditzada, amb bons resultats a llarg termini.

1.5.1.7. Tècniques derivatives

El curtcircuit gàstric, *bypass* gàstric (BPG) (Fig. 23) o tècnicament conegut com a curtcircuit en Y de Roux (RYGB), preconitzat per Sugerman i cols.¹⁶⁶, és la tècnica més popular i actualment una de les més utilitzades als EUA. La GVA ha presentat alguns problemes en la majoria de les grans sèries, sobretot pel que fa a aspectes tècnics com el desgrapat o la inclusió de la banda. Actualment, aquest segon grup de tècniques bariàtriques està considerat com el tipus de cirurgia estàndard per comparar amb d'altres tècniques.

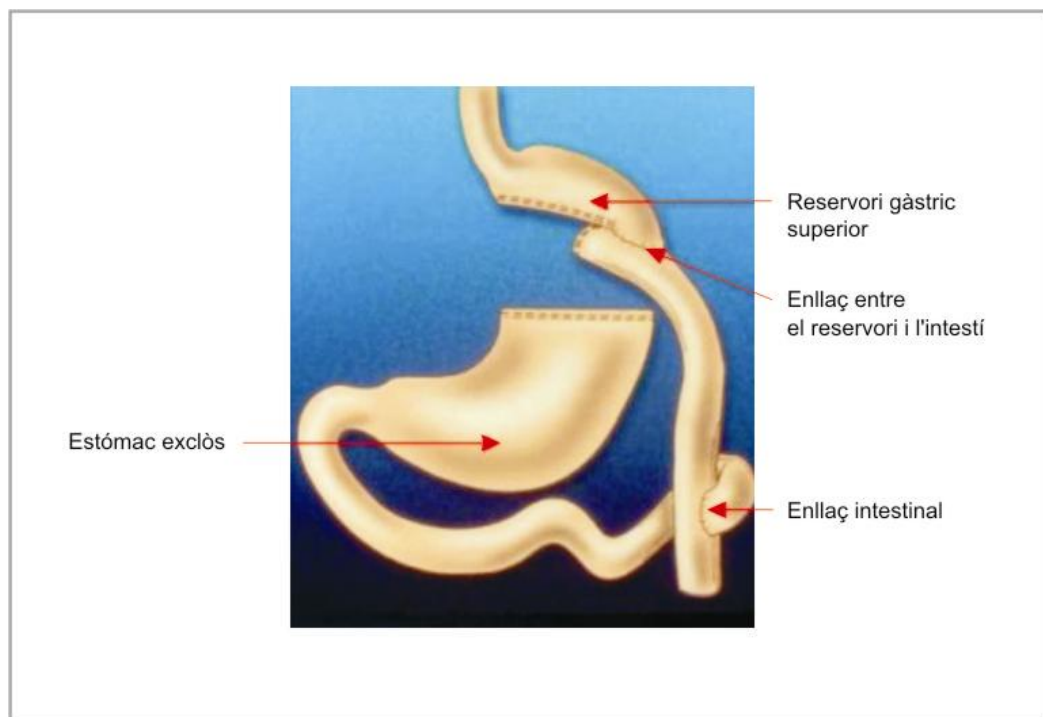


Figura 23: *Bypass* o derivació gàstrica.

El BPG, possiblement, és més eficaç en pacients que ingereixen grans quantitats d'aliments ensucrats. Hi ha una variant d'aquesta tècnica a partir dels treballs de Torres i Oca¹⁶⁷, que dona al neoreservori una forma més vertical, paral·lela a la petita curvatura gàstrica, i la longitud de la nansa en Y

de Roux depèn de la persona (un terç o dos terços de longitud total de l'intestí prim). Està indicada la seva realització a pacients que mengen molts hidrats de carboni i també a pacients que "piquen" molt entre àpats, amb un coeficient intel·lectual baix, amb edat avançada o amb trastorns del metabolisme lipídic, o bé pacients que no estiguin disposats a cooperar si se'ls posa una bandaleta gàstrica. També està indicat en les reoperacions de GVA (estenosi de l'anell). L'anastomosi en l'RYGB s'intenta que sigui petita i la longitud de la nansa de 45 a 60 cm, amb la finalitat de prevenir el reflux i provocar un cert grau de *dumping*.

1.5.1.8. Tècniques malabsortives

En aquest grup, s'inclouen altres tècniques més agressives, purament malabsortives, tot i que també se li incorpora un component inicial mínim de restricció (gastrectomia parcial). El principal representant és el curtcircuit biliopancreàtic^{173, 175} (Fig. 24).

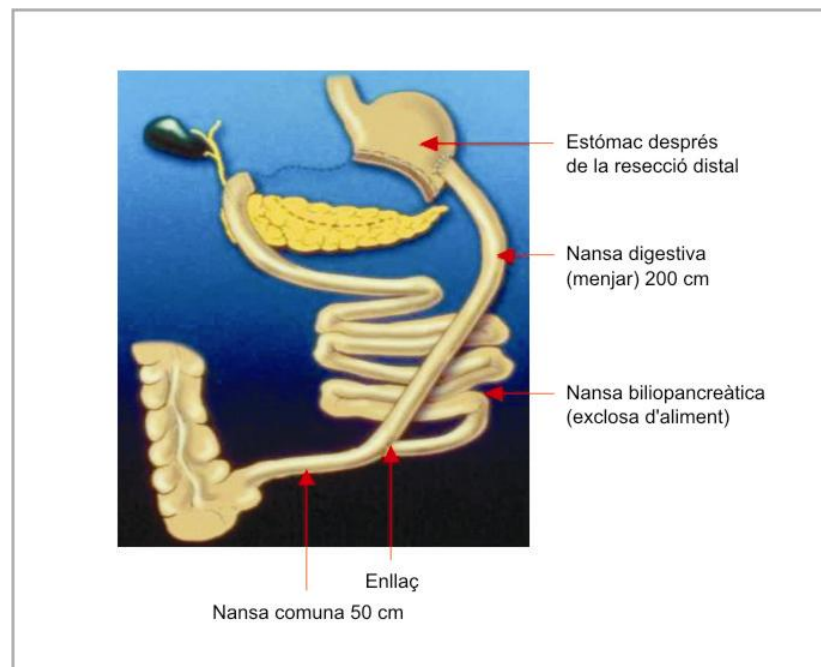


Figura 24: Divisió biliopancreàtica (Scopinaro).

Amb aquesta tècnica poden aparèixer dèficits caloricoproteics, així com un gran nombre d'alteracions dels metabolismes del calci, del ferro i de les vitamines liposolubles. Moltes d'elles són resolubles si el seguiment és efectiu i supervisat. Aquest disseny és efectiu, però ja no té en compte el principi bariàtric d'una nova educació dels hàbits alimentaris". En aquest cas, el principi purament malabsortiu genera una pèrdua eficaç de pes, però si el control no és exhaustiu, també indueix a una desnutrició greu, així com en alguns casos a un quadre d'insuficiència hepàtica. Des de 1976, Scopinaro i cols.¹⁷⁴ han realitzat unes 1.968 intervencions, amb una mortalitat baixa (0,45) i només un 11,2% de complicacions no greus (infecció, eventracions i oclusió) amb uns resultats a llarg termini honestos, ja que aconseguixen quasi un 70% de pèrdua del pes inicial en la majoria dels pacients al cap de 15 anys, i només un 5% d'anèmies, un 2,8% d'*ulcus* de boca anastomòtica, un 7% de malnutrició que els ha obligat a realitzar un 1,7% de reoperacions, i una desmineralització òssia controlable.

1.5.1.9. Tècniques complexes

En aquest grup s'inclouen una sèrie de models cada vegada més utilitzats per importants grups de treball^{176, 177}, sobretot als EUA, ja que en aquest país, i aviat a Europa, la majoria dels pacients que s'incorporen a un protocol quirúrgic accepten els riscos d'una intervenció a canvi de no tornar a ser obesos. Moltes de les "tècniques simples" poden fracassar per problemes tècnics, o bé si s'apliquen a pacients SOM. En aquests casos, cada vegada més s'apliquen dissenys coneguts actualment com a "tècniques complexes". En aquest apartat s'inclou la tècnica de Salmon¹⁷⁵ (GVA + BPG) preconitzada a Europa com a indicació vàlida en pacients amb una SOM. Als EUA cada vegada s'utilitza més la tècnica de Fobi-Capella^{178, 179} (Figura 25). En aquest cas, el model quirúrgic es duu a terme mitjançant una divisió de l'estómac a 3 cm de la curvatura gàstrica més petita, de manera transversal, i a continuació es realitza una divisió vertical fins a l'angle de Hiss (com en la GVA). La reconstrucció es realitza mitjançant una nansa en Y de Roux de 70 cm

col·locada a 40 cm de l'angle de Treitz en els pacients amb OM i a 200 cm en els amb SOM.

Fent una mica de resum, podem dir que existeixen nombroses tècniques quirúrgiques, totes elles vàlides d'una manera o una altra, depenent de cada tipus d'obesitat, essent necessari un estudi detallat de cada malalt i la validació de cada tècnica per a cada malalt en concret, valorant la relació risc.benefici que s'obté amb la cirurgia^{180, 181}.

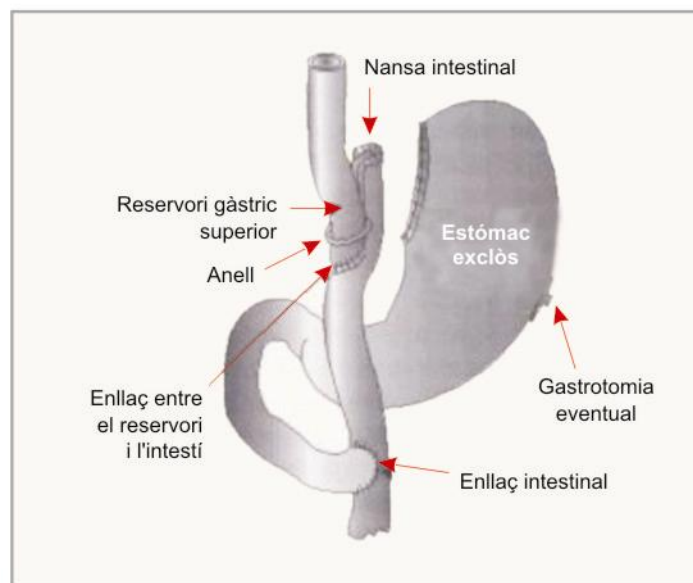


Figura 25: Variant de Fobi-Capella.

La cirurgia bariàtrica és una opció terapèutica summament eficaç per als pacients amb obesitat extrema (IMC més elevat de 40 o IMC més elevat de 35 i patologies comòrbides greus), tot i que es reserva per a aquells en els quals altres mètodes han fallat. Aproximadament 30.000 pacients obesos se sotmeten a cirurgia cada any als EUA. La cirurgia bariàtrica permet aconseguir una pèrdua de pes significativa i sostinguda (fins un terç del pes total), i en la

majoria dels pacients es perllonga més de cinc anys. S'ha demostrat l'eficàcia de dos tipus d'intervencions: les que limiten el volum gàstric (gastroplàstia vertical amb banda i banda gàstrica ajustable de silicona, per exemple) i aquelles que, a més de limitar la ingesta alimentària, alteren la digestió (*bypass* gàstric en Y de Roux o *bypass* gàstric extensiu). Mitjançant aquestes tècniques es pot reduir el pes preoperatori entre un 25% i un 35%. A més a més, en la majoria dels pacients millora de manera considerable el control glucèmic, la pressió arterial, l'apnea del son, la mobilitat i la qualitat de vida general. El risc de complicacions és lleu (el 90% dels pacients que va participar en un estudi no va mostrar complicacions) i la mortalitat operatòria en un centre especialitzat se situa entre l'1% i l'1,5%¹⁸².

1.5.1.10. Futur del tractament antiobesitat

L'obesitat, considerada fa anys com una simple qüestió estètica, es considera ara un dels principals riscos per a la salut en els països desenvolupats. Es disposa de molt pocs tractaments eficaços. Sens dubte, es necessiten fàrmacs més eficaços i potents que es dirigeixin a mecanismes d'acció coneguts, així com la identificació de mètodes d'intervenció possiblement més eficaços, ja sigui mitjançant la combinació de mecanismes coneguts o la identificació de mecanismes totalment nous. La malaltia té un clar component genètic, de manera que algun dia la teràpia gènica pot ser una opció. Els tractaments disponibles poden aconseguir una pèrdua mitjana màxima de pes d'uns 10 kg, fet que beneficia considerablement la salut, però no guareix la malaltia. Per tant, un objectiu clar de cara al futur és el desenvolupament de mètodes que poden proporcionar de manera eficaç i segura una pèrdua de pes més significativa i sostinguda.

1.5.2. Liposucció

1.5.2.1. Record històric

Periòdicament, la ciència mèdica ens enriqueix, i alhora ens delecta amb descobriments que constitueixen un vertader *boom* tecnològic. Precisament, això és el que ha representat per a la cirurgia plàstica l'adveniment de la liposucció (per als anglosaxons "lipectomia assistida per liposucció"). El descobriment de la liposucció sorgeix de l'intent de trobar solucions a les antigues intervencions del tractament de les lipodistròfies mitjançant reseccions dermogreixoses que provocaven cicatrius i nombroses complicacions.

Les primeres temptacions d'ablació del greix van ser les de Dujarrier el 1929. La seva tècnica, amb l'ajut d'una cureta era hemorràgica i mutilant. Més recentment, en els anys setanta, Schrudde, Kesselring i Fisher van afinar i desenvolupar aquest mètode, però els instruments eren massa traumatitzants i els resultats més aviat pobres. L'any 1977 Illouz va adaptar la utilització de cànules uterines amb aparells d'aspiració per poder efectuar la intervenció. L'any 1985 Fournier ideà la liposucció per aspiració amb xeringa, que simplificava la intervenció¹⁸³⁻¹⁸⁸.

Òbviament, hi ha hagut diversos pioners, però el vertader creador d'aquesta extraordinària tècnica quirúrgica és el francès Ives-Gérard Illouz¹⁸⁷, que va revolucionar completament la cirurgia de la silueta. Parlo de revolució perquè aquest procediment ha permès i permet resoldre innumerables problemes de lipodistròfies i dismòrfies que, abans, o no tenien solució o simplement es corregien pagant el preu d'una tremenda seqüència cicatricial. Però, a més, nous perfeccionaments, avançaments i subtileteses a partir de la tècnica original segueixen revolucionant i evolucionant.

La liposucció, com indica el seu nom, realitza un vertader esculpit corporal quirúrgic. La seva finalitat no va ser, en els seus inicis, afavorir la pèrdua de pes (ja que el greix pesa poc), sinó modelar de manera significativa el contorn

corporal, per assolir una reducció de tres, quatre o fins i tot més talles de roba. Avui, gràcies a la contribució de la megaliposucció¹⁹⁰, amb l'extracció de 10, 15, 20 o més litres, s'ha convertit en un tractament efectiu de l'obesitat, a més de ser un procediment estètic que ha aconseguit una vertadera modalitat terapèutica que podria prevenir la síndrome metabòlica i els trastorns cardiorespiratoris associats amb dipòsits de greix en el tòrax i la part superior de l'abdomen (distribució androide).

El procediment, que, amb una percepció errònia, sembla senzill, és en realitat una tècnica perfectament desenvolupada i tipificada que se suporta sobre tres pilars fonamentals:

Teoria adipocitària de Bjornthorp¹⁹¹. Tot ésser humà neix amb un capital fix d'adipòcits transmesos genèticament. Els adipòcits poden reproduir-se per mitosi fins la pubertat, però després ja no hi ha possibilitat de replicació per multiplicació cel·lular, amb l'excepció dels casos d'obesitat hiperplàstica¹⁹². El corol·lari quirúrgic d'aquest postulat és que els resultats obtinguts amb una liposucció ben realitzada són permanents, si el pacient conserva un pes estable. No hi ha cap necessitat de sotmetre el pacient a un règim dietètic, ja que el procediment per si mateix ha de satisfer les expectatives del pacient, encara que no és desaconsellable. Tanmateix, el que sí que pot succeir és que alguns adipòcits que no hagin estat adequadament aspirats poden experimentar posteriorment una important hipertròfia.

Creació de túnels. Els diversos moviments de vaivé, dibuixant un ventall, de la cànula inserida en el teixit adipós i connectada a una màquina o xeringa¹⁹⁶, innovació genial de Fournier, que generen una pressió negativa, i permeten la lipoextracció mitjançant la creació de túnels minúsculs que respecten els elements nobles de manera totalment oposada a l'exèresi extensa i àmplia de gran part dels procediments de cirurgia plàstica. Cadascun d'aquests túnels cicatritza de manera centrípeta i puntiforme a manera d'una implosió. És per això que aquest procediment constitueix una vertadera cirurgia de col·lapse. S'ha de tenir molta cura amb l'asèpsia i l'antisèpsia, ja que encara que l'orifici d'entrada és mínim, el compromís intern és considerable.

Retracció de la pell. La reparació de ferides, talls o incisions en els teixits es realitza mitjançant el procés de cicatrització. Un fenomen important que l'acompanya és la retracció, que en el cas específic de la liposucció, no és l'enemic que s'ha de combatre, sinó un aliat que ha de recolzar i permetre d'aconseguir una adaptació perfecta del continent (la pell) al contingut dels teixits restants. Cadascun dels túnels creats per la lipoextracció cicatritza de manera centrípeta i puntiforme amb la seva retracció inherent, i és precisament la summa algebraica de cents de milers de punts de cicatrització el que permet la contracció perfecta de la pell, fins i tot després d'extraccions importants de teixit adipós.

1.5.2.2. Procediment quirúrgic

El procediment quirúrgic de la liposucció és un procediment metòdic i sistemàtic que persegueix l'extracció i la consegüent eliminació del teixit gras amb el mínim risc per al pacient i amb l'obtenció de resultats estètics adequats.

1.5.2.3. Documentació fotogràfica

És recomanable efectuar una sèrie de fotografies dels pacients abans de la intervenció, que serveixin com a document de l'estat preoperatori, també s'aconsella efectuar un altre estudi fotogràfic postoperatori amb la finalitat de comparar els resultats i avaluar-los. Fins i tot és recomanable un estudi fotogràfic intermedi, que correspon al marcatge preoperatori del pacient i que palesa les ones, les depressions i les protuberàncies, les zones que cal tractar amb menor o major energia i les zones deprimides que no han de ser tractades.

1.5.2.4. Anestèsia i positura operatòria

Per realitzar intervencions de qualsevol magnitud en el contorn corporal es poden utilitzar moltes tècniques anestèsiques. Les que s'utilitzen habitualment són les anestèsies generals, amb intubació orotraquial o sense, les raquídièies (peri o intradurals), les sedacions profundes, els bloqueigs nerviosos i l'anestèsia local pura. L'elecció d'una o una altra d'aquestes tècniques dependrà, evidentment, de les zones quirúrgiques que s'han de tractar, de la indicació de l'anestesiòleg i de les preferències del pacient.

En les intervencions de la part anterior del tors és habitual la positura en decúbit supí. En les intervencions de la part posterior del tors la positura prona és la més habitual. Aquesta postura és necessària per tractar els dipòsits de greix dorsal, les protuberàncies sacres i el greix dels costats o de la cresta ilíaca, que s'estén fins a la línia mitjana de l'esquena. També és la millor postura per tractar un plec gluti. També és preferible aquesta positura per a les intervencions de la cresta ilíaca i de la part lateral de la cuixa, ja que permet realitzar una comparació visual immediata i també mitjançant el del test del pessic. Les petites discrepàncies entre ambdós costats poden avaluar-se i corregir-se ràpidament. En canvi, no és així en la positura en decúbit lateral supí, que té, però, uns altres avantatges. S'anestesia i s'intuba el pacient a la llitera de transport, i es posa de bocaterrosa (positura prona) a la taula d'operacions. S'utilitzen recolzaments a cada costat del tòrax per permetre la correcta excursió del tòrax. El personal inexpert podria provocar, involuntàriament, una lesió en el pacient.

El recolzament de les espatlles i la col·locació dels braços és molt important per prevenir la lesió del plexe branquial. També és important col·locar bé el cap i el coll per prevenir la hiperextensió de l'espina cervical. En resum, es tracta que durant tot el temps que duri l'acte quirúrgic el pacient estigui en una positura còmode i controlada, independentment de la zona que s'ha de tractar i de la tècnica anestèsica utilitzada. El cirurgià ha de supervisar en tot moment.

1.5.2.5. Tècnica quirúrgica

L'objectiu de la tècnica de liposucció és aconseguir que els antiestètics acumulaments de greix localitzat tinguin una relació més harmoniosa amb les zones circumdants. Per tant, el tractament es dirigeix a les regions que presenten un excés de greix respecte a l'entorn. L'avaluació del grossor de cada àrea es duu a terme en l'examen preoperatori. Després es fa un diagnòstic i un pla terapèutic, que s'analitza i s'acorda amb el pacient.

