



Universitat de Lleida

¿Cómo identificar de forma precisa el impacto negativo del exceso de masa grasa sobre la salud?

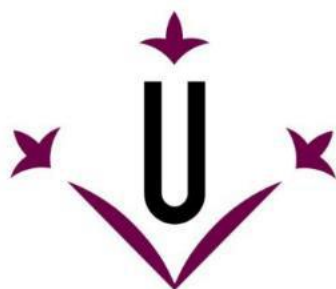
Marta Sánchez Pérez

<http://hdl.handle.net/10803/687206>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

TESIS DOCTORAL

**¿CÓMO IDENTIFICAR DE FORMA PRECISA EL IMPACTO
NEGATIVO DEL EXCESO DE MASA GRASA SOBRE LA SALUD?**

MARTA SÁNCHEZ PÉREZ

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Lleida

Programa de Doctorado en Salud

Directores

Dr. ALBERT LECUBE TORELLÓ
Dra. ELVIRA FERNÁNDEZ GIRÁLDEZ
Dr. ENRIQUE SÁNCHEZ

Tutor

Dr. REINALD PAMPLONA GRAS

2022

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos, que siempre están a mi lado, a pesar de la distancia que nos separa.

A mis guías en el camino de la Medicina y la Endocrinología: Lucía Jiménez, Albert Lecube y Andreea Ciudín. A mis compañeros en este recorrido: Liliana Gutiérrez, Chadia Mizab, Marta Comas y Enric Sánchez.

Y, finalmente, al apoyo de mis días cuando más lo necesito, Adrián y Amaia.

Les doy las gracias a todos ellos y les dedico esta tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	7
RESUM	9
SUMMARY	11
ABREVIATURAS	13
INTRODUCCIÓN	15
1.- OBESIDAD: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.	16
2.- PREVALENCIA DE LA OBESIDAD	18
3.- FISIOPATOLOGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO	21
4.- CAPACIDAD DE EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO	22
5.- EXPANSIÓN TEJIDO ADIPOSO vs. DESARROLLO DE COMORBILIDADES	23
6.- OBESIDAD Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.	25
7.- OBESIDAD Y ENFERMEDAD ATEROMATOSA	28
8.- FENOTIPOS DE LA OBESIDAD SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO	29
9.- MASA MAGRA Y OBESIDAD SARCOPÉNICA	30
10.- ANTROPOMETRÍA “CLÁSICA” EN EL DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD: IMC y CIRCUNFERENCIAS CORPORALES	31
11.- TÉCNICAS DE REFERENCIA EN LA MEDICIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL	34
12.- ESTIMACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE FÓRMULAS MATEMÁTICAS	37
12.1.- FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA MASA GRASA CORPORAL TOTAL	37
12.1.1.- Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE)	37
12.1.2.- La fórmula de Deurenberg	38
12.2.- FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA MASA GRASA ABDOMINAL	38
12.2.1.- Índice cintura/altura (ICA)	38
12.2.2.- Índice de conicidad	39
12.2.3.- La ecuación propuesta por Bonora	39
12.2.4.- El índice de adiposidad corporal (Body Adiposity Index, BAI)	40
12.2.5.- El índice de redondez o “Body roundness index” (BRI)	40
12.2.6.- El “A Body Shape Index” (ABSI)	41
12.3.- FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA MASA MAGRA	42

12.3.1. Fórmula de Hume	42
13.- PATRÓN DE DIETA MEDITERRANEA, ACTIVIDAD FÍSICA Y PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD	42
14.- LOS PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN AVANZADA	48
15.- EL PROYECTO ILERVAS (BUS DE LA SALUD)	49
<i>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</i>	51
<i>OBJETIVOS</i>	53
<i>RESULTADOS</i>	55
ESTUDIO 1	56
Identificación de prediabetes con los índices de adiposidad	56
ESTUDIO 2	76
Identificación de riesgo de ateromatosis subclínica con los índices de adiposidad	76
ESTUDIO 3	94
Adiposidad estimada y productos finales de la glicación avanzada (AGEs)	94
ESTUDIO 4	99
Valoración del impacto de la dieta mediterránea y la actividad física sobre la adiposidad corporal.	99
<i>DISCUSIÓN GENERAL</i>	121
<i>LIMITACIONES</i>	127
<i>CONCLUSIONES</i>	129
<i>¿Y AHORA QUÉ?</i>	131
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	133

RESUMEN

La Obesidad es una enfermedad compleja, crónica y recidivante, que actúa como gatillo para el desarrollo de múltiples patologías como la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer. Su medida clásica, a través del índice de masa corporal, se muestra cada vez más deficiente, por lo que se han desarrollado diversas fórmulas matemáticas para estimar la adiposidad corporal total, la masa grasa abdominal y la masa magra. Sin embargo, la utilidad de estas fórmulas en la práctica clínica habitual está aún lejos de ser una realidad. Así, el objetivo global de esta Tesis ha sido estudiar la mejor fórmula de adiposidad que nos permita identificar a los sujetos con mayor riesgo de presentar prediabetes y ateromatosis subclínica, así como su relación con determinados mecanismos etiopatogénicos de ambos procesos como la adherencia a la dieta mediterránea, la actividad física y el acúmulo de los productos finales de la glicosilación avanzada. Para ello hemos evaluado a la población del proyecto ILERVAS, caracterizada por presentar un riesgo cardiovascular leve a moderado. Estos son los estudios incluidos:

1.- Identificación de prediabetes con los índices de adiposidad: Estudio transversal con 8.188 sujetos sin diabetes mellitus tipo 2 en los que aplicamos 10 fórmulas de adiposidad. Todos los índices antropométricos, a excepción de los relacionados con la adiposidad corporal total, mostraron una correlación positiva con la prediabetes en comparación con el grupo control ($p < 0,001$ para todos). Además, se encontró una relación directamente proporcional entre los índices y la HbA1c en ambos sexos ($r \leq 0,182$ y $p \leq 0,026$ para todos). Sin embargo, ninguna de las medidas por sí misma se mostró como un buen biomarcador para detectar individuos con prediabetes en la práctica clínica (área bajo curva ROC $\leq 0,63$ para todos).

2.- Identificación de ateromatosis subclínica con los índices de adiposidad: Análisis transversal con 6.809 sujetos. En el sexo masculino, los índices de adiposidad se relacionaron con la presencia de ateromatosis subclínica a nivel carotídeo y femoral ($p \leq 0,021$ para todos). Asimismo, se encontró una correlación positiva y significativa entre todos los índices y el número de territorios afectados ($p \leq 0,013$ para todos). Sin embargo, de nuevo encontramos que ningún índice puede recomendarse de forma aislada para la toma de decisiones clínicas. En el sexo femenino, los resultados fueron menos concluyentes.

3.- Adiposidad estimada y productos finales de glicosilación avanzada (AGEs): Análisis transversal sobre 4.254 individuos en el que se analizó la correlación de los índices de adiposidad con el depósito subcutáneo de los productos finales de la glicosilación avanzada.

No se observó un aumento significativo de los AGE con respecto a la obesidad general ni a la obesidad abdominal, aunque sí con el número de factores de riesgo cardiovascular asociados con las comorbilidades de la obesidad.

4.- Valoración del impacto de la dieta mediterránea y la actividad física sobre la adiposidad corporal: Estudio transversal con 6.672 sujetos en los que se evaluó la adherencia a la dieta mediterránea (cuestionario *Mediterranean Diet Adherence Screener*) y el grado de actividad física (*International Physical Activity Questionnaire-short form*). El nivel de actividad física mostró una relación inversa con la grasa corporal total y la adiposidad central estimadas, independientemente del sexo. Sin embargo, la asociación entre dieta mediterránea y los índices de obesidad fue mucho menos marcada y más dependiente del sexo. La masa magra estimada mediante el índice de Hume no se asoció con la actividad física ni la adherencia a la dieta. Finalmente, no observamos ningún efecto sinérgico entre la actividad física y la dieta mediterránea sobre la adiposidad total o central estimadas.