1.5.2.6. Preparació del pacient

Es recomana als pacients que es dutxin cada dia amb sabó antisèptic durant els tres o quatre dies previs a la cirurgia. Per a la desinfecció cutània del pacient és adequada qualsevol de les solucions habituals, fins i tot si tenen tinció. La betadina (Betadine) es distribueix molt bé i és difícil d'eliminar de les esquerdes i fissures. La solució es pinta a la pell, sense refregar per evitar reaccions per fricció i exfoliació.

1.5.2.7. Marcatge del pacient

En la majoria de pacients la distribució de greix en el cos no és uniforme, ni és uniforme en una determinada àrea (per exemple, l'abdomen). No és simètrica, poden existir cicatrius, depressions, anomalies, etc. Això implica que haguem de dissenyar, marcar, definir, indicar i dibuixar amb exactitud i preoperatoriament les àrees que cal tractar. Una vegada el pacient està estirat sobre la taula d'operacions, relaxat, anestesiats, amb poc to muscular i amb la infiltració anestèsica aplicada, pot ser que les zones que s'han de tractar hagin quedat una mica distorsionades. Això ens condiciona d'una manera inqüestionable a practicar el dibuix abans. En el moment de practicar l'operació el dibuix és insubstituïble. El pacient decideix les àrees i els punts d'incisió el dia abans o el mateix dia de la cirurgia, de manera que no puguin sorgir malentesos més tard.

Les marques es dibuixen amb un retolador de tinta permanent i de punta ampla, immediatament abans d'entrar al quiròfan. Pot ser útil fotografiar les marques dibuixades per evitar controvèrsies posteriors sobre el que es va planejar i acordar. En aquest cas, les marques han de ser les marques operatòries reals, no les marques dibuixades en el moment de la consulta. Els dipòsits de greix han d'avaluar-se mitjançant l'observació i la palpació amb el pacient dempeus abans del marcatge. Si es gira el pacient lentament de manera que una llum lateral i una llum des de dalt l'enfoquin, s'observaran les àrees irregulars, les protuberàncies, les ones i les depressions. Aquestes àrees s'han de marcar i mostrar al pacient. En la Figura 26 es mostra un pacient marcat per a cirurgia.



Figura 26: Marcatge preoperatori de liposucció abdominal.

1.5.2.8. El test del pessic

Probablement, el test del pessic tàctil (Figura 27) és el que més informació ofereix al cirurgià respecte al gruix i la qualitat del greix, tant abans com després de la intervenció. No s'ha de començar la intervenció quirúrgica sense un examen tàctil exhaustiu en el qual s'agafi amb els dits polze i índex l'àrea amb excés de greix i les zones circumdants. És millor fer-ho mentre es realitza el marcatge. El greix superficial normal (capa única) oscil·larà entre 1,5 i 3 cm en les persones no obeses. Les àrees on existeix una capa de greix més profunda coberta per la fàscia superficial, denominada "greix profund de reserva", poden arribar als 6 o 8 cm en persones no obeses. Normalment, aquest greix profund és el que causa les protuberàncies a la part inferior de l'abdomen, la cresta ilíaca, la zona femoral lateral, la part medial del genoll i la part medial de la cuixa.



Figura 27: Test del pessic.

Abans de completar-se el marcatge, ha d'avaluar-se el gruix subcutani circumdant pessigant els teixits. A la part lateral de la cuixa, es poden pessigar habitualment entre 2 i 3 cm per sobre i per sota de l'àrea que presenta l'excés. Tanmateix, el dipòsit de greix localitzat pot ser d'entre 5 i 8 cm en la majoria dels pacients. El procés d'extracció redueix aquest dipòsit fins que adquireix el gruix circumdant de 2 a 3 cm.

Per a l'extracció inicial de greix s'utilitza a l'àrea principal a tractar una cànula del calibre més gran, i després se n'utilitza una més petita, la següent en grandària, per a la perifèria. Finalment, s'usa una cànula petita i llarga sense succió o una cànula sòlida per fragmentar l'extrem perifèric i permetre així la retracció dels teixits en els límits.

Quan s'ha acabat, els teixits de les zones tractades i no tractades haurien de ser força uniformes. Cal tractar amb una cànula de calibre petit qualsevol illa gruixuda que quedi, per igualar-la amb la resta de les zones.

1.5.2.9. Infiltració preoperatòria tumescent

Un dels principals obstacles d'una extracció quasi il·limitada de greix, intervenció que avui en dia es realitza de manera pràcticament rutinària, i que ahora causa moltes complicacions prèvies, és la pèrdua de sang i dels seus components, i d'electròlits, ja que el procediment provoca un vertader *crush-syndrome*¹⁹³, similar a una cremada interna, amb un gran segrest de líquids cap als tercer i quart espais. Tot això desencadena les diferents fases del clàssic *shock*, incloent un component tant important com la pèrdua significativa de líquid intravascular circulant.

Des de l'adveniment de la tècnica tumescent, s'han eliminat aquestes limitacions i pràcticament s'han superat totes les complicacions. Descrita originàriament per Klein l'any 1987¹⁹⁴, consisteix en la infiltració massiva als diferents compartiments, quan s'aspiren, de xilocaïna diluïda al 0,05% o a l'1% en un litre de sèrum fisiològic al 0,9%, i s'hi afegeixen 13 cm³ de

bicarbonat sòdic i 1 mg d'epinefrina. La infiltració es perllonga fins que les zones que s'han de tractar es tornin dures i inflamades (tumescents), la qual cosa s'evidencia visualment per la pal·lidesa de la pell i per la fredor al tacte, ambdues resultat de la perllongada i extensa vasoconstricció. La vasoconstricció s'aconsegueix per l'efecte mecànic de l'infiltrat i l'efecte farmacològic de l'epinefrina diluïda a l'1/1.000.000. Aquesta tècnica, realitzada mitjançant una infiltració lenta per evitar que s'assoleixin concentracions sèriques tòxiques de xilocaïna, permet realitzar una liposucció pràcticament exempta de pèrdua sanguínia, ja que per cada litre aspirat es perden a penes uns 10 cm³ de sang.

1.5.2.10. Pèrdua de calor i recobriment del pacient

En les intervencions del tors, els pacients tenen grans àrees de superfície corporal descobertes i poden perdre calor ràpidament. Per tal de minvar aquesta pèrdua de calor el quiròfan es manté a 24-26 °C i s'instal·la una petita estora o coixinet de plàstic, plena d'esponja siliconada de 7 cm de gruix, a la taula del quiròfan, per tal de reduir la pèrdua de calor i els punts de pressió. Sota el pacient es col·loca un apòsit impermeable i estèril de plàstic que protegeix de la penetració de líquids. L'anatomia del pacient que no es troba en el camp estèril, inclosos els braços i les cames, es cobreix completament amb retalls estèrils de cotó. Sota els braços i les cames es col·loquen també mantes de cotó o tovalloles, per aïllar-lo encara més.

El procediment, mitjançant la vaporització dels líquids tissulars, elimina una gran quantitat de calor a un ritme de 80 gramcalories per gram vaporitzat. S'escalfen totes les solucions intravenoses, així com la sang (en els poc casos en què és necessària) per mantenir la temperatura corporal central el més normal possible.

Aquestes mesures per aïllar el pacient i reduir la pèrdua de calor han fet disminuir en gran mesura els tremolors i les molèsties postoperatòries, i han reduït la necessitat de rebre medicació i el temps de recuperació. Abans de

començar amb aquesta pràctica com a rutina, era habitual que es produís una caiguda de la temperatura corporal central d'1 a 2 °C durant les intervencions. Ara, el descens de la temperatura sol ser inferior als 0,5 °C. No aconsellem que s'utilitzin injeccions gelades ni aplicar gel, per la possibilitat d'arítmies i per l'enorme consum d'oxigen que provoquen els tremolors.

1.5.2.11. La incisió

La incisió ha de ser tant curta com sigui possible per admetre la cànula (normalment no ha de ser més gran que el diàmetre de la cànula). La localització de la incisió ve determinada per la necessitat d'ocultar-la en una clivella, plec, depressió, estria o en una zona amagada, com ara el melic.

La longitud de la cànula ha de permetre que el cirurgià pugui arribar a totes les àrees. És preferible realitzar una segona incisió que intentar arribar massa lluny. La incisió no ha de practicar-se sobre una prominència òssia, com ara l'espina isquiàtica, o en un lloc on la pressió derivada d'asseure's o tombar-se causi un dolor innecessari.

Si les vores de la ferida es veuen brutes o afectades pel moviment de tipus èmbol de la cànula, s'han de netejar i restituir abans del tancament. El tancament sol completar-se amb la col·locació de diverses sutures dèrmiques subcutànies Vicryl 4-0, però també es col·loca sovint una capa superficial de sutures de niló 6-0, que es treuen al cap de cinc o set dies.

1.5.2.12. Utilitatge

L'utilitatge que s'empra per a una liposucció consisteix bàsicament en cànules i en els diferents tipus d'aspiració. Les cànules varien en funció de la longitud, diàmetre, punta, perfil, forma de l'àrea que s'ha de tractar, etc. Per efectuar l'extracció de greix podem utilitzar:

- Extracció manual: es realitza amb una xeringa d'alimentació, cànula adaptada, tipus tulipa, i un bloquejador per efectuar el buit. És lenta, però poc traumàtica i serveix per zones delicades o de poc volum.
- Aspiració amb liposuctor: s'efectua connectant la cànula a un aparell de liposucció, que consisteix en una bomba de buit, amb la qual s'obté una pressió negativa d'una atmosfera de manera continuada. És una tècnica més ràpida i idònia per volums elevats, però que necessita experiència per part del cirurgià, per evitar les depressions i irregularitats (Figura 28).
- Aspiració mecànica assistida: la cànula de liposucció va connectada a un motor d'una peça de ma que provoca una oscil·lació mecànica de la cànula de fins a 4000 cicles per minut, addicionalment a l'aspiració convencional del liposuctor. Aquesta tècnica facilita la penetració de la cànula evitant esforç al cirurgià, és menys traumàtica i permet extreure una quantitat més gran en un temps més curt.
- Liposucció ultrasònica: els ultrasons es van utilitzar inicialment per facilitar la liposucció. L'energia dels ultrasons és transmesa a un transductor piezoelèctric, que es condueix a través de la cànula introduïda en el greix i que fa que les cèl·lules grasses esclatin i deixin un matís de col·lagen intacte, que afavoreix la retracció cutània. El seu inconvenient és que pot arribar a produir cremades tèrmiques.



Figura 28:

Liposuctor convencional.

1.5.2.13. Ús de la cànula

La selecció de la cànula depèn de la grandària de l'àrea i de la quantitat de greix que s'ha d'eliminar. Des dels primers passos de la liposucció, les cànules han evolucionat al ritme de la tècnica i, actualment, podríem dir que cada cirurgià té les seves cànules i que hi ha un joc de cànules adaptades per a cada cirurgià. També cal dir que el desenvolupament de les cànules està en funció de les necessitats específiques de cada regió anatòmica i del problema que s'ha de solucionar. La incisió es fa tan petita com sigui possible perquè la cànula entri ben ajustada. Amb les cànules dels números 3 i 4 es poden fer incisions molt petites. Per a les cànules de 2 mm, una mínima incisió a manera de punció amb una fulla del número 11 es més que suficient. Poden utilitzar-se tisores obertes o un hemòstat per aprofundir l'obertura en el greix en direcció a la fàscia muscular.

La cànula s'insereix inicialment al greix profund, prop de la fàscia muscular. A continuació, passa a les zones marcades a aquest nivell amb l'orifici cap avall. El primer túnel ha de crear-se en un extrem de la deformitat i han de construir-se túnels sistemàtics.

Es treballa cada túnel realitzant entre 10 i 15 perforacions amb un moviment de tipus èmbol, recordant on és la llum. Cal evitar realitzar un moviment de costat a costat de tipus netejaparabrises, ja que podria destruir els septes vasculars. La pèrdua de septes i la creació d'una cavitat comporta riscos, ja que aquest problema pot evolucionar a seroma perllongat, pseudoepitelialització i ptosi de tota l'àrea soscavada.



Figura 29: Conjunt de càndules de liposucció.

1.5.2.14. Acte quirúrgic

L'aspiració s'inicia entre 10 i 20 minuts després de la infiltració. La rapidesa del procediment s'associa a la potència de succió del liposuctor i a la grandària de la càndula. Amb la càndula en repòs en el greix profund amb la llum cap avall, el cirurgià espera de 15 a 30 segons perquè la pressió del liposuctor porti el greix recollit fora de la càndula i aquesta entri a l'intubat net. A continuació, s'observa la textura, la quantitat i el color d'aquest greix recollit del túnel. Si és sanguinolenta, es recomana anar immediatament al següent túnel. Si no ho és i es troba en la zona amb més volum de greix, se n'ha d'extreure més. El greix recollit ha de ser entre groc i taronja, no sanguinolent (Figura 30).

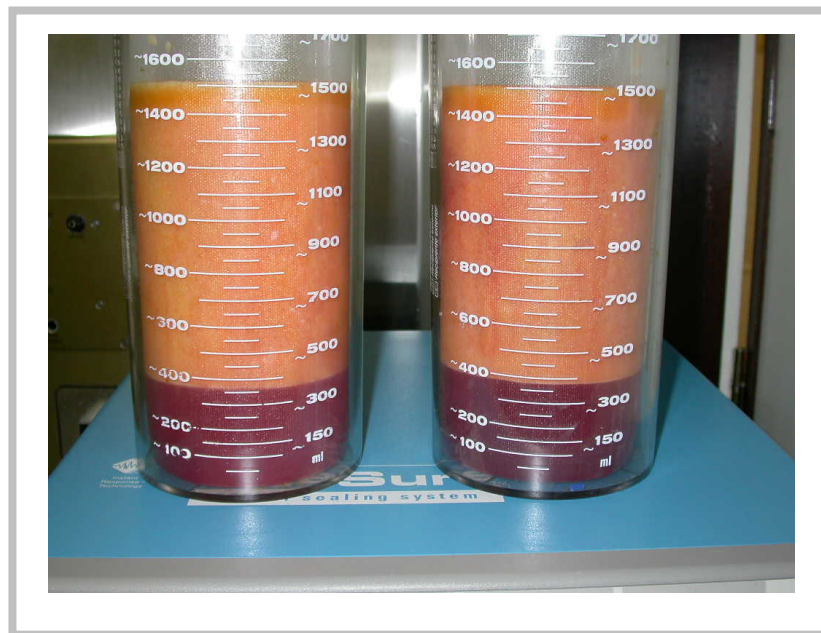


Figura 30: Aspecte que presenta el greix després de ser liposuccionat.

Si es treballa de forma sistemàtica i uniforme en el sentit de les agulles del rellotge o en el contrari, pot aconseguir-se un resultat regular i uniforme, i deixar els septes vasculars intactes entre la pell i la fàscia. Si, però, es crea una illa o península de greix a causa de la construcció de túnels irregulars, pot ser summament difícil entrar en aquesta illa o península, que sol "surar" per la xarxa circumdant del teixit desengreixat, alliberada dels vincles circumdants. La península ha de subjectar-se amb la ma contrària i punxar-la amb la cànula. La creació prèvia de túnels és útil en tots els casos i es recomana per traçar el pla correcte.

Quan s'ha extret gran part del greix de l'àrea principal, se selecciona una cànula més petita i es practica una tècnica "criss-cross" (d'escombrada) a l'àrea des d'una segona incisió. El greix de la perifèria també s'extreu amb la cànula més petita d'una manera sistemàtica. Finalment, l'àrea d'entre 3 a 5 cm més enllà de les zones on s'ha extret el greix se sotmet a un procés de soscavat sense succió.

1.5.2.15. Soscavat sense succió

El terme "soscavat en xarxa" (soscavat sense succió) s'utilitza per descriure la dispersió del greix sòlid a l'extrem de la resecció. Per això acostuma a utilitzar-se una cànula, d'una grandària variable, però sense succió. En passar-la repetidament per dins de la vora de la resecció o al llarg de 4 a 5 cm, la tendència que aparegui un esglaó en aquest punt desapareix clarament, amb la qual cosa s'aconsegueix una transició més subtil.

1.5.2.16. Tècnica "criss-cross" (d'escombrada)

Hi ha hagut certa discussió sobre si els túnels horitzontals, com passa en l'abordatge infragluti del greix de la part lateral de la cuixa o en l'abordatge periumbilical del greix hipogàstric, podrien produir ondulacions més pronunciades que els abordatges més verticals, tal com s'observa en l'abordatge supratrocanterià del greix de la part lateral de la cuixa o en l'abordatge des del plec abdominal inferior del greix hipogàstric. La idea de crear túnels perpendiculars entre si, que s'originin en dos punts d'entrada independents, utilitzant cànules més petites, aconsegueix que les extraccions de greix segueixin un patró en quadrícula i, almenys en teoria, té sentit que apareguin menys ondulacions. Suposadament, les ondulacions també es produeixen per les línies de tensió cutànies i, sovint, s'observen en el preoperatori.

L'experiència amb aquesta tècnica m'ha convençut que s'obtenen resultats més uniformes quan s'utilitzen cànules més petites. Aquesta tècnica proposa l'ús d'una cànula del número 2 en una deformitat petita. Si és difícil de perforar una illa o península des d'un punt d'entrada, pot entrar-s'hi fàcilment des d'un altre punt.

En l'hipogastri (abdomen inferior), la incisió acostuma a fer-se a la línia del borbriol superior del plec abdominal inferior i per una incisió umbilical simultània. A gran part de l'hipogastri uns túnels formaran un angle recte

amb els altres. A mesura que s'estreny el dipòsit, cal utilitzar una cànula del número 4 o del 3 des de cada punt. Els números 4 o 3 també s'utilitzen a l'àrea paramediana al voltant dels principals vasos perforadors, i l'hemorràgia és insignificant. Requereix una mica més de temps i perseverança però redueix el dolor, l'equimosi i la pèrdua de sang, i a més a més té un resultat més homogeni. La millor opció per tractar l'epigastri és fer dues incisions a la seva part alta.

1.5.2.17. Profunditat dels túnels

Els túnels han de fer-se en els dos terços inferiors del teixit gras, al costat de la fàscia muscular. El greix subdèrmic ha de respectar-se, ja que és més vascular i la seva pèrdua provoca clivelles, ondulacions i irregularitats evidents. Tampoc no ha de danyar-se l'arcada de vasos en l'aponeurosi muscular quan s'extreu la capa de greix més profunda. Ha de deixar-se intacte una capa de greix subdèrmic, perquè cobreixi els teixits més profunds que pengen.

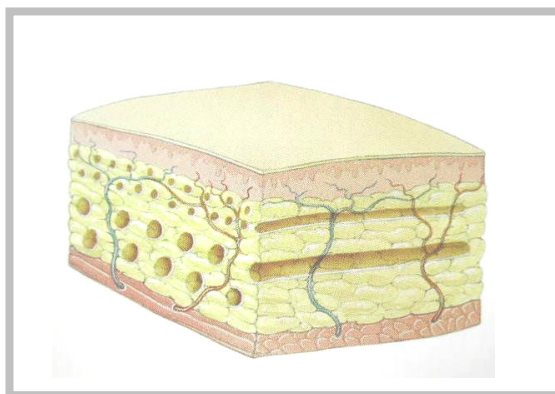


Figura 31: Teoria dels túnels.

La mà que no sosté la cànula és bàsica per construir túnels amb precisió. Es poden fer algunes recomanacions útils. Al principi, quan el greix sembla un bloc, la zona lateral de la cuixa pot allisar-se a mesura que la cànula

s'empeny cap a l'interior del dipòsit gras, amb l'objectiu de minimitzar la corba de la cuixa. Posteriorment, quan el greix és menys compacte, aquesta mà pot controlar el greix, agafant-lo com si fos una gran salsitxa, i la cànula es pot dirigir cap al centre d'aquesta salsitxa. Aquesta maniobra és molt habitual quan es tracta la cresta ilíaca i l'abdomen, però no s'utilitza en els genolls o en els panxells.

1.5.2.18. Irrigació

Voukidis¹⁹⁷ va proposar la irrigació de les àrees succionades. Algunes zones són més difícils d'irrigar que d'altres, per tant la irrigació no ha guanyat molts adeptes. Quan s'extreuen la sang, pigments sanguinis, sèrum i fragments de teixits, es redueix la càrrega oncòtica a la zona danyada. Per tant, ha d'haver-hi menys inflamació i menys probabilitats que apareguin dipòsits d'hemosiderina.

Com a rutina s'irriga la cara i el coll, la cresta ilíaca, els costats, els panxells i els turmells. Això redueix l'equimosi a la regió de la cresta ilíaca i als costats, i fa disminuir la inflamació perllongada dels panxells i els turmells. No s'han detectat dipòsits d'hemosiderina en aquestes zones. Cal controlar la quantitat utilitzada de salí, ja que, si no s'elimina, s'absorbeix mitjançant un procés d'osmosi.

L'eliminació de la solució salina pot fer-se simplement amb moviments de rotació a la cara, elcoll, la cresta ilíaca i els costats. En els panxells i els turmells, s'utilitza la gravetat i els moviments de rotació.