RESUM

L'Obesitat és una malaltia complexa, crònica i recidivant, que actua com a gallet per al desenvolupament de múltiples patologies com la diabetis mellitus tipus 2, la malaltia cardiovascular i alguns tipus de càncer. La seva mesura clàssica, a través de l'índex de massa corporal, es mostra cada cop més deficient, per la qual cosa s'han desenvolupat diverses fórmules matemàtiques per estimar l'adipositat corporal total, la massa grassa abdominal i la massa magra. No obstant això, la utilitat d'aquestes fórmules a la pràctica clínica habitual encara és lluny de ser una realitat. Així, l'objectiu global d'aquesta Tesi ha estat estudiar la millor fórmula d'adipositat que ens permeti identificar els subjectes amb major risc de presentar prediabetis i ateromatosis subclínica, així com la relació amb determinats mecanismes etiopatogènics d'ambdós com l'adherència a la dieta mediterrània, la activitat física i l'acúmulo dels productes finals de la glicosilació avançada. Amb aquest objectiu hem avaluat la població del projecte ILERVAS, caracteritzada per presentar un risc cardiovascular lleu a moderat. Aquests són els estudis inclosos:

1.- Identificació de prediabetis amb els índexs d'adipositat: Estudi transversal amb 8.188 subjectes sense diabetis mellitus tipus 2 en què apliquem 10 fórmules d'adipositat. Tots els índexs antropomètrics, a excepció dels relacionats amb l'adipositat corporal total, van mostrar una correlació positiva amb la prediabetis en comparació amb el grup control ($p < 0,001$ per a tots). A més, es va trobar una relació directament proporcional entre els índexs i la HbA1c en ambdós sexes ($r \leq 0,182$ i $p \leq 0,026$ per a tots). No obstant això, cap de les mesures per si mateixa es va mostrar com un bon biomarcador per detectar individus amb prediabetis a la pràctica clínica (àrea sota corva ROC $\leq 0,63$ per a tots).

2.- Identificació d'ateromatosis subclínica amb els índexs d'adipositat: Anàlisi transversal amb 6.809 subjectes. Al sexe masculí, els índexs d'adipositat es van relacionar amb la presència d'ateromatosis subclínica a nivell carotí i femoral ($p \leq 0,021$ per a tothom). Així mateix, es va trobar una correlació positiva i significativa entre tots els índexs i el nombre de territoris afectats ($p \leq 0,013$ per a tots). No obstant això, novament trobem que cap índex pot recomanar-se de manera aïllada per a la presa de decisions clíniques. Al sexe femení, els resultats van ser menys conclouents.

3.- Adipositat estimada i productes finals de glicosilació avançada (AGEs): Anàlisi transversal sobre 4.254 individus en què es va analitzar la correlació dels índexs d'adipositat amb el dipòsit subcutani dels productes finals de la glicosilació avançada. No es va observar

un augment significatiu dels AGEs respecte a l'obesitat general ni a l'obesitat abdominal, encara que sí amb el nombre de factors de risc cardiovascular associats amb les comorbiditats de l'obesitat.

4.- Valoració de l'impacte de la dieta mediterrània i l'activitat física sobre l'adipositat corporal: Estudi transversal amb 6.672 subjectes en què es va avaluar l'adherència a la dieta mediterrània (qüestionari *Mediterranean Diet Adherence Screener*) i el grau d'activitat física (*International Physical Activity Questionnaire-short form*). El nivell d'activitat física va mostrar una relació inversa amb el greix corporal total i l'adipositat central estimades, independentment del sexe. Tot i això, l'associació entre dieta mediterrània i els índexs d'obesitat va ser molt menys marcada i més dependent del sexe. La massa magra estimada mitjançant l'índex de Hume no es va associar amb l'activitat física ni l'adherència a la dieta. Finalment no observem cap efecte sinèrgic entre l'activitat física i la dieta mediterrània sobre l'adipositat total o central estimades.