No es tan fàcil extreure d'aquesta manera la solució salina de l'abdomen i les cuixes, a causa de la dependència i de la grandària de les ferides. Cal una cànula col·lectora per extreure la solució salina a la part lateral de les cuixes. Tanmateix, en les reseccions de més importància podria haver-hi encara un volum significatiu de solució salina, la qual cosa podria causar problemes. Per tant, cal tenir cura quan s'utilitza la irrigació en reseccions considerables. El

drenatge ha d'utilitzar-se sempre que aparegui una hemorràgia important o quan es cregui que l'excés de solució salina no s'ha extret. Aquesta tècnica, que en un principi va utilitzar-se freqüentment, actualment ja gairebé no s'empra.

1.5.2.19. Drenatge

Des de que vaig començar a utilitzar l'adrenalina a dosis baixes i cànules més petites (número 4 o més petites), no he utilitzat drenatges. Fins i tot en les intervencions que abans eren molt sanguinolentes i en les que utilitzava drenatges per rutina, com ara en les intervencions abdominals, actualment la pèrdua de sang és insignificant si la zona vascular paramediana es tracta amb una cànula del número 4.

Si és necessari, ha de col·locar-se un drenatge de succió, però l'obertura ha d'estar prop de la confluència dels túnels. Si s'utilitzen cànules grans, haurien d'obtenir-se després de 24 hores 400 ml de dos drenatges col·locats bilateralment en una extracció abdominal. Com anteriorment l'hemorràgia era evident, el drenatge semblava natural i era útil en aquests casos. Ara només és necessari el drenatge si l'hemorràgia persisteix si es realitza un moviment de rotació amb una esponja per la zona cap al lloc d'entrada. Si la tècnica és difícil atès que es realitza amb un aparell de baixa pressió, que requereix moltes més friccions, augmentarà l'hemorràgia.

1.5.2.20. Antibiòtics

Continua la controvèrsia sobre l'administració d'antibiòtics en les fases preoperatòria, intraoperatòria i postoperatòria. La tècnica, tal i com jo la realitzo, no és estèril. El fet d'abastar grans àrees de pell ho impedeix. Tanmateix, és una tècnica neta. L'absència de complicacions justifica, sens dubte, aquest punt de vista. No obstant això, requereix molta atenció, a més

d'un equip de persones acostumades a treballar juntes i a realitzar per rutina un procediment estèril.

Mai no deixo que una mà amb un guant toqui el cilindre de la cànula. Si ho fa, el cilindre es neteja amb una solució salina que contingui irrigant G.U. de neomicina (*Neosporin*®). Al pacient no al·lèrgic li administro 1 g de cefalosporina intravenosa al principi de la intervenció i li recepto *Baycip* (500 mg dues vegades al dia, durant tres dies), o bé una altra cefalosporina oral equivalent. La raó que justifica l'ús d'antibiòtics és que el fàrmac romanguí en els teixits mentre aquests estan lesionats, per si de cas la cànula ha transportat un microorganisme extern a l'interior dels teixits danyats. Aquestes intervencions quirúrgiques són totalment electives, i crec que aquest règim està justificat per reduir el risc d'elecció. Escollir altre antibiòtics o optar per no utilitzar-los pot ser també justificable, d'acord amb la literatura publicada i amb les opinions sobre les malalties infeccioses locals¹⁹⁸.

La decisió ha de basar-se en darrera instància en allò que el cirurgià cregui que és el millor per al pacient. El pacient ha confiat no només el seu aspecte físic sinó també la seva pròpia vida al judici i a la perícia del cirurgià.

1.5.2.21. Embenat

Es col·locarà una faixa, mitges o embenat de compressió elàstic sobre la zona tractada per controlar la inflamació i el sagnat, i per ajudar la pell a adaptar-se al nou contorn. Normalment és necessari portar-ho durant dues o tres setmanes i després, durant dues o tres setmanes més, només durant el dia o durant la nit. No cal esperar que es tingui un aspecte òptim després de la cirurgia, les àrees liposuccionades estaran inflades i amb possibles hematomes i podrà tenir-se sensació de cremor, formigueig o parestèsies. Tots aquests símptomes desapareixen després d'un o dos mesos. La curació és un procés gradual. En aquest context, està justificada la utilització d'ultrasons i del drenatge limfàtic, com a elements valuosos de la fisioteràpia per accelerar la recuperació (Figura 32).

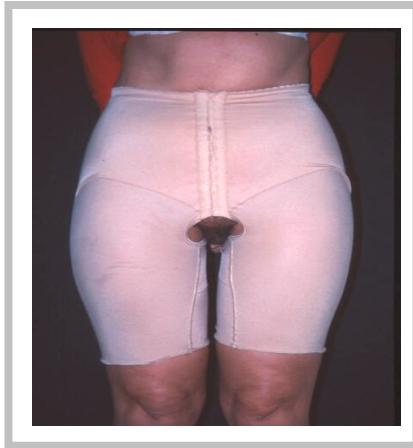


Figura 32:

Roba de presoteràpia.

1.5.2.22. Contraindicacions

No està contraindicat de manera absoluta, en tots els casos, però sí de manera relativa en pacients amb patologies associades com, per exemple, hepatopaties, nefropaties, HTA, alteracions de la coagulació, cardiopaties, etc. En pacients amb poca elasticitat cutània, moltes estries, excés de pell i flaccidesa general els resultats queden limitats, i els casos extrems d'obesitats excessives també perjudiquen el resultat final, i així mateix tots aquells candidats que psicològicament siguin immadurs, que esperin massa del procediment o que no compreguin el propòsit i les possibilitats de la liposucció.

1.5.2.23. Complicacions

1.5.2.23.1. Complicacions immediates

La pèrdua de sang i de sèrum preocupen especialment. En pacients ambulatoris s'han realitzat extraccions de fins a 6 l. Tanmateix, crec que l'alta ambulatoria és segura si s'empra adrenalina a dosis baixes i es realitzen extraccions de fins a 2000 ml, si s'administra sang autòloga.

En cas de realitzar-se extraccions de 2000 a 3000 ml, es recomana observar durant 24 hores el pacient per si apareix taquicàrdia o indicis d'hipovolèmia. La hipovolèmia causa més complicacions en aquesta intervenció que qualsevol altre error. No es recomana extreure més de 2000 ml en un sessió. En aquests casos es recomana realitzar sessions en diferents fases. L'interval de temps necessari entre sessió i sessió ha de ser de tres mesos.

La perforació de l'abdomen es tracta amb laparotomia per fer el diagnòstic i seguir els procediments adequats. Les complicacions inesperades i infreqüents de qualsevol tècnica quirúrgica, inclosos els fenòmens tromboembòlics, es tractaran segons els procediments vigents en aquest moment a l'entorn del cirurgià. Cal tenir en compte l'embolisme gras i en la síndrome d'embolisme gras.

1.5.2.23.2. Complicacions tardanes

L'única causa freqüent de la preocupació del pacient després de l'operació és el fet d'haver rebut un assessorament inadequat abans de la intervenció. Un pacient ben informat ha d'estar disposat a acceptar les següents complicacions: irregularitats lleus o de poca importància, protuberàncies o depressions lleus, hiperpigmentació cutània lleu, canvis lleus de la sensibilitat, com la disestèsia i la hipestèsia, edema durant de dos a sis mesos, dependent de la zona.

Quan les irregularitats no són poc importants sinó que són prou perceptibles perquè el cirurgià cregui que estan fora de l'interval acceptable d'un resultat habitual i normal, aquest ha de tenir en compte la possibilitat d'una reintervenció.

Les depressions, així com la protuberàncies i les ondulacions, solen millorar si es realitza una anàlisi detallada, un marcatge curós i un retoc sota anestèsia.

La hiperpigmentació es minimitza si es redueix al mínim l'hemorràgia concomitant en el moment de la cirurgia. Això s'aconsegueix utilitzant la

cànula més petita possible, juntament amb l'administració de solucions que continguin adrenalina. El règim anterior ha previngut qualsevol hiperpigmentació significativa fins al dia d'avui. Es recomana als pacients que no prenguin el sol durant tres mesos, però poques dones joves segueixen aquest consell¹⁹⁹.

1.5.2.24. Seguiment postoperatori

Mostrar al pacient una fotografia abans de la intervenció i una al cap de tres mesos sol apaivagar moltes insatisfaccions de poca importància. La preocupació per una irregularitat de poca importància es transforma en una admiració agraïda quan s'observa la millora confirmada per les fotografies. La visita és breu, agradable i gratificant per al cirurgià i per al pacient. No discuteixo el tema ni realitzo un retoc abans de tres mesos, ni espero més de sis mesos. Les condicions econòmiques per als retocs han d'especificar-se en el document de consentiment informat, s'han d'entendre's clarament i no han de discutir-se durant un període de possible insatisfacció.

2. HIPÒTESI DE TREBALL

2. HIPÒTESI DE TREBALL

En l'actualitat només hi ha dos grups de tècniques quirúrgiques pel tractament de l'obesitat, que són el conjunt de tècniques quirúrgiques de cirurgia bariàtrica (cirurgia intraabdominal) i cirurgia de la liposucció (cirurgia extraabdominal).

La liposucció abdominal ha de millorar el pes i l'índex de massa corporal (IMC), com queda palès en els pacients operats amb cirurgia bariàtrica, en els quals la millora de pes és evident, així com la de l'IMC. Per aquest motiu creiem que també s'ha d'aconseguir en la liposucció

També ens preguntem **què passa amb la insulinèmia,** ja que els receptors insulínics es troben en gran quantitat en el teixit adipós. Aquesta pregunta ens la plantejem tant respecte als pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica com respecte als sotmesos a liposucció.

Per comprovar la hipòtesi **vam dissenyar un estudi prospectiu comparatiu** en el qual es comparen pacients obesos que vam operar amb cirurgia bariàtrica i pacients que vam operar mitjançant liposucció abdominal. Amb aquest objectiu vam elaborar un protocol amb dos grups de pacients.

El primer grup està constituït per pacients intervinguts de cirurgia bariàtrica i el segon grup per pacients intervinguts amb cirurgia de liposucció abdominal.

La hipòtesi de treball s'emmarca en la valoració de si la liposucció aconseguiria resultats equivalents als que s'obtenen amb la cirurgia bariàtrica pel que fa als paràmetres estudiats d'IMC, pes i insulinèmia.

No s'ha trobat en el record històric científic consultat cap treball anterior que pogués verificar aquesta hipòtesi o ajudar en la seva execució, amb la qual cosa podem considerar el treball següent com a inèdit.

3. OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

3.1. Objectiu general

L'objectiu general és efectuar un estudi prospectiu comparatiu entre dos grups de pacients. Un grup amb IMC superior a 40, és a dir, amb obesitat mòrbida, que han estat intervinguts amb tècniques de cirurgia bariàtrica i un altre grup amb obesitat moderada, entre 30 i 34,9 als quals s'ha practicat una autèntica cirurgia de liposucció.

Una vegada definits els dos grups s'efectua un estudi comparatiu entre les dues tècniques que permeten validar una respecte a l' altra pel que fa als paràmetres estudiats.

3.2. Objectiu principal

L'objectiu principal és valorar si la liposucció pot considerar-se una tècnica quirúrgica que millori els paràmetres d'IMC, pes i insulínèmia en pacients a qui se'ls ha efectuat una liposucció abdominal (eliminació de teixit gras de l'esmentada regió, exclusivament).

Per valorar els resultats s'efectuen determinacions prèvies, és a dir, immediatament abans de la cirurgia. Posteriorment, exactament al cap d'un any de la intervenció, les primeres determinacions es tornen a repetir per establir una comparació.

3.3. Objectiu secundari

Validar la tècnica quirúrgica de la liposucció com una tècnica similar, equivalent o alternativa a les tècniques de cirurgia bariàtrica.

4. MATERIAL I MÈTODES

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1. Material

Elaborarem un estudi amb dos grups de pacients: el Grup 1 (CB) és el grup format per pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica, tècnica que ja hem descrit anteriorment en aquest estudi; el Grup 2 (LP) està format per pacients sotmesos a cirurgia de liposucció abdominal. Tots els pacients, tant els del grup CB com els del grup LP, han seguit controls preoperatoris i, posteriorment, seguiran controls al cap d'un any de la intervenció, per poder comparar els resultats.

4.1.1. Grup 1 (CB)

Aquest grup, format per 30 pacients obesos, ha estat intervingut pel Servei de Cirurgia General de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor (Dr. Foncillas).

Tots els pacients que han estat intervinguts de cirurgia bariàtrica han seguit tots i cadascun dels protocols de la unitat, preoperatoris, intraoperatoris i postoperatoris. Abans de l'operació han passat pels serveis d'endocrinologia, anestèsia, psiquiatria/psicologia, nutricionista i, fins i tot, de cirurgia plàstica. Tots han signat el consentiment informat.

La tècnica quirúrgica de cirurgia bariàtrica que s'ha utilitzat en la nostra sèrie d'obesitat mòrbida ha estat sempre la mateixa, Foby-Capella, per a no introduir variacions de tipus tècnic en la mostra. El total d'intervencions quirúrgiques ha estat de 30, i tots els pacients han estat intervinguts pel mateix cirurgià amb el mateix equip quirúrgic.

La tècnica anestèsica ha estat efectuada per diferents anestesistes del Servei d'Anestèsia i Reanimació de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor, sempre amb anestèsia general. En el postoperatori immediat han passat les primeres 48 hores a la Unitat de Cures Intensives abans de passar a planta i seguir les cures postoperatories d'infermeria i els controls de l'equip quirúrgic.

4.1.2. Grup 2 (LP)

Aquest grup, també format per 30 pacients, ha estat intervingut per l'autor del treball, a la Unitat de Cirurgia Plàstica de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor.

Els pacients intervinguts de liposucció abdominal també han seguit els protocols preoperatoris, intraoperatoris i postoperatoris establerts. Abans de l'operació, a més de l'estudi efectuat, han estat vistos pel Servei d'Anestèsia i, en alguns casos, també han passat per la Unitat de Psiquiatria i Psicologia. Tots han signat el consentiment informat.

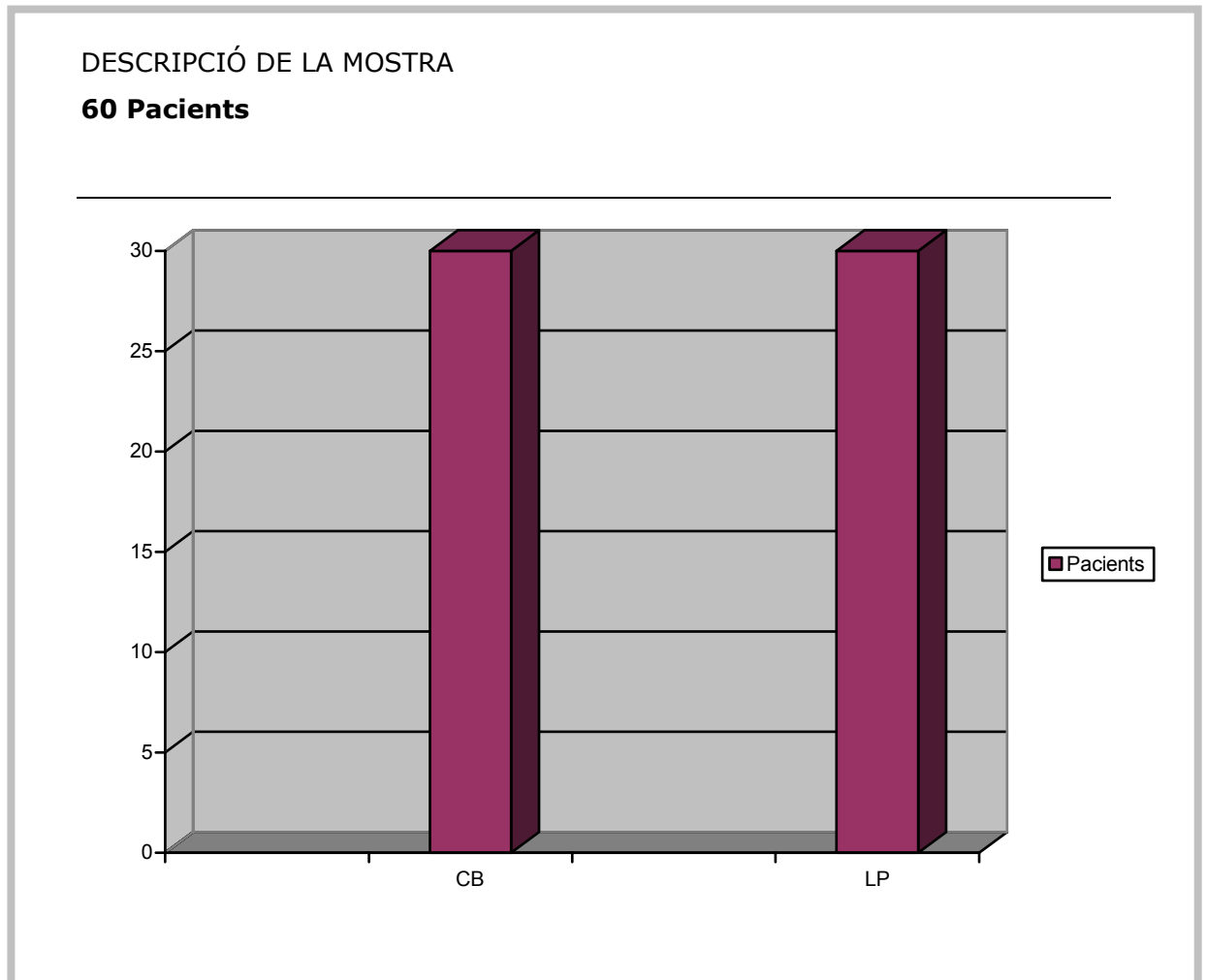
La tècnica quirúrgica que s'ha utilitzat en tots els pacients és la mateixa, una liposucció convencional amb liposuctor i infiltració tumescent de la regió abdominal, amb el mateix equip d'anestesiòlegs. Tanmateix, s'han emprat diverses tècniques anestèsiques.

El postoperatori l'han controlat l'anestesiòleg i el cirurgià. Una vegada acabada la intervenció els pacients han passat a planta. S'han donat d'alta normalment dins de les 24 hores següents a la intervenció. Se'ls col·loca una peça de pressoteràpia i segueixen controls ambulatoris al dispensari (taula 4).

Taula 4: Taula de contingències.

TOTAL DE LA MOSTRA (n= 60)	CIRURGIA BARIÀTRICA (n=30)	LIPOSUCCIÓ (n=30)
HOMES	15	0
DONES	15	30
EDAT (anys)	44 ± 11	39 ± 7
PES (kg)	129 ± 22,73	68,11 ±11,32
IMC (kg/m ²)	49,7 ± 7,15	25,57 ± 3,97

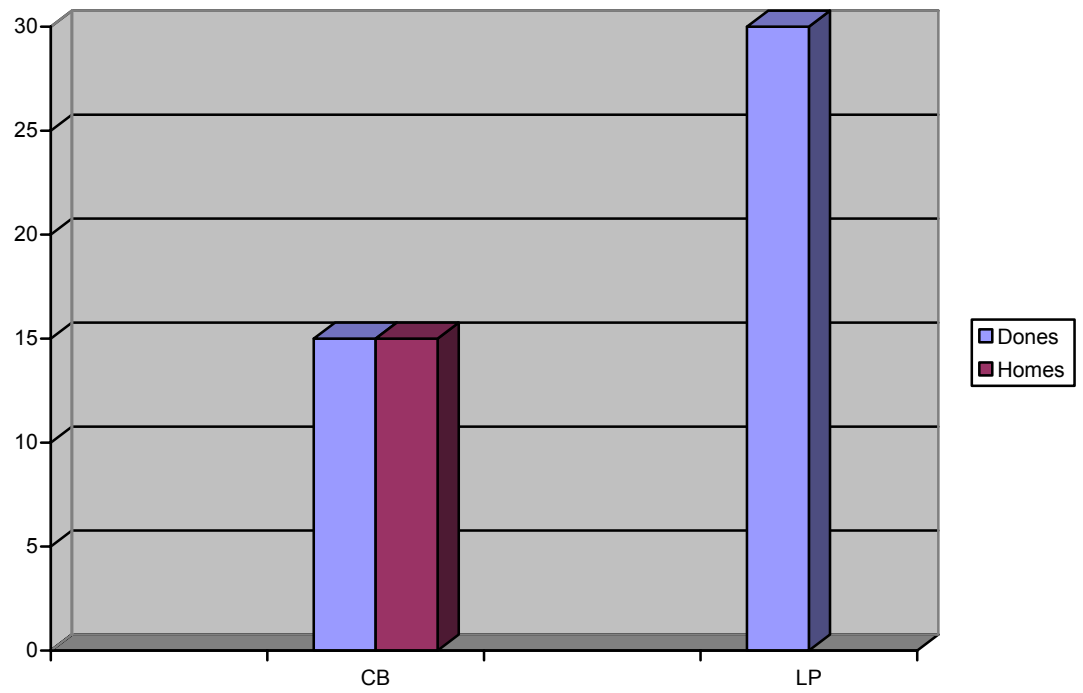
4.1.3. Descripció de la mostra



Està formada per 60 pacients, 30 de cirurgia bariàtrica i 30 de liposucció.

DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

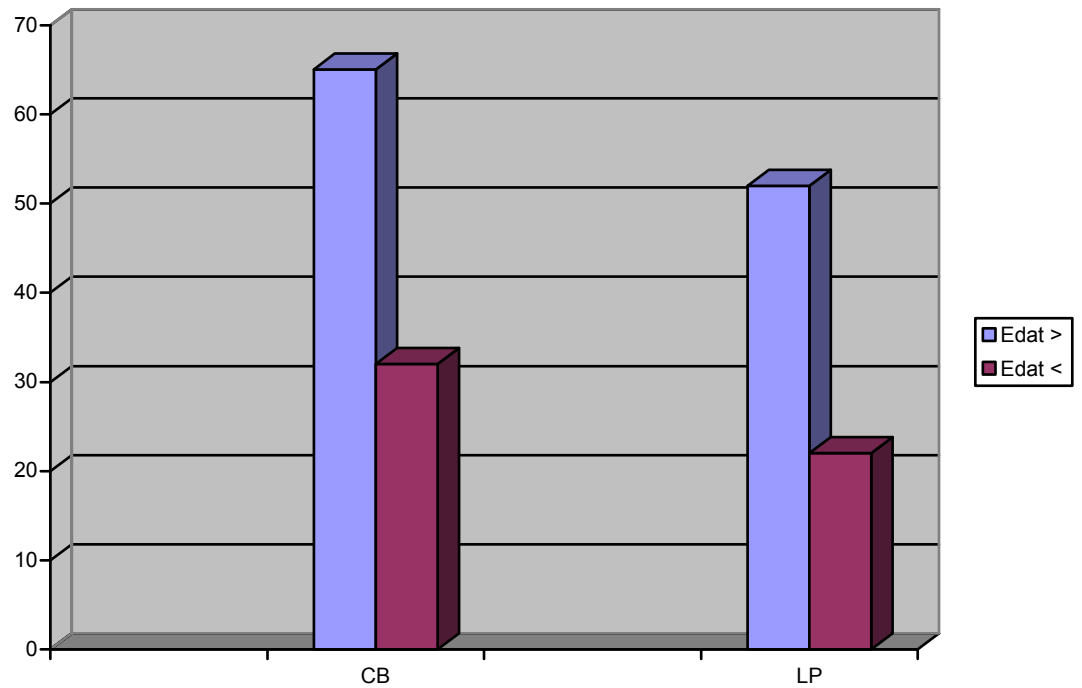
Sexe



El grup CB està format per 15 dones i 15 homes, i el grup LP per 30 dones.

DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

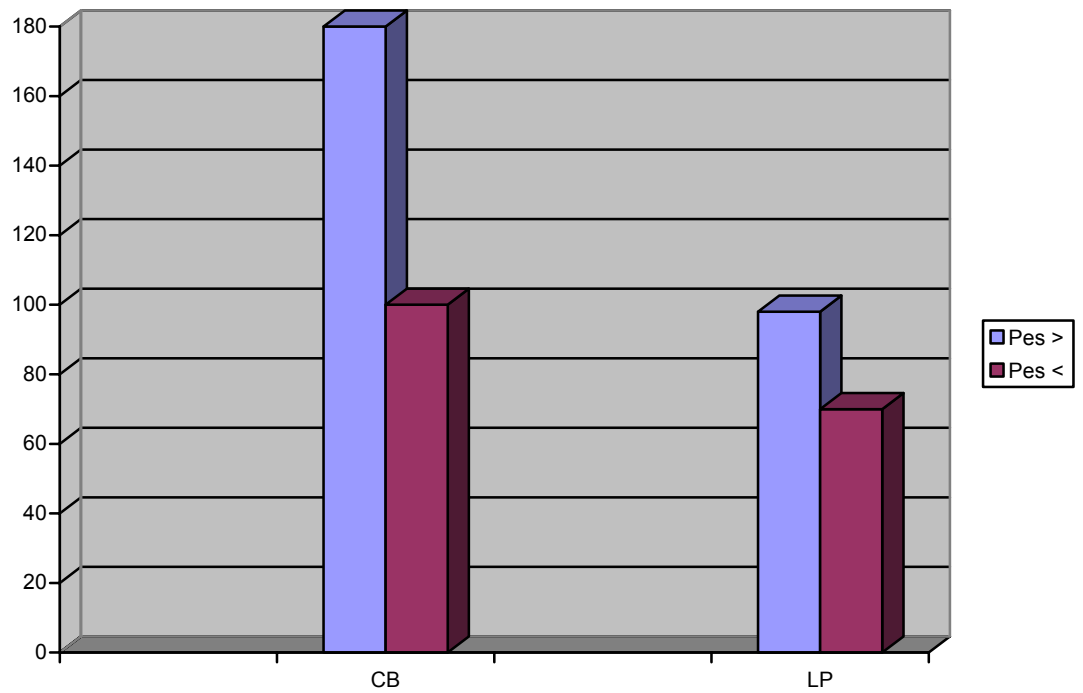
Edat



L'edat està compresa entre els 32 i els 65 anys en el grup de CB i entre els 22 i els 52 anys en el grup d'LP. L'edat mitjana és de 44 ± 11 anys per al grup de CB i de 39 ± 7 anys per al grup d'LP.

DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

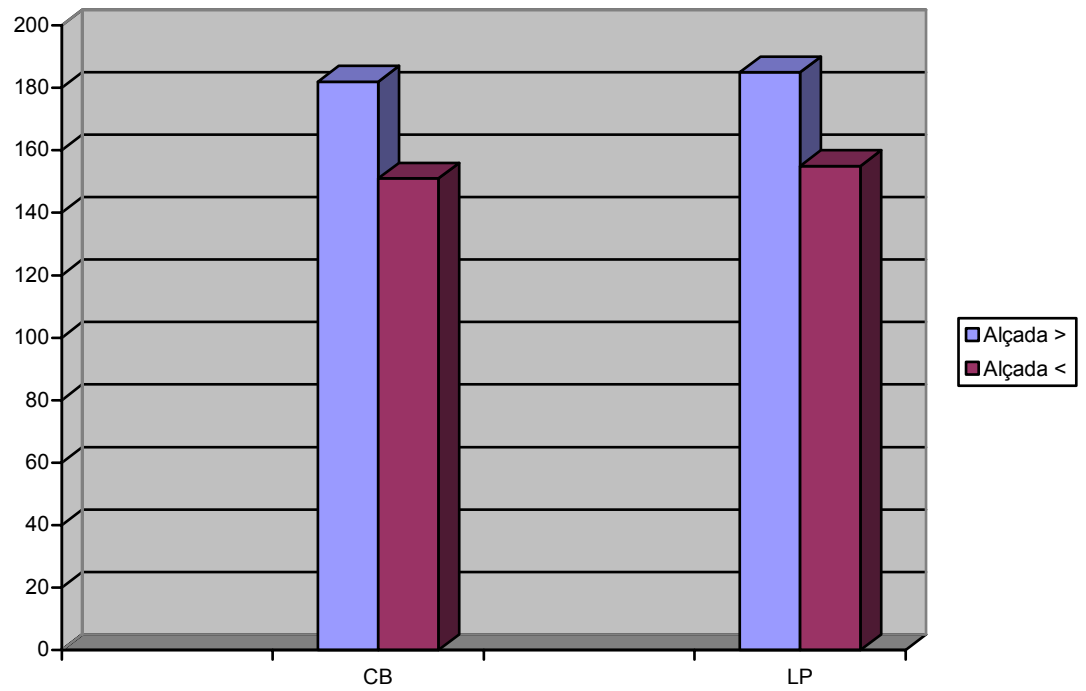
Pes en kg



El pes està comprès entre els 100 i els 180 kg en el grup de CB i entre els 70 i els 98 kg en el grup d'LP. El pes mitjà és de $129 \pm 22,7$ kg per al grup de CB i de $68,11 \pm 11,32$ kg per al grup d'LP.

DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

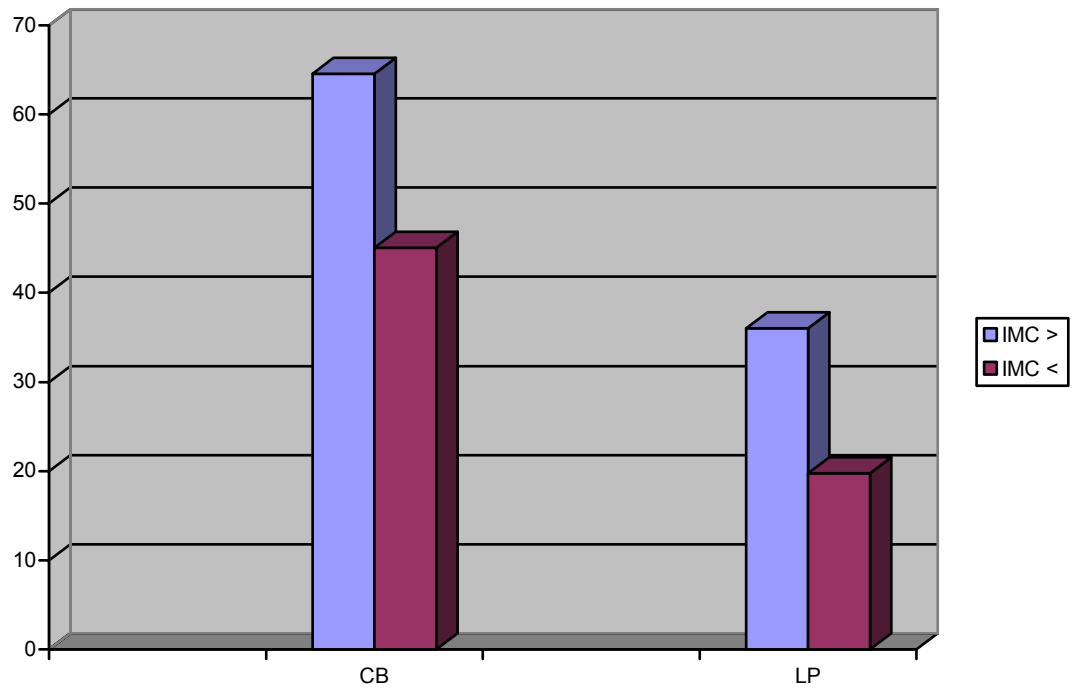
Alçada en cm



L'alçada està compresa entre els 151 i els 182 cm en el grup de CB i entre els 155 i els 185 cm el grup d'LP. L'alçada mitjana és de 161 cm per al grup de CB i de 162 cm per al grup d'LP.

DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

IMC



L'IMC és un paràmetre més pertinent per indicar el grau d'obesitat. L'IMC està comprès entre 45,04 i 64,54 en el grup de CB i entre 19,78 i 36 en el grup d'LP. L'IMC mitjà és de $49,70 \pm 7,15$ per al grup de CB i de $25,57 \pm 3,97$ per al grup d'LP.

4.2. Mètodes

4.2.1. Principi d'anàlisi

A tots els pacients d'aquests dos grups se'ls practiquen determinacions d'IMC, de pes i sanguínies d'insulinèmia (mesura quantitativa d'insulina en sèrum o en plasma heparinitzat). Totes les determinacions hematològiques van ser efectuades pel mateix laboratori (General Lab, de l'Hospital del Sagrat Cor de Barcelona).

El principi d'anàlisi de la insulina s'efectua amb l'analitzador *Immunité 2000 insulina*, que és un assaig immunomètric, amb dos llocs d'unió quimioluminescent en fase sòlida. Els cicles d'incubació són d'1 x 60 minuts. Els tubs d'EDTA no poden utilitzar-se per aquesta determinació.

En la presa de mostres per a la determinació d'insulina, és molt important evitar l'hemòlisi, que pot comportar resultats extremadament baixos. Les mostres icteriques, les lipèmiques o les molt contaminades poden donar resultats erronis.

La centrifugació de les mostres de sèrum abans que es formi el coàgul pot ocasionar la presència de fibrina. Per evitar resultats erronis a causa d'aquesta presència, cal assegurar-se que s'ha format completament el coàgul abans de centrifugar les mostres.

Els tubs per recollir sang de diferents fabricants poden produir valors diferents, depenent del material del tub i dels additius, incloent-hi barreres de gel o barreres físiques. Per aquest fet cal emprar únicament els tubs del set adequats per a la determinació.

El volum requerit és de 100 ul de sèrum o plasma heparinitzat. Es conserva set dies a 2-8° C, o tres mesos a menys 20° C. Cal evitar la contaminació i l'exposició directa al sol. S'ha d'utilitzar aigua destil·lada o desionitzada.

Un estudi fet amb 83 voluntaris aparentment sans i en dejú va donar una mitjana de (9,3 x 7,297) pmol/l, un interval de referència al 95% dels pacients fins a 29,1 x 7,217 pmol/l. (Factors de conversió uIU/ml x 1→ mIU. UIU/ml x 7,217→pmol/l.)

4.2.2. Criteris quirúrgics del grup CB

Els pacients que van ser inclosos dins del tractament quirúrgic de cirurgia bariàtrica havien de complir els següents criteris quirúrgics: IMC >40, edat compresa entre 18 i 55 anys, tot i que no és exclouent; existència d'antecedents de fracàs d'altres tractaments orientats a la reducció ponderal; inexistència d'una altra patologia greu, com neoplàsies, cardiopaties o nefropaties; inexistència d'un informe psicològic negatiu (alcoholisme, toxicomanies, trastorns psicològics greus).

4.2.3. Criteris quirúrgics del grup LP

Els pacients que van ser inclosos dins del grup del tractament de liposucció seguien els criteris següents: només quedaven exclosos d'aquest tractament aquells pacients que tenien una patologia greu associada o un informe psicològic que contraindiqués la intervenció. Pel que fa a l'edat, només s'excloïen d'aquest tractament els menors d'edat.

4.2.4. Criteris d'exclusió

L'únic criteri d'exclusió que s'establí per ambdós grups (CB i LP) és que cap pacient de la sèrie hagués estat diagnosticat de diabetis insulíndependent ni de diabetis en tractament. Sí que es podia haver determinat una hiperglucèmia, diagnosticada en el moment de l'exploració (primera determinació sanguínia).

4.2.5. Procediment

Un cop establerts i definits els dos grups (CB i LP) es va procedir a efectuar les determinacions de l'IMC, el pes i la insulínemia preoperatories. Als pacients que havien de ser intervinguts de CB o d'LP, se'ls sol·licitava la determinació de la insulínemia en el moment de l'estudi preoperatori hematològic. Com a tots els estudis analítics preoperatoris l'extracció s'efectuava al matí, en dejú.

Les xifres d'insulínemia obtingudes es recopilaven en un gràfic perquè, posteriorment, es pogués comparar amb les xifres d'insulínemia obtingudes un any després de la intervenció (les determinacions postoperatories de tots els pacients dels dos grups es van efectuar un any després de la intervenció, és a dir, exactament dotze mesos després d'haver efectuat la primera determinació).

4.2.6. Anàlisi estadística

Les variables qualitatives de l'anàlisi estadística s'expressen com a grandària de la mostra (nombre de casos) i les variables quantitatives s'expressen com a mitjana de desviació estàndard. La relació entre dues variables quantitatives es determina utilitzant la prova Chi-quadrat. Per determinar les diferències entre les variables s'utilitza l'Anova. I es considera estadísticament significatiu el coeficient de Pearson per correlacionar les variables quantitatives, $p < 0.05$.

Les dades es van analitzar utilitzant el software de SPSS (SPSS Inc).

4.2.7. Estudi estadístic

Finalitzada la recollida de dades iniciem l'anàlisi i estudi.

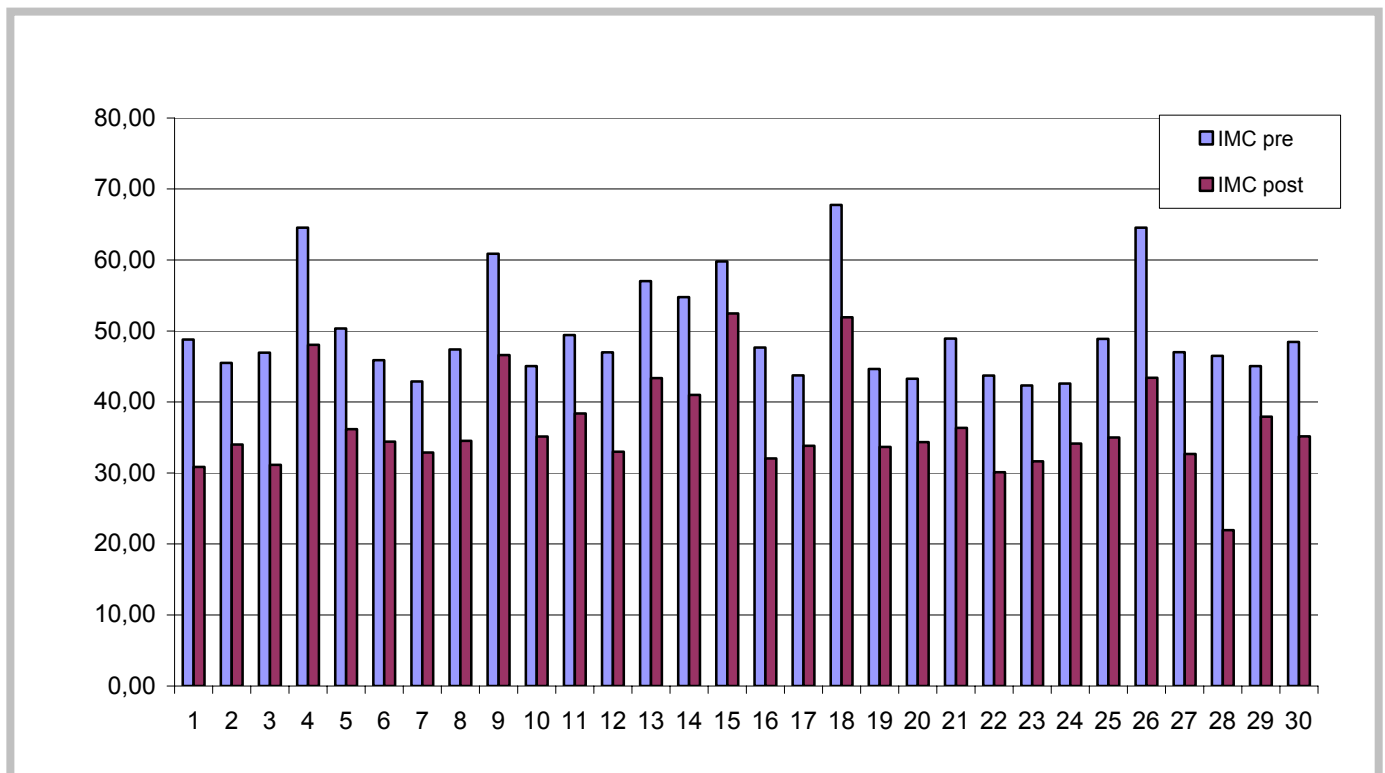
En primer lloc, utilitzem els gràfics de columnes, que són únicament i exclusivament els gràfics de la recollida de dades en cadascun dels pacients, i que són un tipus de representació gràfica apropiada per a les variables quantitatives i qualitatives. Posteriorment, les mateixes dades obtingudes les representem en gràfics d'histogrames, que és un gràfic estadístic emprat per representar les dades contínues quan vénen agrupades en intervals.

Obtindrem, per tant, un total de deu representacions gràfiques que, posteriorment, ens permetran efectuar l'anàlisi dels resultats.