SUMMARY

Obesity is a complex, chronic and relapsing disease which acts as a trigger for the development of multiple pathologies such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and some types of cancer. Its classical measurement, through the body mass index, is showing itself to be increasingly deficient, so various mathematical formulas have been developed to estimate total body adiposity, abdominal fat mass, and lean mass. However, the usefulness of these formulas in routine clinical practice is still far from being a reality. Thus, the overall objective of this Thesis has been to study the best adiposity formula that allows us to identify subjects with a higher risk of presenting prediabetes and subclinical atheromatosis, as well as its relationship with certain etiopathogenic mechanisms of both processes such as adherence to the Mediterranean diet, the physical activity and the accumulation of advanced glycosylation end products. For this reason we have evaluated the population of the ILERVAS project, characterized by a mild to moderate cardiovascular risk. These are the included studies:

1.- Identification of prediabetes with adiposity indices: Cross-sectional study with 8,188 subjects without type 2 diabetes mellitus in which we applied 10 adiposity formulas. All anthropometric indices, except those for total body adiposity, showed a positive correlation with prediabetes compared to the control group ($p < 0.001$ for all). Furthermore, a directly proportional relationship was found between the indices and HbA1c in both sexes ($r \leq 0.182$ and $p \leq 0.026$ for all). However, neither measure by itself was shown to be a good biomarker to detect individuals with prediabetes in clinical practice (area under the ROC curve ≤ 0.63 for all).

2.- Identification of subclinical atheromatosis with adiposity indices: Cross-sectional analysis with 6,809 subjects. In males, adiposity indices were related to the presence of subclinical atheromatosis at the carotid and femoral levels ($p \leq 0.021$ for all). Likewise, a positive and significant correlation was found between all the indices and the number of affected territories ($p \leq 0.013$ for all). However, again we found that no isolated index can be recommended for clinical decision making. In females, the results were less conclusive.

3.- Estimated adiposity and advanced glycosylation end products (AGEs): Cross-sectional analysis on 4,254 individuals, in which the correlation of adiposity indices with the subcutaneous deposit of the advanced glycosylation end products was analysed. No significant increase in AGEs was observed with respect to general obesity or abdominal

obesity, although there was a significant increase in the number of cardiovascular risk factors associated with obesity comorbidities.

4.- Assessment of the impact of the Mediterranean diet and physical activity on body adiposity: Cross-sectional study with 6,672 subjects in which adherence to the Mediterranean diet (*Mediterranean Diet Adherence Screener questionnaire*) and the degree of physical activity (*International Physical Activity Questionnaire-short form*). The level of physical activity showed an inverse relationship with estimated total body fat and central adiposity, regardless of gender. However, the association between Mediterranean diet and obesity rates was much less marked and more dependent on gender. Lean mass estimated by using Hume index was not associated with physical activity or dietary adherence. Finally, we did not observe any synergistic effect between physical activity and the Mediterranean diet on estimated total or central adiposity.

ABREVIATURAS

88ABSI: A Body Shape Index
AGEs: Advanced glycation end products
BAI: Body Adiposity Index
BIA: impedancia bioeléctrica
BRI: índice de redondez o “Body roundness index”
CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator
DEXA: densitometría de rayos X de doble fotón
FFM: masa libre de grasa o free fat mass
GCT: Grasa corporal total
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
HDL: Lipoproteína de alta densidad
HR: Hazard Ratio
ICA: Índice cintura/altura
IL: interleukina
IMC: índice de masa corporal
IPAQ: cuestionario internacional de actividad física
IRBLleida: Institut de Recerca Biomèdica de Lleida.
OMS: Organización mundial de la salud
OR: Odds Ratio
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1
PCi: Perímetro de cintura
RCC: Ratio cintura cadera
RM: Resonancia magnética
ROC: Receiver Operating Characteristic
RR: Riesgo relativo
SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
TAB: tejido adiposo blanco
TAV: Tejido adiposo visceral
TC: Tomografía computarizada
Th1: Linfocitos T helper 1
Th2: Linfocitos T helper 2
TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