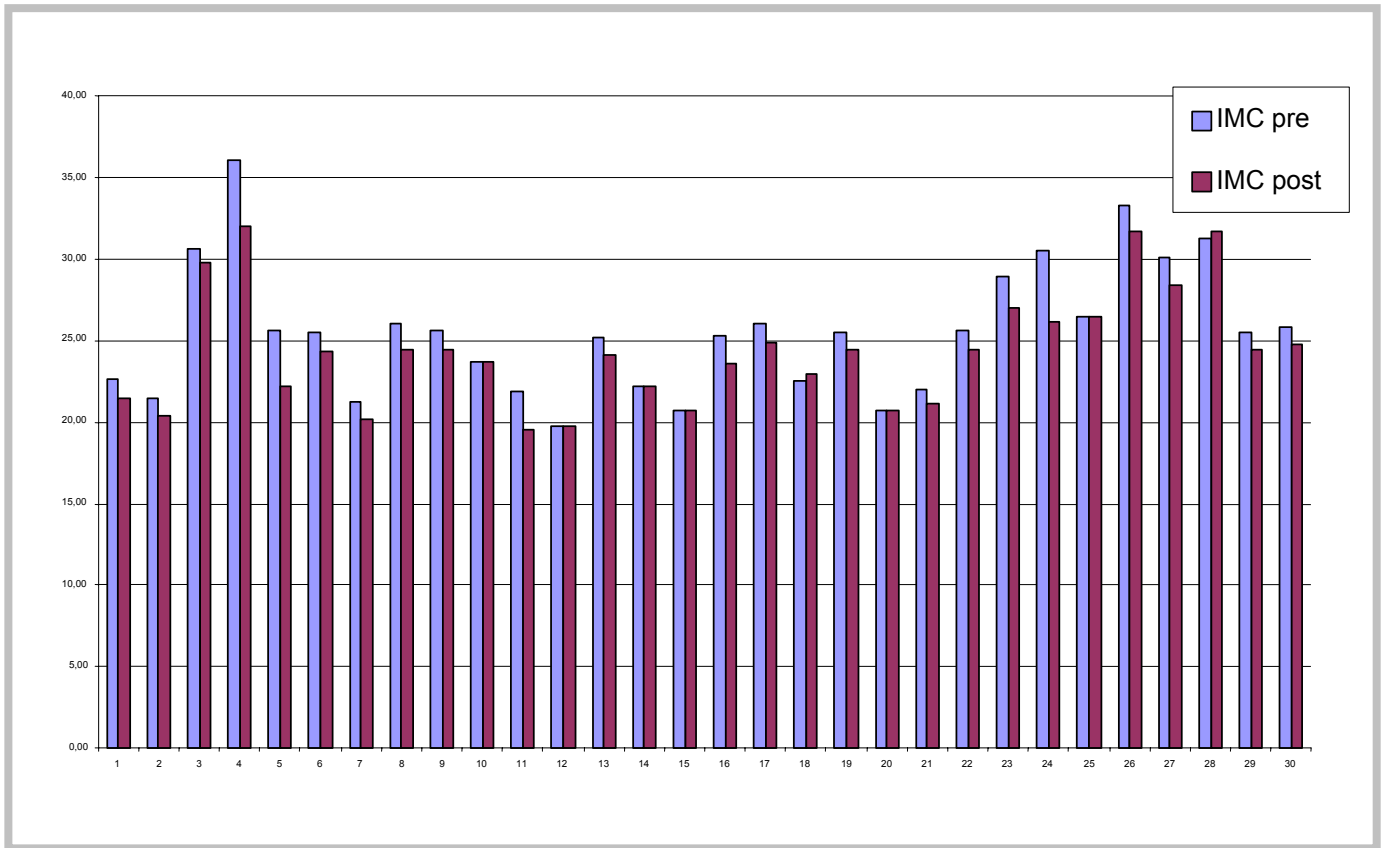
5. RESULTATS

5. RESULTATS

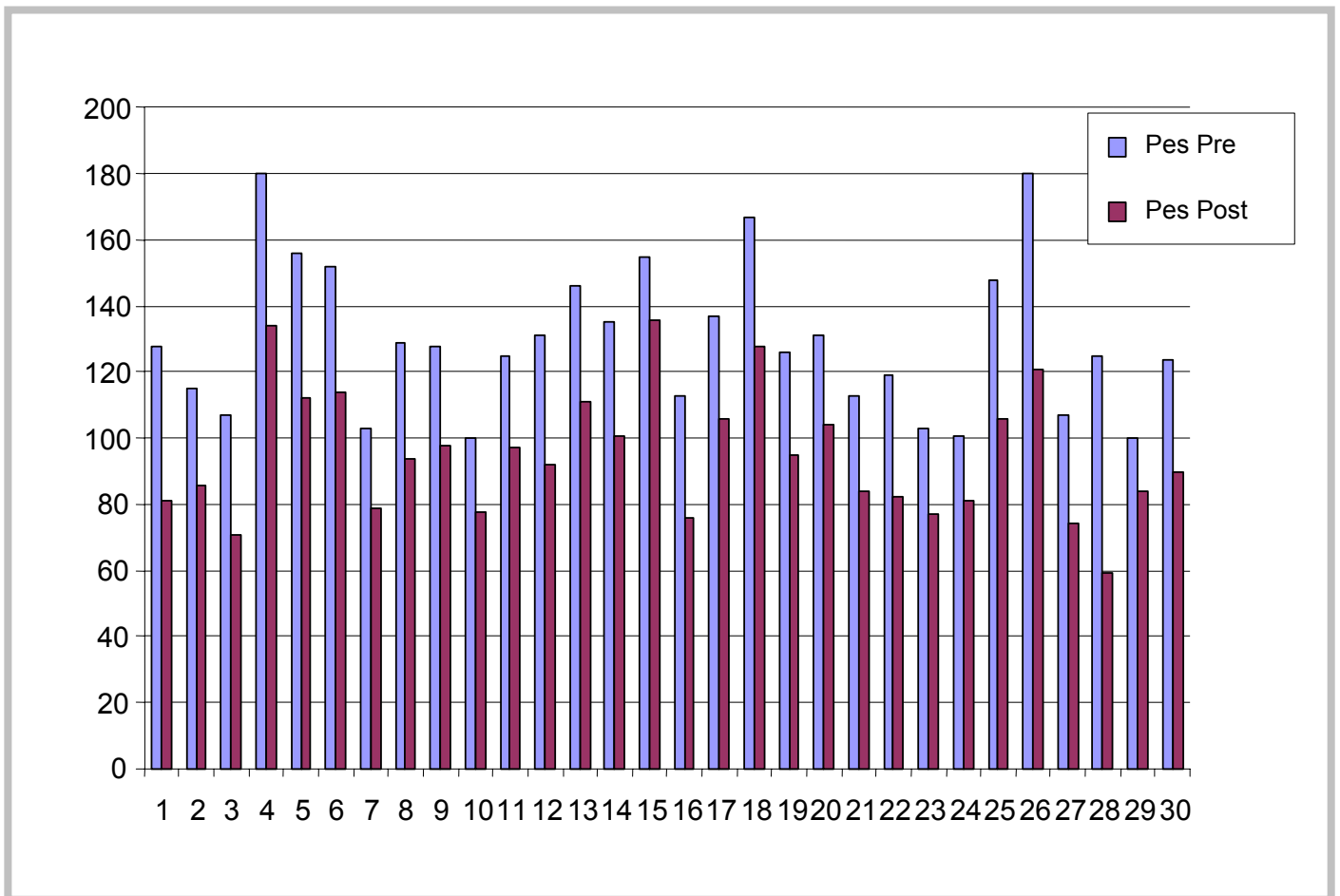
A continuació es mostren el resultats obtinguts després de la recopilació efectuada, també es mostra la representació gràfica d'aquests resultats. En total es mostren deu gràfics, sis de columnes i quatre d'histogrames.



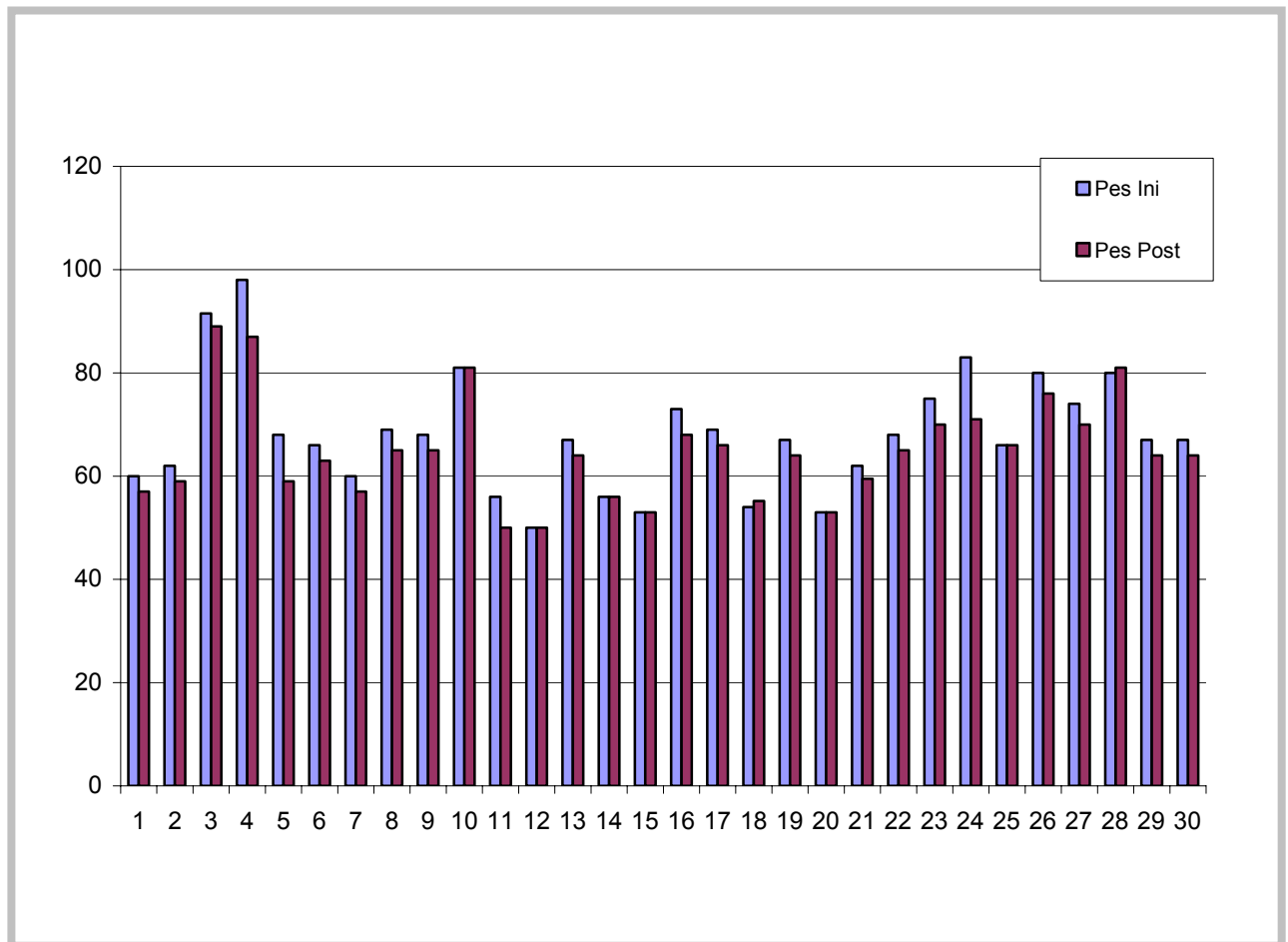
Gràfic de columnes que correlaciona els valors obtinguts de l'IMC preoperatori i de l'IMC postoperatori al cap d'un any, dels pacients intervinguts de cirurgia bariàtrica. En els trenta casos analitzats s'assoleix una reducció ponderal (100%).



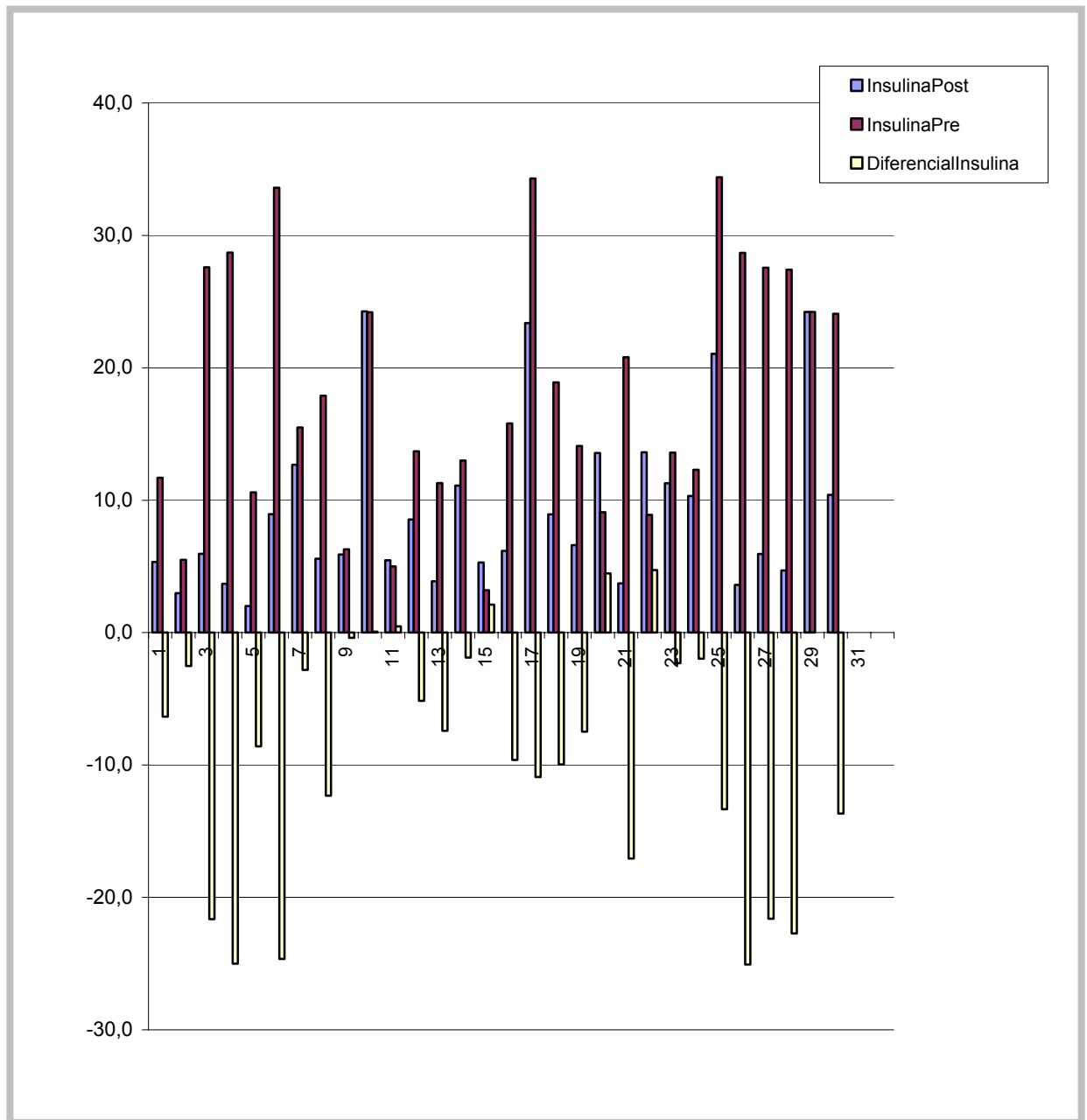
Gràfic de columnes que correlaciona els valors obtinguts de l'IMC preoperatori i de l'IMC postoperatori al cap d'un any, dels pacients intervinguts de liposucció. Dels trenta casos analitzats, s'assoleix una reducció ponderal en el 80% dels pacients.



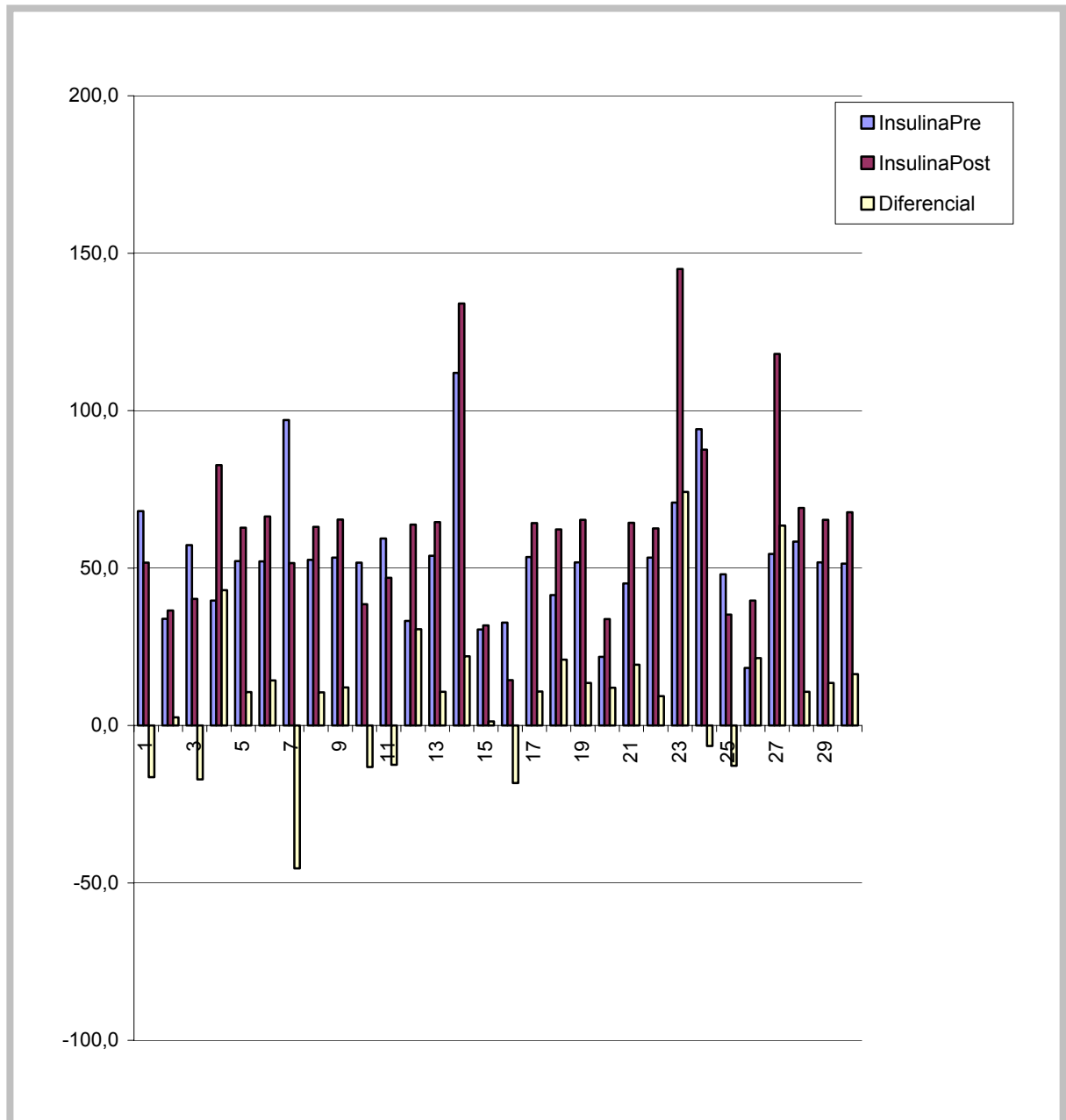
Gràfic de columnes que correlaciona els valors obtinguts del pes preoperatori i del pes postoperatori al cap d'un any, dels pacients intervinguts de cirurgia bariàtrica. En els trenta casos analitzats s'assoleix una reducció ponderal (100%).



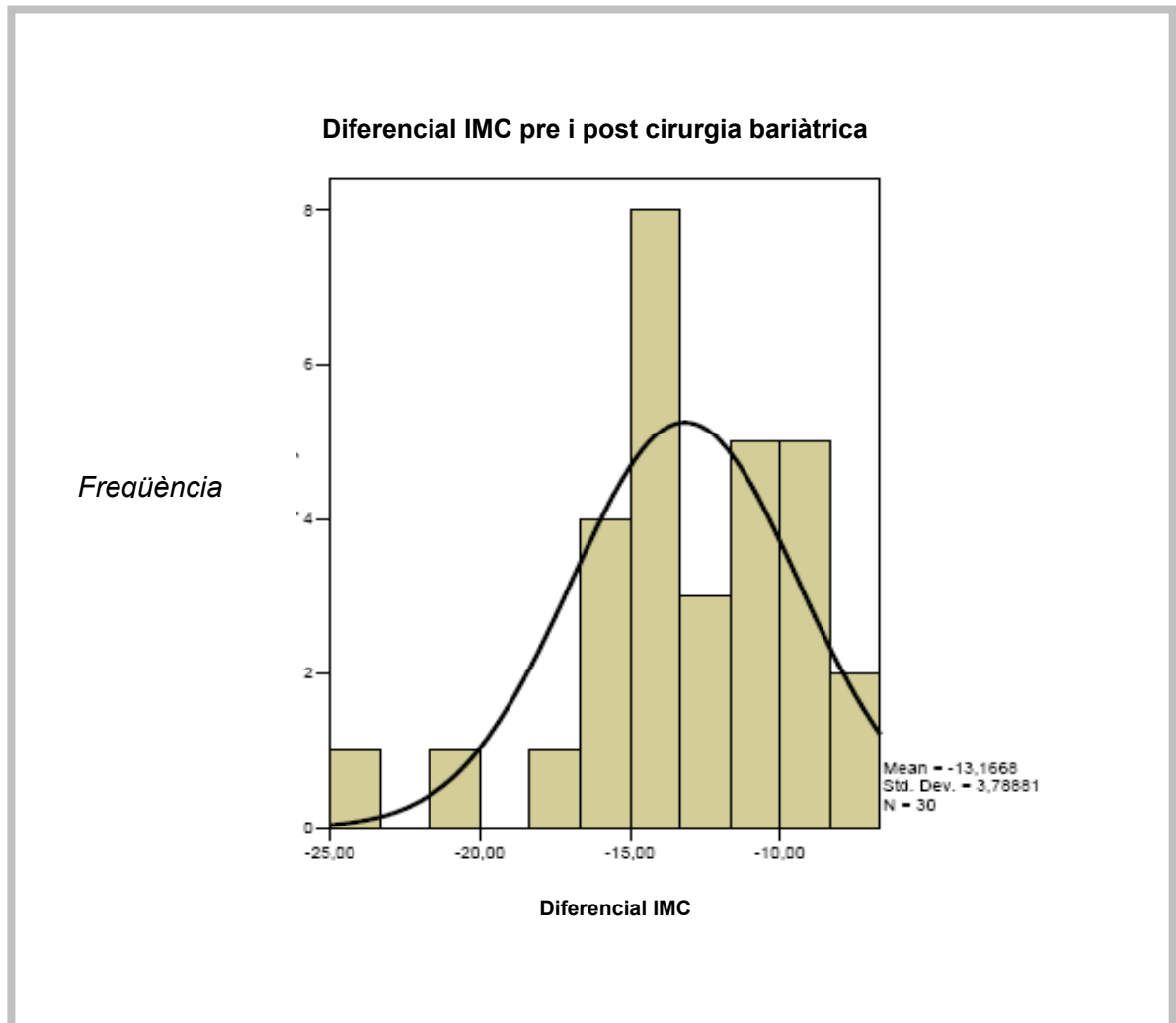
Gràfic de columnes que correlaciona els valors obtinguts del pes preoperatori i del pes postoperatori al cap d'un any, dels pacients intervinguts de liposucció. Dels trenta casos analitzats s'assoleix una reducció ponderal en 22 pacients (73%).



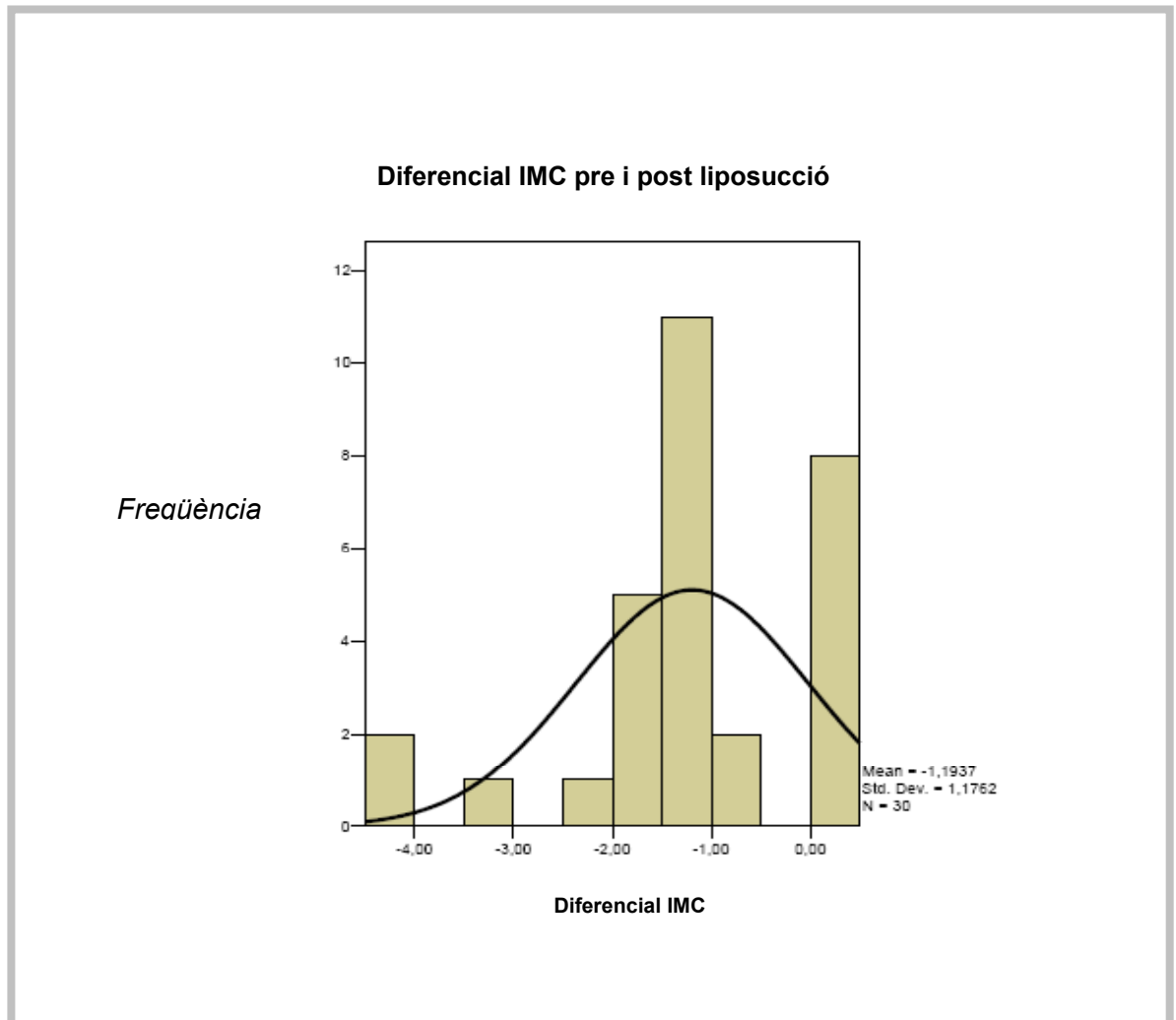
Gràfic de columnes que correlaciona la insulínemia preoperatòria i postoperatòria dels pacients intervinguts de CB, així com un diferencial d'insulínemia entre les dues determinacions. S'obté un diferencial negatiu (reducció de la insulina) en 24 pacients (80%) i un diferencial positiu (augment de la insulina) en sis pacients (20%).



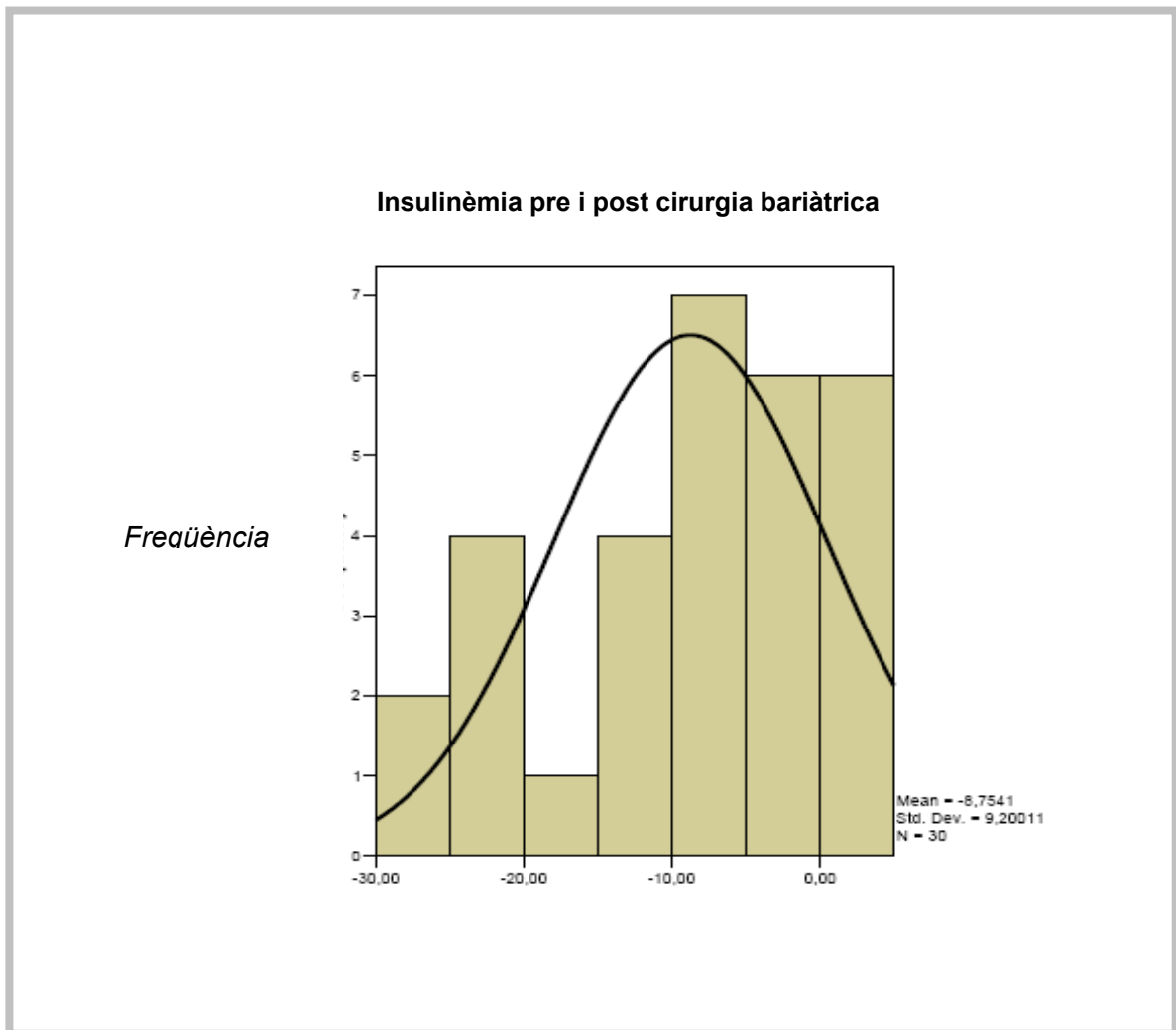
Gràfic de columnes que correlaciona la insulínemia preoperatòria i la insulínemia postoperatòria dels pacients intervinguts de liposucció, així com un diferencial de la insulínemia entre les dues determinacions. S'obté un diferencial positiu (augment de la insulina) en 22 pacients (73,3%) i un diferencial negatiu (reducció de la insulina) en vuit pacients (26,6%).



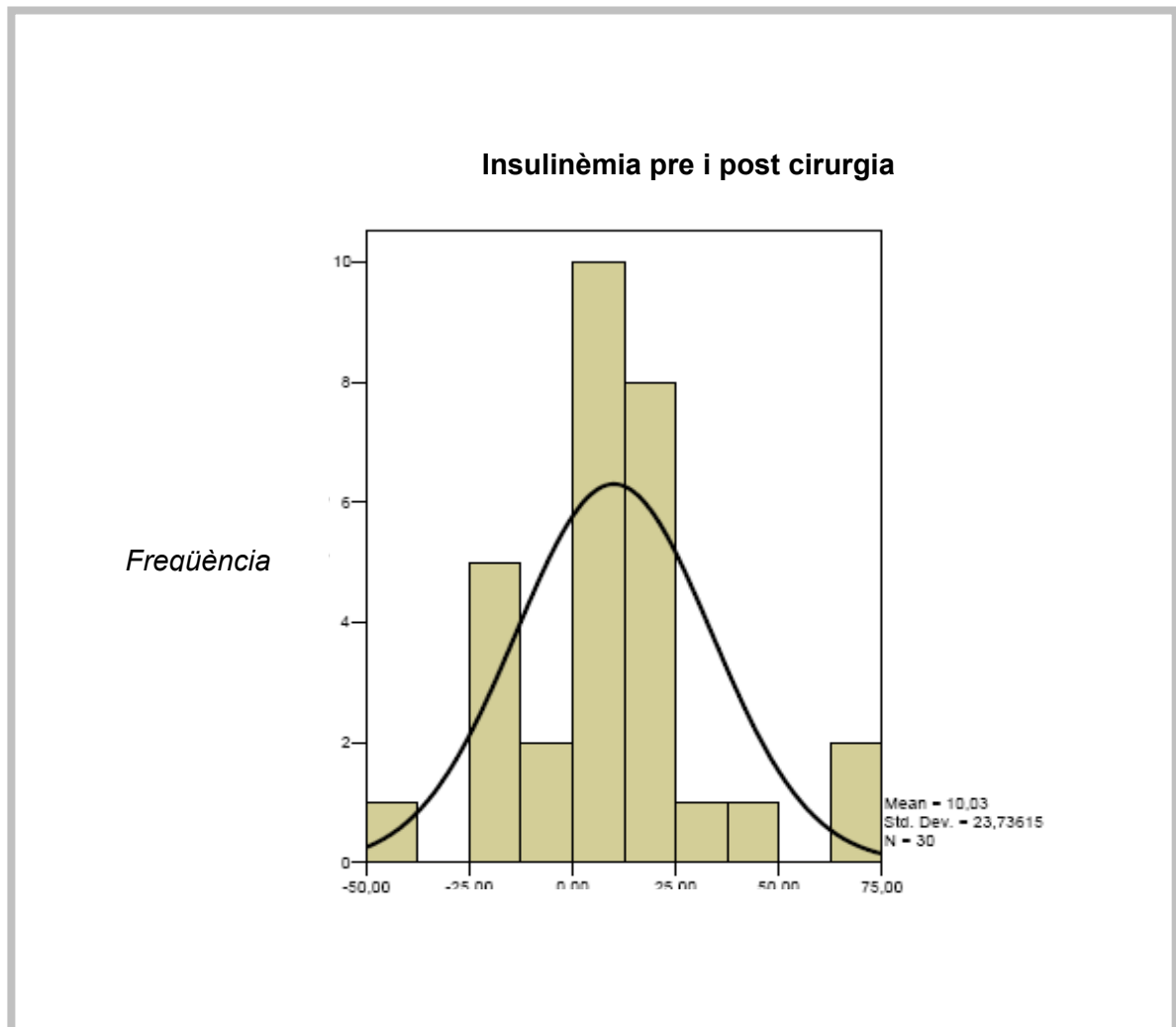
Histograma que relaciona el diferencial de l'IMC preoperatori i postoperatori, amb una corba de distribució central que mostra una diferència estadísticament significativa.



Histograma que relaciona l'IMC preoperatori i postoperatori dels pacients intervinguts de liposucció. Tot i que la corba de distribució és pràcticament central, la diferència no és estadísticament significativa.



Histograma que relaciona el diferencial d'insulina pre i post cirurgia bariàtrica, amb una corba de distribució central i un diferencial negatiu estadísticament significatiu.



Histograma que relaciona la insulinèmia pre i post liposucció amb una corba de distribució central i un diferencial positiu, tot i que la diferència no és estadísticament significativa.

6. DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

Cada vegada és més gran la preocupació sobre l'elevada prevalença de l'obesitat, així com l'interès de la comunitat mèdica per desenvolupar tractaments eficaços per a aquesta malaltia i les seves nombroses conseqüències per a la salut. L'ús de mètodes quirúrgics per perdre pes i per extreure teixit adipós ha augmentat molt. Analitzarem les dues tècniques quirúrgiques, que són el motiu del treball, més utilitzades actualment per a la disminució del greix corporal.

Si comencem discutint el gràfic que estudia l'IMC, veiem que en el grup 1, tractat amb CB, l'IMC millora en els 30 pacients. Aquest resultat evidencia que, al cap d'un any d'haver realitzat la cirurgia bariàtrica, aquesta tècnica respon com una bona solució per l'IMC en el 100% dels pacients. En canvi, en el grup de pacients tractats amb liposucció, només 23 dels 30 pacients analitzats han millorat l'IMC. Aquesta dada és estadísticament significativa. Dels set pacients restants, cinc no han millorat ni empitjorat el seu IMC i els altres dos l'han empitjorat. La interpretació que podem fer és que la liposucció també ajuda a millorar l'IMC, però la seva eficàcia no és del 100%, com en la cirurgia bariàtrica, sinó del 76,6%, és a dir, ja no és tan efectiva per a la millora de l'IMC. Quan aprofundim en l'estudi dels grups veiem que els pacients tractats amb cirurgia bariàtrica tenen una dieta molt limitada com a conseqüència de la tècnica quirúrgica que se'ls ha efectuat. En canvi, el grup de pacients intervinguts de liposucció volen millorar la seva imatge i la seva salut, però en cap moment no s'han sotmès a una dieta controlada per nosaltres. El grup de 23 pacients de liposucció que es comportava amb "normalitat" en els seus hàbits alimentaris, van millorar el seu IMC, mentre que els set pacients restants, que van evolucionar desfavorablement, eren els pacients que no seguien cap tipus de dieta.

Per tant podem demostrar l'interès d'aquest estudi, per la novetat que representa avaluar l'IMC, el pes i, posteriorment, la insulinèmia en pacients

sotmesos a tractaments quirúrgics antiobesitat. Els pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica tenen una alimentació molt limitada per l'espai residual de la seva cavitat gàstrica. Respecte als pacients sotmesos a liposucció, si ells han estat constants en el seu control dietètic pel seu interès a millorar la imatge corporal, i encara que no se'ls hagi imposat cap tipus de dieta, han millorat el seu IMC, mentre que aquells que no han estat constats han millorat la seva silueta, però no han millorat el seu IMC.

En els 30 pacients que han estat intervinguts de cirurgia bariàtrica es produeix una millora de pes (100%). Les quantitats varien en cada pacient depenent, com és lògic suposar, del pes inicial. La tècnica és, per tant, realment efectiva i dona uns resultats estadísticament significatius. Això es deu al fet que es tracta d'una tècnica quirúrgica que altera la digestió i limita la ingesta d'aliments. Això provoca una reducció del pes postoperatori que oscil·la entre el 25% i el 35% del pes corporal.

Tanmateix, si ens fixem en el grup de pacients als quals se'ls ha efectuat una liposucció abdominal, es produeix una millora en 22 pacients (73,3%), millora estadísticament significativa però que ja no abasta la totalitat dels pacients tractats, a diferència de la cirurgia bariàtrica.

Com que la regulació del pes corporal es basa en un equilibri entre l'aportació d'energia i el consum d'aquesta energia, en el grup de cirurgia bariàtrica es produeix una pèrdua de pes, ja que es redueix de manera important l'aportació energètica i, si el consum energètic és l'habitual, la despesa energètica supera l'aportació.

En el cas de la liposucció es produeix una eliminació d'adipòcits, de teixit gras i de massa grassa important que, com hem dit anteriorment, ocasiona una pèrdua de pes, però no tan notòria ni evident com en la cirurgia bariàtrica, ja que en la liposucció únicament eliminem greix d'una zona corporal, que no implica una eliminació de pes generalitzada.

A més a més, hi ha una altra dada que cal tenir en compte, i és que els pacients intervinguts de liposucció estan subjectes als canvis dels seus hàbits alimentaris. En qualsevol moment poden patir episodis de bulímia o ansietat que els provoqui la necessitat impulsiva de menjar. Això comporta la possibilitat d'incrementar el pes, independentment de la tècnica de liposucció, ja que no queda "bloquejada" la possibilitat d'incrementar l'aportació calòrica, com succeeix en la cirurgia bariàtrica. Aquest fet comporta un equilibri d'energia positiu i un augment de pes, malgrat que la tècnica quirúrgica es mostri efectiva, com ha succeït amb la nostra sèrie estudiada.

No obstant això, en 52 pacients d'un total de 60, que són els que formen els dos grups, es produeix una millora, la qual cosa equival al 86% del total.

Un altre paràmetre que s'ha estudiat i que ara discutirem és el de la insulinèmia, ja que els receptors d'insulina, a part de trobar-se en el teixit muscular, el fetge i el cervell, es troben també i en gran quantitat en el teixit adipós. No hem trobat cap treball que estudiï la insulinèmia en la cirurgia bariàtrica ni en la liposucció

Pel que fa a la insulinèmia, en el grup CB es produeix una millora, reducció de la insulinèmia, en 24 dels 30 pacients (80%), un empitjorament en quatre pacients (13,3%) i no hi ha variacions en dos pacients (6,6%). La cirurgia bariàtrica assoleix, per tant, una disminució considerable de la insulinèmia basal.

A l'histograma que relaciona la insulinèmia del grup CB, en el qual es relacionen les concentracions d'insulina preoperatòria i postoperatòria (insulinèmia), la freqüència de la mostra, amb el seu diferencial, té una mitjana $-8,7541$ i una desviació estàndard de $9,20011$, amb una corba sense pràcticament biaix, però que indica una disminució important de la insulinèmia, estadísticament significativa, amb $p < 0,01$.

L'homeòstasi de la insulina és un marcador biològic sòlid que fa que la glucèmia millori ràpidament durant la restricció calòrica, així com la pèrdua de

pes. En el grup de cirurgia bariàtrica es produeixen els efectes metabòlics beneficiosos de la pèrdua de pes, i per tant milloren l'IMC i la insulinèmia, atribuïbles als efectes d'un equilibri energètic negatiu.

Si ens fixem en el grup de liposucció, malgrat que es produeix una reducció considerable de l'adipositat abdominal subcutània, no es produeix una disminució de la insulinèmia.

Dels 30 pacients intervinguts de liposucció, en 22 s'observa un augment de la insulinèmia (73,3%) i en 8 (26,6%) una disminució.

Si comparem els dos grups, el de cirurgia bariàtrica i el de liposucció, pel que fa a la insulinèmia preoperatòria i postoperatòria, veiem que es donen resultats molt oposats, en realitat contraposats (80% de negatius en el grup de cirurgia bariàtrica, enfront del 73,3% de positius en el grup de liposucció).

Aquests resultats podrien discutir-se primer dins del context de l'equilibri energètic. En els pacients tractats amb liposucció, malgrat l'extracció quirúrgica d'un gran volum de teixit adipós i, per tant, l'extracció d'una quantitat considerable d'energia emmagatzemada, no es produeix una disminució de la insulinèmia. També podria discutir-se que això sigui una altra de les limitacions del treball, per les diferències entre l'adipositat visceral i l'adipositat subcutània, ja que en la cirurgia bariàtrica disminueix l'adipositat subcutània i visceral, i en canvi en els pacients tractats amb liposucció només disminueix el greix subcutani.

Volem ressaltar que analitzant en profunditat els resultats la nostra sèrie de CB, l'IMC i el pes són els esperats, així com la insulinèmia, però no existeix cap treball específic dins de la literatura mèdica que relacioni aquesta tècnica quirúrgica amb les determinacions d'insulinèmia postquirúrgica.

Utilitzant la tècnica quirúrgica bariàtrica de Capella hem obtingut els resultats anteriorment exposats, però ens atreviríem a dir que podrien ser validats per

qualsevol tècnica de cirurgia bariàtrica. Aquest punt, però, l'hauríem de comprovar o demostrar en un altre estudi.

En arribar a aquest punt de la discussió, el que podríem dir sobre l'evolució del grup CB seria la següent: **En la nostra sèrie es produeix una millora substancial de tots els paràmetres estudiats: IMC, pes i insulinèmia basal, que podria interpretar-se com una millora de la resistència insulínica, i que comporta una millora de la síndrome metabòlica o síndrome X i una millora de la diabetis *mellitus* tipus II.**

Tant el dèficit d'insulina com la resistència a la insulina alteren l'equilibri i l'homeòstasi de la glucosa per procediments cada vegada més coneguts de glucotoxicitat i hiperinsulinèmia. La pluralitat d'accions de la insulina i els seus efectes, tant centrals com perifèrics, fan presagiar cada vegada més un paper important dels estats de resistència insulínica en la fisiologia cardiovascular, la progressió cap a l'arteriosclerosi i la diabetis *mellitus*.

En el grup LP, podem dir que hi ha diferències en els paràmetres d'IMC i de pes, malgrat que no són importants i els resultats no són estadísticament significatius. Si prenem com a referència el paràmetre de la insulinèmia les diferències tampoc no són estadísticament significatives, malgrat que en un 73,3% dels pacients l'efecte és contrari a l'esperat, ja que augmenta la insulinèmia, el contrari del que passa en el grup "lògic" de cirurgia bariàtrica, en el qual la insulinèmia disminueix.

Per acabar, podem dir que la liposucció millora d'una manera moderada l'IMC i el pes, però a diferència del que es podria preveure es **produeix un empitjorament de la insulinèmia, amb una elevació dels índexs basals**. Aplicant els mateixos aforismes exposats anteriorment no aconseguiríem efectuar una millora de la resistència insulínica.

Segons els nostres resultats no podem aconsellar la liposucció com una tècnica quirúrgica alternativa a la cirurgia bariàtrica, per millorar la insulinèmia i la resistència insulínica.

7. CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

Tenint en compte els resultats obtinguts, les conclusions que podem extreure de la tesi són les següents:

PRIMERA.- La cirurgia bariàtrica és un mètode ideal per aconseguir reduccions de l'IMC efectives en tots els pacients, encara a l'any de la intervenció. El 100% dels pacients ha experimentat una reducció de l'IMC que és estadísticament significativa.

SEGONA.- La cirurgia bariàtrica també és un mètode ideal per aconseguir reduccions de pes efectives. El 100% dels pacients experimenta encara, al cap d'un any de la intervenció, una reducció de pes que és estadísticament significativa.

TERCERA.- Els valors de la insulínemia postoperatòria en el grup de cirurgia bariàtrica van reduir-se en el 80% dels casos de la nostra sèrie, diferencial que és estadísticament significatiu.

QUARTA.- Els pacients intervinguts de liposucció abdominal, al cap d'un any d'haver-se efectuat la intervenció, presenten una reducció de l'IMC en el 76,6% dels casos estudiats, però no és estadísticament significativa.

CINQUENA.- Els pacients intervinguts de liposucció abdominal, al cap de l'any d'efectuada la intervenció, presenten una reducció del pes en el 73,3% dels casos, però no és estadísticament significativa.

SISENA.- Els valors de la insulínemia postoperatòria del grup de pacients de liposucció abdominal van experimentar un augment en el 73,3% dels casos, efecte que podríem definir com a paradoxal.

SETENA.- La liposucció abdominal no és la tècnica quirúrgica indicada per al tractament de la síndrome metabòlica.

NOTES

El treball efectuat ha estat realment molt interessant i apassionant pel que fa a la tasca d'investigació. No obstant això, hem trobat limitacions, però també expectatives de futur.

El treball efectuat amb el grup de CB ha respost les expectatives previstes en tots i cadascun dels paràmetres estudiats.

Per a mi els resultats obtinguts amb el grup LP són concloents, però si es pogués estudiar un grup més ampli de pacients, potser els resultats es podrien confirmar definitivament o es podria equiparar aquesta tècnica quirúrgica a la de CB.

També podrien equiparar-se si amb la tècnica quirúrgica de liposucció es poguessin eliminar quantitats de teixit gras similars a les que es perden amb les tècniques de CB. Però amb les tècniques actuals les quantitats de greix que es poden eliminar són limitades. Intentar eliminar quantitats de greix molt elevades amb la liposucció és impossible perquè la quantitat perduda de sang i electròlits podria posar en perill la vida dels pacients, i això no vol dir que la CB estigui exempta de mortalitat i morbiditat.

La liposucció és actualment una tècnica limitada, però en un futur pròxim, si es pot associar a tècniques làser i d'ultrasons, i també a liposuccions seriades (diverses liposuccions en un espai curt de temps) que permetin extreure grans quantitats de greix sense risc per als pacients, s'obrirà sens dubte un altre camí no menys interessant que la CB per a la millora de l'obesitat, la reducció de pes i de la síndrome metabòlica.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Hales, C.N., Luzio, J.P., Siddle, K.** Hormonal control of adipose tissue lipolysis. *Biochem, Soc, Symp.* 43: 97, 1977.
- 2.- **Wasserman, F.** *The development of Adipose Tissue.* In: A.E. Renold and G.F. (Eds.). *Adipose Tissue.* Baltimore: Williamns & Wilkins, 1965. P. 87.
- 3.- **Hirsch J., Batchelor, B.** Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin. Endocrinonol. Metab.* 5 :299, 1976.
- 4.- **Salans, L.B., Cushman, S. W., Weismann R.E.** Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. *J. Clin. Invest.* 52:929, 1973.
- 5.- **Knittle, J.L., Timmers, K., Ginsberg-Fellner, F., Brown, R.E., Katz., D.P.** The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sctional and longuitudinal studies of adipose cell number and size. *J. Clin. Invest.* 63:239, 1979.
- 6.- **Van, R.L.R., Baytiss, C.E., Roncarci, D.A.K.** Cytological and enzymological characterization of adult human adipocyte precursors in culture. *J. Clin. Invest.* 58:699, 1976.
- 7.- **Roncarci, D.A.K., Lan, D.C.W., Kindler, S.** Exaggerated replication in culture of adipocyte precursors from massivel obese persons. *Metabolism* 30:425, 1981.
- 8.- **Sims, E.A., Danforth, J.E., Horton, E.S., Bray, G.A., Glennon, J.A., Salans, L.B.** Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog. Horm. Res.* 29:457, 1973.
- 9.- **Krotkiewsky, M., Sjöström, L., Björntorp, P., Carlgren, G.Garellik, G., Smith, U.** Adipose tissue cellularity in relation to prognosis for weight reduction. *Int J Obes.*1:395, 1977.
- 10.- **Björntorp, P., Östman, J.** Human adipose tissue. Dynamics and regulation. *Adv Metab. Disord.* 5:277, 1971.
- 11.- **Björtokhem, I., Arner, P. Thore, A., Ösman. J.** Sensitive Kinetic bioluminescent assay of glycerol release from human fat cell. *J. Lipid Res.* 22:1142, 1981.

- 12.- Pedersen. O., Gliemann. J.** Hexose transport in human adipocytes: Factors influencing the response to insulin and Kinetics of methylglucose and glucose transport. *Diabetologia* 20:630, 1981.
- 13.- Pedersen. O., Hjöllund, E., Beck-Nielsen, H., Lindskov, H.O., Sonne, O., Gliemann, J.** Insulin receptor binding and receptor mediated insulin degradation in human adipocytes. *Diabetologia* 20:636, 1981.
- 14.- Engfeld, P., Arner, P., Kimura, H., Wharenberg, H., Ösman. J.** An assay for beta-adrenergic receptors in isolated human fat cells. *J. Lipid Res* 23:715, 1982.
- 15.- Engfeld, P., Arner, P., Kimura, H., Wharenberg, H., Ösman. J.** Determination of adrenoceptors of the alpha2 subtype on isolated human fat cells. *Scand. J. Clin Lab Invest* 43:208, 1983.
- 16.- Fain, J.N., García-Sáinz, A.** Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J. Lipid Res.* 24:945, 1983.
- 17.- Arner, P., Ostman, J.** Importance of the cyclic AMP concentrations of the rate of lipolysis in human adipose tissue in human adipose tissue. *Clin. Sci. Mol. Med.* 59:199, 1980.
- 18.- Engfeldt, P., Arner, P., Ostman, J.** Studies on the regulation of phosphodiesterase in human adipose tissue in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:199, 1980.
- 19.- Arner, P., Ostman, J.** Relationship between the tissue level cyclic AMP and the fat cell size of human adipose tissue. *J. Lipid Res.* 19:613, 1978.
- 20.- Arner, P., Engfeldt, P., Norwak, J.** In vivo observations on the lipolytic effect of noradrenaline during therapeutic fasting, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 1207, 1981.
- 21.- Arner, P., Engfeldt, P., Ostman, J.** Food glucose control and lipolysis in diabetes mellitus. *Med. Scand.* 208: 197, 1980.
- 22.- Arner, P., Wennlund, A., Ostman, J.** Regulation of lipolysis by human adipose tissue in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:415, 1979.

- 23.- **Arner, P., Engfeldt P., Ostman, J.** Relationship between lipolysis, cyclic AMP size in human adipose tissue during fasting and diabetes mellitus. *Metabolis.* 28: 198, 1979.
- 24.- **Engfeldt, P., Arner P., Bolinder, J., Wennlund, A., Ostman, J.** Phosphodiesterase activity in human adipose tissue. *J. Chronic Dis Ther. Res.* 5:184, 1981.
- 25.- **Rosenquist, U.** Adrenergic response in hypothyroidism. An in vitro study on human adipose tissue and rabbit aorta. *Acta Med Scand (Suppl.)* 532 : 1, 1972.
- 26.- **Czech, M.** Insulin action. *Am j. Med* 70:142, 1981.
- 27.- **Larner, J.** Insulin mediator, fact or fancy? *J. Cyclic Nucleotide.Res.* 8:289, 1982.
- 28.- **Goldfine, J.D.** Does insulin need a second messenger?. *Diabetes* 26: 148, 1977.
- 29.- **Kahn, C.R.** The insulin receptor and insulin. The lock and key to diabetes. *Clin. Res.* 31:326, 1983.
- 30.- **Cushman, S.W., Wardzata, L.J.** Potential Mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. *J. Biol, Chem.* 255: 1758, 1980.
- 31.- **Suzuki, K., Kono, T.** Evidence that insulin causes translocation of glucose transport activity to the plasma membrane from an intracellular storage site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:2542, 1980.
- 32.- **Olefsky, J.M., Kolterman, O.G.** Mechanisms of insulin resistance in obesity and non-insulin-dependent. (Type II) diabetes. *Am.J. Med.* 70:151, 1981.
- 33.- **Amatudra, J.H., Livingston, J.N., Lockwood, D.H.** Insulin receptor: Role in the resistance of human obesity to insulin. *Science* 188:264, 1975.
- 34.- **Bolinder, J., Ostman, J., Arner, P.** Postreceptor defects causing insulin resistance in normoinsulinemic non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 31:911, 1982.
- 35.- **Ciaraldi, T.P., Kolterman, O.G., Olefsky, J.M.** Mechanisms of the postreceptor defect in insulin action in human obesity: Decrease in glucose transport system activity. *J. Clin. Invest.* 68:875, 1981.

- 36.- **Ciaraldi, T.P., Koltermann, O.G., Scarlett, J.A., Kav, M., Olefsky, J.M.** Role of glucose transport in the postreceptor defect of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 31:1016, 1982.
- 37.- **Pedersen, O., Höllund, E., and Schwartz Sörensen, N.** Insulin receptor binding and insulin action in human fat cells: effects of obesity and fasting. *Metabolism* 31: 884, 1982.
- 38.- **Arner, O., Bolinder, J., Engfeldt, P., Ostman, J.** The antilipolytic effect of insulin in human adipose tissue in obesity, diabetes mellitus, hiperinsulinemia, and starvation. *Metabolism* 30: 753, 1981.
- 39.- **Bolinder, J., Östman, J., Arner, P.** Influence of aging on insulin receptor binding and metabolic effects of insulin action in human adipose tissue. *Metabolism* 32:959, 1983.
- 40.- **Arner, P., Bolinder, J., Wenlund, A., Östman, J.** Influence of thyroid hormone level on insulin action in human adipose tissue. *Diabetes* 33(4):364-375, 1984.
- 41.- **Oliver, M.F.** The vulnerable myocardium. *Lancet* 2:560, 1973.
- 42.- **Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholme, E.A.** The glucose-fatty acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:785, 1963.
- 43.- **Havel, R.J.** Conversion of plasma free fatty acids into triglyceride of plasma lipoprotein fraction in man. *Metabolism* 10:1031, 1961.
- 44.- **Walldins, G.** Fatty acid incorporation into human adipose tissue (FIAT) in hypertriglyceridemia. *Acta Med. Scand. (Suppl.)* 591:1, 1976.
- 45.- **Arner, P., Engfeldt, P., Östman, J.** Changes in the metabolism of fatty acids in obese patients with primary hypertriglyceridemia. *J. Lipid Res.* 23:422, 1982.
- 46.- **Vage, J., Boyer, J., Jubelin, J., Nickolino, C., Pinto, C.** *Adipomuscular Ratio in Human Subjects*. In: Vague, J., Denton, R. (Eds.). *Physiopathology of adipose Tissue*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969. P. 460.
- 47.- **Krotkieswski, M., Björntorp, P., Sjöström, L., Smith, U.** Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.* 72:1150, 1983.

- 48.- **Garn, S.M.** Fat patterning and fat intercorrelation in the female. *Hum. Biol.* 29:19, 1956.
- 49.- **Arner, P.** Site differences in human subcutaneous adipose tissue metabolism in obesity. *Aesth. Plast. Surg.* 8:13, 1984.
- 50.- **Greenwod, M.R.C., Johnson, P.R.** Genetic differences in adipose tissue metabolism and regulation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 676:3253-269, 1993.
- 51.- **Vila Rovira, R., Serra Renom, J.M.** Liposucción en Cirugia Plástica y Estética. Barcelona 1974.
52. **Berlan, M., Lafontan, M.** Les alfa 2 recepteurs. *Quotidien Med.* (Suppl.) 19 :35, 1983.
- 53.- **Berlan, M., Mauriege, P., Galitzky, J., Lafontan, M.** *The mobilization of lipids in human adipose tissue: Adrenergic control and variations according to location.* In: Illouz, Y.G., De Villers, Y.T. (Eds.). *Body Sculpturing by Lipioplasty.* English Edition Edimburgh: Churchill-Livingstone, 1988. Pp. 436-456.
- 54.- **Karnielli, E.** *Glucose transport in rat and human adipose tissue.* In: Y.G. Illouz and Y.T. De Villers, *Body Sculpturing by Lipioplasty,* English Edition Edimburgh: Churchill-Livingstone, 1988. Pp. 457-467.
- 55.- **Nurnberger, F., Muller, G.** So-called cellulite: An invented disease. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 4:3, 1978.
- 56.- **Rose, M.D., Elliott, H., Vistnes, M.D., Ksander, G.A.** A micro architectural model of regional variation in hypodermal mobility in porcine and human skin. *Ann. Plast. Surg.* I(3):254, 1987.
- 57.- **Ponten, B.** The fascio-cutaneous flaps: Its use on soft tissue defects of the lower leg. *Br. Plast. Surg.* 34:215, 1981.
- 58.- **Greco, J.M., Simons, G., Faugon H.** Une arme nouvelle en chirurgie plastique: le lambeau cutaneo-aponeurotique. Son application dans le reparation des pertes de substance du membre inferieur. *Ann. Chir. Plast. Esth.* 23(3) :211, 1983.
- 59.- **Berlan, M., Lafontan, M.** Evidence that epinephrine acts preferentially as an antilipolytic agent in abdominal human subcutaneous fat cells: assessment by analysis of beta and alpha 2-adrenoceptors properties. *Eur. J. Clin. Invest,* 15 :341, 1985.

- 60.-** National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults-The evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (supl 2).
- 61.- Bonow, R.O., Eckel, R.H.** Diet, obesity and cardiovascular risk. *New Engl J Med.* 348(21): 2057, 2003.
- 62.- Mokdad, A.H. et al.** The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA – J Am Med Assoc.* 286(10): 1195, 2001.
- 63.- Mokdad, A.H. et al.** The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA-J Am Med Assoc.* 282(11): 1519, 1999.
- 64.- Wilding, J.** Science, medicine and the future. Obesity treatment. *BJM-Br Med J.* 315(7114): 997, 1997.
- 65.- Sturm, R.** Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med.* 163(18): 2146, 2003.
- 66.- Deurenberg, P., Yap, M.** The assessment of obesity: Methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1999, 13(1): 1.
- 67.- Yanovski, J.A., Yanovsky, S.Z.** Recent advances in basic obesity research. *JAMA-J Am Med Assoc.* 282(16): 1504, 1999.
- 68.- Strauss, R.S., Pollack, H.A.** Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA-J Am Med Assoc.* 286(22): 2845, 2001.
- 69.- Rudolf, M.C.J. et al.** Rising obesity and expanding waistlines in schoolchildren: A cohort study. *Arch Dis Child.* 89(3): 235, 2004.
- 70.- Matsushita, Y. et al.** Trends in childhood obesity in Japan over the last 25 years from the national nutrition survey. *Obes Res.* 12(2): 205, 2004.
- 71.- Lyznicki, J.M. et al.** Obesity: Assessment and management in primary care. *Am Fam Physician.* 2001, 63(11): 2185, 1970.
- 72.- Campfield, L.A., Smith, F.J.** The pathogenesis of obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 13(1): 13, 1999.
- 73.- Rosenbaum, M. et al.** Obesity. *New Engl J Med.* 337(6): 396, 1997.
- 74.- Hebebrand, J. et al.** The genetics of obesity ; practical implications. *Int J Relat Metab Disord. Suppl 1:*S10-8. Review, 2001.
- 75.- Anderson, D.A., Wadden, T.A.** Treating the obese patient. Suggestions for primary care practice. *Arch Fam Med.* 8(2): 156, 1999.

- 76.- **Barsh, G.S. et al.** Genetics of body-weight regulation. *Nature*. 404(6778): 644, 2000.
- 77.- **Arner, P.** Obesity, a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr*. 83(6, Suppl.): S9, 2000.
- 78.- **Dhurandhar, N.V. et al.** Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes*. 24(8): 989, 2000.
- 79.- **Ramarao, P., Kaul, C.L.** Insulin resistance: Current therapeutic approaches. *Drugs today*. 35(12): 895, 1999.
- 80.- **Lebovitz, H.E., Banerji, M.A.** Point visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*. 28(9): 2322-5, 2005.
- 81.- **Ogden, C.L. et al.** Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 293(15):1861-7,2005.
- 82.- **Steppan, C.M. et al.** The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 409(6818): 307, 2001.
- 83.- **Field, A. E. et al.** Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 161(13): 1581, 2001.
- 84.- **Khaodhjar, L. et al.** Obesity and its comorbid conditions. *Clin Cornerstone*. 2(3): 17, 1999.
- 85.- **Dixon, J.B. et al.** Depression in association with severe obesity: Changes with weight loss. *Arch intern Med*. 163(17): 2058, 2003.
- 86.- **Grundy, S.M.** Metabolic complications of obesity. *Endocrine*. 13(2): 155, 2000.
- 87.- **Young, S.Y. et al.** Body mass index and asthma in the military population of the Northwestern United States. *Arch Intern Med*. 161(13): 1605, 2001.
- 88.- **Must, A. et al.** The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA – J- Am Med Assoc*. 282(16): 1523, 1999.
- 89.- **Calle, E.E. et al.** Body-mass index in a prospective cohort of U.S. adults. *New Engl J Med*. 341(15): 1097, 1999.
- 90.- **Alison, D. B. et al.** Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA – J Am Med Assoc*. 282(16): 1530, 1999.
- 91.- **Fontaine, K.R.** Years of life lost due to obesity. *JAMA – J Am Med Assoc*. 289(2): 187, 2003.

- 92.- **Millem, B.E. et al. Framingham Nutrition Studies.** Dietary patterns, smoking and subclinical heart disease in women. *J Am Diet Assoc.* 104(2): 208-214, 2004.
- 93.- **Hubert, H.B.** The importance if obesity in the development of coronary risk factors and disease: The epidemiologic evidence. *Annu Rev Public Health.* 7: 493, 1986.
- 94.- **Cole, T.J. et al.** Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BJM - Br Med J.* 320(7244): 1240, 2000.
- 95.- **Thompson, D. et al.** Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med.* 159(18): 2177, 1999.
- 96.- **Bays, H.E.** Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res.* 12(8): 1197, 2004.
- 97.- **Poston, W.S.,II, Foreyt, J.P.** Successful management of the obese patient. *Am Fam Physician* (1970). 61(12): 3615, 2000.
- 98.- **Bray, G.A., Tartaglia, L.A.** Medical strategies in the treatment of the obesity. *Nature.* 404(6778): 672, 2000.
- 99.- **Mertens, I.L., Van Gaal, L.F.** Overweight, obesity and blood pressure: The effects of modest weight reduction. *Obes Res.* 8(3): 270, 2000.
- 100.- **Bray, G.A.** Drug treatment of obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 13(1): 131, 1999.
- 101.- **Bray, G.A.** Obesity: A time bomb to be defused. *Lancet.* 352(9123):160, 1998.
- 102.- **Foster, G.D. et al.** A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *New Engl J Med.* 348(21): 2082, 2003.
- 103.- **Mcinnis, K.J. et al.** Counselling for physical activity in overweight and obese patients. *Am Fam Physician* (1970). 67(6): 1249, 2003.
- 104.- **Wadden, T.A. et al.** Behavioural reatment of the overweight patient. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 13(1): 93, 1999.
- 105.- **Anderson, D.A. and Wadden, T.A.** Treating the obese patient. Suggestions for primary care practice. *Arch Fam Med.* 8(2): 156, 1999.
- 106.- **Kieman, M., Winkleby, M.A.** Identifying patients for weight-loss treatment: An empirical evaluation of the NHLBI obesity education

initiative expert panel treatment recommendations. Arch Intern Med. 160(14): 2169, 2000.

- 107.- Chiesi, M. et al.** Pharmacotherapy of obesity: Targets and perspectives. Trends Pharmacol Sci. 22(5): 247, 2001.
- 108.- Sorbera, L.A.** New drug development prospects of obesity. Environner. 1(1): 34, 2004.
- 109.- Gura, T.** Obesity Drug pipeline not so fat. Science, 299 (5608) 849, 2003.
- 110.- Bays, H.E.** Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. Obes Res. 12(8): 1197, 2004.
- 111.- Halford, J.C., Blundell, J.E.** Pharmacology of appetite suppression. Prog Drug Res. 54:25, 2000.
- 112.- Bray, G.A.** Drug treatment of obesity. Balillers Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 13(1): 131-48, 1999.
- 113.- James, W.P. et al.** Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss. A randomised trial. Lancet. 356 (9248): 2119, 2000.
- 114.- Després, J.P.** Selective cannabinoid receptor antagonism and its role in the management of obesity/metabolic syndrome. Metab Syndr Type II Diabetes athroscler Congr, Marrakesh, May 19-23, 2004, Absr P-42.
- 115.- Jensen, M., et al.** The selective CB-1 receptor antagonist rimonabant reduces body weight and waist circumference in obese subjects. Int J Obes. 28 (Suppl.1) : Abst T5 :02-001, 2004.
- 116.- Rodriguez de Fonseca, F. et al.** An anorexic lipid mediator regulated by feeding. Nature. 414 (6860): 209, 2001.
- 117.- Chicurel, M.** Whatever happened to leptin?. Nature. 404 (6776):538, 2000.
- 118.- Wilson, B.D. et al.** The rol af agouti-related protein in regulating body weight. Mol Med Today. 5(6): 250, 1999.
- 119.- King, P.J., Williams, G.** Role of ARC NPY neurons in energy homeostasis. Drug News Perspect. 11(7): 402, 1998.
- 120.- Campfield, L.A. et al.** Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. Science. 280 (5368): 1383, 1998.
- 121.- Halford, J.C., Blundell, J.E.** Pharmacology of appetite suppression. Prog Drug Res. 54:25, 2000.

- 122.- Batterham, R.L. et al.** Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *New Eng J Med.* 349 (10) :941, 2003.
- 123.- Cowley, M.A. et al.** The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37 (4). 649, 2003.
- 124.- Korner, J., Leibel, R.L.** To eat or not to eat- how the gut talks to the brain. *New Engl J Med.* 349 (10): 926, 2003.
- 125.- Haskell-Luevano, C., Hadley, M.E.** The Melanocortin receptors. *Drug News Perspect.* 12(4):197 1999.
- 126.- Foster, A.C. et al.** Body weight regulation by selective MC4 receptor agonists and antagonists. *Ann NY Acad Sci.* 994:103, 2003.
- 127.- Lambert, P.D. et al.** Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci Usa.* 98(8): 4652, 2001.
- 128.- Rodgers, R.J. et al.** Dose-response effects of orexin-A on food intake and the behavioural satiety sequence in rats. *Regul Pept.* 96(1): 71, 2000.
- 129.- Nishino, S.** The hypocretin/orexin system in health and disease. *Biol Psychiatry* 54 (2): 87, 2003.
- 130.- Loftus, T.M. et al.** Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science.* 288(5475) 2379, 2000.
- 131.- Bradley, R.L. et al.** Melanin-concentrating hormone regulates leptin synthesis and secretion in rat adipocytes. *Diabetes.* 49(7): 1073, 2000.
- 132.- Shearman, L.P. et al.** Chronic MCH-1 receptor modulation alters appetite, body weight and adiposity in rats. *Eur J Pharmacol.* 475 (1-3): 37, 2003.
- 133.- Ng, F.M et al.** Metabolic studies of a synthetic lipolytic domain (AOD9604) of human growth hormone. *Hum Res.* 53(6): 274, 2000.
- 134.- Shadid, S., Jensen, M.D.** Effects of growth hormone administration in human obesity. *Obes Res.* 11(2): 170, 2003.

- 135.- Fruebis, J. et al.** Protolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 98(4):2005, 2001.
- 136.- Monsalve, M. et al.** Direct coupling of transcription and mRNA processing through the thermogenic coactivator PGC- 1. *Mol Cell.* 6(2): 307, 2000.
- 137.- Vega, R.B. et al.** The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes. *Mol Cell Biol.* 20(5): 1968, 2000.
- 138.- Larrouy, D. et al.** Cloning and mRNA tissue distribution of human PPARgamma coactivator-1. *Int J Obes.* 23(12) :1327, 1999.
- 139.- Anderson, D.A., Wadden, T.A.** Treating the obese patient. Suggestions for primary care practice. *Arch Fam Med.* 8(2): 156, 1999.
- 140.- Shekelle, P.G. et al.** Efficacy and safety of ephedrine for weight loss and athletic performance. A meta-analysis. *JAMA- J Am Med Assoc.* 289 (12): 1537, 2003.
- 141.- Morelli, V., Zoorob, R.J.** Alternative therapies; Part I. Depression, diabetes, obesity. *Am Fam Physician.* (1970) 62(5): 1051, 2000.
- 142.- Morimoto, Y. et al.** Effects of Bofu-tsusho-san, a traditional Chinese medicine, on body fat accumulation in fructose-loaded rat. *Folia Pharmacol Jpn.* 117(1):77, 2001.
- 143.- National Institutes of Health Consensus Development** Conference Statement on Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. *Am J Clin Nutr.* 55 (supl) : 615-619, 1992.
- 144.- Baltazar, A., del Rio, J., Bengoechea, M.** Bypass gástrico en la obesidad mórbida. *Rev Clin Esp.* 157: 235-239, 1980.
- 145.- Laporte, E., Badosa, F., Masdevall, C.** La gastroplastía vertical para el tratamiento de la obesidad masiva. *Cir Esp.* 39: 621-625, 1980.
- 146.- Mason, E.E., Ito, C.** Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North AM.* 47: 1345-1350, 1967.
- 147.- Mason, E.E.** Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 177: 701-706, 1982.

- 148.- Cowan, G.S., Hiler, M.L., Buffington, C.** Criteria for selection of patients for bariatric surgery. *Eur J Gastroenterol & Hepatol.* 11:69-75, 1999.
- 149.- Pi-Sunyer, X.** Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr.* 53 (Supl):516-523, 1991.
- 150.- Alstrué, A., Rull, M., Formiguera, J. et al.** Cirugía de la obesidad mórbida; tratamiento quirúrgico I: criterios de obesidad, inclusión y valoración preoperatorio. *Med Clin. (Barc)* 96: 581-589, 1991.
- 151.- Alastrué, A., Rull, M., Hormiguera, J. et al.** Cirugía de la obesidad mórbida II: técnicas bariátricas actuales, eficacia e implicacions legals. *Med Clin (Barc).* 96: 624-630, 1991.
- 152.- Sarr, M.G., Balsiger, B.M.** Bariatric surgery in the 1990's. *Swiss Surgery.* 7: 11-15, 2001.
- 153.- Alastrué, A., Rull, M., Broggi, M.A.** Indicaciones de la cirugía bariátrica. *Terapéutica en APS. FMC.* 3: 122-128, 1996.
- 154.- Malean, L.D.** Progress in the treatment of obesity. *Obes Surg.* 6: 398-405, 1996.
- 155.- Kyzzer, S., Raziell, A., Landau, O. et al.** Use of adjustable silicone gastric banding for revision of failed gastric bariatric operations. *Obesity Surgery.* 11: 66-69, 2001.
- 156.- Alastrué, A., Rull, M., Casas, D. et al.** Obesidad mórbida. Reflexiones sobre un protocolo quirúrgico (I). *Protocolo clínico y perioperatorio. Nutr Hosp.* 6: 307-320, 1995.
- 157.- Alastrué, A., Rull, M., Hormiguera, J. et al.** Obesidad mórbida. Reflexiones sobre un protocolo quirúrgico (II). Experiencia acumulada durante 5 años. *Nutr Hosp.* 6: 321-330, 1995.
- 158.- Broolin, R.E.** Critical análisis of results: weight loss and quality of data. *Am J Clin Nutr.* 55 (Supl): 577-581, 1992.
- 159.- Mason, E.E., Tang, S.M., Renquist, K.E. et al.** A decade of change in obesity surgery. *Obes Surg* 7: 189-197, 1997.
- 160.- Alastrué, A., Rull, M., Formiguera, J. et al.** Obesidad severa; tratamiento quirúrgico en 120 pacientes. Resultados y enfoque prospectivo. *Nutr Hosp.* 7: 411-423, 1993.

- 161.- Sugerman, H.J.** Weight and ventilation. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 24: 261, 2000.
- 162.- Assmann, G., Schulte, H.** Obesity. Philadelphia, JB Lippincott Co. 502-512, 1992.
- 163.- Garrow, J.S.** Should obesity be treated ? Treatment is necessary. *Br Med J.* 309: 654-656, 1994.
- 164.- Kuzman, L.** Gastric banding En: Deitel M, editor. *Surgery for morbidly obese patient.* Filadelfia: Lea & Febiger, 1989: 225-259.
- 165.- Sugerman, H.J., Starkey, J.V., Birkenhauer, R.** A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. *Ann Surg.* 205:613-624, 1987.
- 166.- Torres, J. Oca, C.** Gastric bypass lesser curvature with distal Roux-en Y. *Bariatric Surg.* 5: 10-15, 1987.
- 167.- Schwartz, E.W., Strodel, W.E., Simpson, W.S.** Gastric bypass revision: lessons learned from 920 cases. *Surgery.* 104: 806-813, 1988.
- 168.- Alden, J.F.** Gastric and jejunoileal bypass: a comparison in the treatment of morbid obesity. *Arch surg.* 112: 799-803, 1977.
- 169.- Mason, E.E., Doherty, C., Scott, D.H. et al.** Vertical banded gastroplasty (VBG) for treatment of obesity: an eighth years review (resumen). *Int J Obes.* 13: 395-608, 1989.
- 170.- Morteale, K.J., Pattijn, P., Mollet, P. et al.** The Swdsh laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: radiologic findings in 218 patients. *AJR.* 177: 77-84, 2001.
- 171.- Kuzman, L.** Stoma adjustable silicone gastric banding. *Surg Rounds.* 1: 19-28, 1991.
- 172.- Mason, E.E.** Morbid obesity: use of vertical banded gastroplasty. *Surg Clin North Am.* 67: 521-537, 1987.
- 173.- Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D.** Two years of clinical experience with biliopancreatic bypass for obesity. *Am J, Clin Nutr.* 33: 506-514, 1980.
- 174.- Scopinaro, N., Gianetta, E., Adami, F. et al.** Evolution of biliopancreatic bypass for obesity. *Clin nutr.* 5 (Supl): 137-146, 1986.

- 175.- Scopinaro, N., Gianetta, E., Adami, F. et al.** Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery*. 119: 261-268, 1996.
- 176.- Salmon, P.A.** Gastroplasty with distal gastric bypass: a new and more successful weight loss operation for the morbidly obese. *Can J Surg*. 31: 111-113, 1988.
- 177.- Grimm, I.S., Schindler, W., Haluszka, O.** Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol*. 87: 775-779, 1992.
- 178.- Fobi, M.A.** Vertical banded gastroplasty vs gastric bypass: 10 years follow-up. *Obes Surg*. 3: 161-164, 1993.
- 179.- Capella, J.F., Capella, R.F.** The weight reduction operation of choice: Vertical banded gastroplasty or gastric bypass. *Am J of Surg*. 171: 74-79, 1996.
- 180.- Walen, M.L., Rodgers, P., Scott, J.S.** The multi-disciplinary team. *Obesity Surgery*. 11: 98, 2001.
- 181.- Alastrué, A., Rull, M., Formiguera, J. et al.** Gastroplastia vertical anillada. Experiencia de un grupo multidisciplinario en 65 pacientes. Complicaciones metabólicas y resultados psicológicos. *Cir Esp*. 50: 349-357, 1991.
- 182.- Martin, L.F., White, S., Lindstrom, W.** Cost-Benefit analysis for the treatment of severe obesity. *World J Surgery*. 22: 1008-1017, 1998.
- 183.- Comiskey, C.** Cosmetic Surgery in Paris in 1926: The case of the amputated leg. *Journal of women's history*. Volume 16, number 3, 2004 pp 30-54.
- 184.- Schrudde, J.** Liperexis in the correction of local adiposity. First congress of the International Society in Aesthetic and Plastic Surgeons. Rio de Janeiro. 1972. Abstract.
- 185.- Kesserling, U.K., and Meyer, R.** A suction curette for removal excessive local deposits of subcutaneous fat. *Plast. Reconstr. Surg*. August, 1978.
- 186.- Fischer, A. and Fischer, G.M.** Revised technique for cellulites fat. Reduction in riding breeches deformity. *Bull. Int. Acad. Cosm. Surg*. Dec, 1977.

- 187.- Illouz, Y.G.** Une nouvelle technique pour les lipodystrophies localisées. Rev. Chir. Esthét. Langue Fr. 6,19. 1980.
- 188.- Fournier, P.F.** Lipoesculture the syringue technique. Ed Arnette. 1991.
- 189.- Zocchi, M.** La liposculpture aux ultrasons. Rev. De Chir. Esth. De la française, nº 67. Tome XVII (juin 1992).
- 190.- Alegria Peren, P. Barba Gómez, J., Guerrero-Santos, J.** Total corporal contouring whit megaliposuction (120 consecutive cases). Aesthetic Plast. Surg. Mar-Apr, 23(2) :93-100, 1999.
- 191.- Björntorp, P.** Metabolic implications of body fat distribution. Diabetes case. 14: 1132-1143, 1991.
- 192.- Barbany, M., Foz, M.** Obesity: concept, classification and diagnosis. An. Sist. Society Navar. 25(Suppl. 1):17-16, 2002.
- 193.- Bywater, E.C.L., Beall, D.** Crush injuries whit impairment of renal function. Br. Med. J. 1 427-32, 1941.
- 194.- Klein, J.A.** The tumescent technique. Anesthesia and modified liposuction technique. Dermatol. Surg. Oncol. (jul) 8(3): 425-37, 1990.
- 195.- Lindahl, S.** Perioperative temperature regulation IARS Selected Review Course Lectures. CD-Rom. 2002.
- 196.- Fournier, P.F.** Lipoesculpture, ma technique. Arnette Blackwell, SA. Paris. Francia 1996.
- 197.- Voukidis, T.** Correspondence and brief communications. Plast. Recons. Surg. 75 :137. 1985.
- 198.- Messingham, M.J. Aspey, C.J.** Up date on the use of antibiotics in cutaneous surgery. Dermatol. Surg. Aug; 31 (8 ptz) 1068-78, 2005.
- 199.- Illouz, Y.G.** Liposuction's complications. Ann. Chir. Plast. Esth. dec ; 49(6) : 614-29, 2004.
- 200.- Notelovitz, M.B.,** Milestones in the history of diabetes. A brief Survey South African Medical Journal. 1970; 44;40 1158-61. Verlag. 1989.
- 201.- Owens, D., Zinman, B. Bolli, G.,** Insulin today and beyond. Lancet. 358:739-46, 2001.
- 202.- Bliss, M.,** The discovery of insulin. Chicago, Univ. of Chicago, p. 112. 1982.

- 203.- Langerhans, P., Tesis doctoral.** *Über den feineren an der Bauchspeicheldrüse.* Berlin. 1869.
- 204.- Goet, J.P., Gustave Edouard Laguesse,.** His demonstration of the significance of the islands of Langerhans. *Diabetes.* Jul Aug; 2(4): 322-4. 1953.
- 205.- American Diabetes Association.** Milestones in diabetes treatment. *Diabetes Forecast,* 61 :76-80. 1998.
- 206.- Papaspyros, N.S.,** *The history of diabetes mellitus* (second edition). Stuttgart Georg Thieme. Verlag. 1989.
- 207.- Von Engelhardt, D.,** *Diabetes, its medical and cultural history.* Berlin. Springer-Verlag. 1989.
- 208.- McCulloch, D.,** *Insulin secretion and pancreatic beta cell function. En up to date.* Ed. by Rose BD, up to date Wellesley, M.A. 2000.
- 209.- Kimura, K.,** Biological effects of proinsulin C-peptide. *Seikagakn.* 77(5): 419-23. 2005.
- 210.- Vessby, B.,** Dietary fact and insulin action in humans. *Br J Nutr.* 83(Suppl. 1): s-91, s-96. 2000.
- 211.- Wolffe, A.A.,** *Insulin molecular biology an pathology.* IRL-press. Oxford. 1992.
- 212.- Patti, M.E.,** Nutrient modulation of cellular insulin action. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 892; 187-203. 1999.
- 213.- Fisher, S.J.** and another's. Insulin signalling in the central nervous system is critical for the normal response t hypoglycaemia. *Diabetes;* may 54(5): 1447-51. 2005.
- 214.- Van Houten, M., Posner, B.I.** Cellular basis of direct insulin action in the central nervous system. *Diabetes.* Mar, 20 (Suppl.): 255-67, 1981.
- 215.- Harrisson.** *Principios de Medicina interna.* Interamericana. 2002.T2. p. 2177.
- 216.- Kraegen, E.W., Jenkins, A.B and other.** Tracer studies of in vivo insulin action and glucose metabolism in individual peripheal tissues. *Horm. Metab. Res. (Suppl.)* 24:41-8. 1990.
- 217.- Hideshima, T., Podark, Chauchah D., Anderson, K.C.** Cytokines and signal transduction, *Best pract. Res Clin. Haematol,* 18(4): 509-24, 2005.

- 218.- Desbuquois, B., Tozzo, E., Collinet, M. Lopez, S., Bortoli, S. Amesou, M.** Regulation of insulin receptor expression and its gene. *An. Endocrinal (Paris)* 54(6): 373-84. 1993.
- 219.- Hjollund, E.** Insulin receptor binding and action in human adipocytes. A critical approach to methods, correlation with receptor binding to other cell types, and selections between insulin binding and action. *Dan Med Bull, Jun;* 38(3): 252-70, 1991.
- 220.- Butte, J.C.** The insulin receptor-single function and dual effect. *J. Theor. Biol. Apr* 21; 155 (4): 427-36, 1992.
- 221.- Lonroth, P.** Regulation of insulin action at the cellular level. *J. Intern Med suppl.* 735:23-9. 1991.
- 222.- Summers. S.A., Whitemman. E.L., Birnbaum, M.J.,** Insulin signalling in the adipocyte *Int. J. Obes Relat Metab: Disord. Nov;* 24 Suppl 4: 567-70, 2000.
- 223.- Gammeltoff, S.** Insulin receptors: binding Kinetics and structure - function relationship of insulin. *Physiol. Rev: Oct;* 64(4):1321-78, 1984.
- 224.- Nishi, M. et al.** Kinase actuation through dimerization by human SH2-B *Moll. Cell. Biol. apr,* 25(7):2607-21, 2005.

Correcció lingüística al català efectuada per la Sra. Núria Peix, llicenciada en
Filologia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