INTRODUCCIÓN

1.- OBESIDAD: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

Clásicamente la obesidad se ha definido como la acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo secundario a un balance energético positivo ⁽¹⁾. En este sentido, la OMS la define como la presencia de un porcentaje de masa grasa superior al 25% en los hombres y al 33% en las mujeres. Sin embargo, en la actualidad, esta definición se considera claramente insuficiente, pues sabemos que la obesidad es una enfermedad crónica, recidivante, con una etiopatogenia mucho más compleja de lo esperado, que ocasiona múltiples comorbilidades, acorta la esperanza de vida de los pacientes que la sufren y carece de un tratamiento eficaz. En su último posicionamiento, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), en el año 2016 ya la define como una enfermedad metabólica crónica de origen multifactorial que conlleva una afectación física y psíquica de la persona, y se asocia a patologías que limitan la esperanza de vida de quien la padece y deterioran la calidad de esta ⁽²⁾. Por este motivo, la valoración clínica de la obesidad está evolucionando desde las clásicas medidas antropométricas, entre las cuales el método más usado es el índice de masa corporal (IMC), con una proporción entre la masa y la altura al cuadrado (método con el que se han realizado hasta la fecha la mayor parte de estudios), hasta técnicas más complejas que combinan diferentes variables clínicas y antropométricas.

Se ha objetivado una relación directa entre el IMC y la morbimortalidad, con una curva de riesgo similar a la de otros factores de riesgo cardiovascular clásicos y de forma independiente a factores de confusión tan importantes como el tabaquismo (**Figura 1**). Se estima que anualmente 2,8 millones de personas fallecen a causa de la preobesidad (antiguo sobrepeso) u obesidad, por lo que el exceso de peso ha pasado a ser considerado una de las primeras causas de muerte prevenible ^(3,4). Se ha objetivado un acortamiento de la esperanza de vida de 4,2 años en los varones y de 3,5 años en las mujeres ⁽⁵⁾. Los datos incluso empeoran cuando hablamos de estadios más graves, pues en la obesidad grado 3 y en la obesidad mórbida la reducción de la supervivencia llega hasta 7,7 y 9,1 años, respectivamente ⁽⁵⁾. De hecho, se ha valorado que por encima de 25 Kg/m², cada aumento de 5 Kg/m² da lugar a un incremento de aproximadamente un 30% de la mortalidad por todas las causas, de un 41% por causas vasculares y de un 60-120% por diabetes y causas renales o hepáticas, siendo la curva de mortalidad directamente proporcional, cambiando hacia una pendiente exponencial a partir de IMC mayor de 35 Kg/m² (**Figura 2**) ^(6,7). Todos estos datos empeoran si añadimos variables como una edad joven o un mayor tiempo de exposición a la enfermedad ^(8,9).

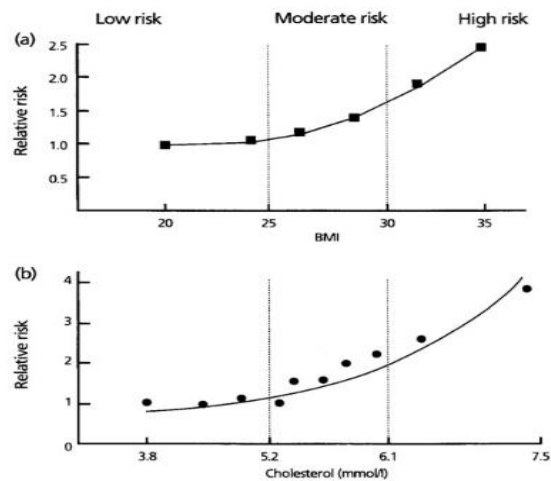


Figura 1. Adaptada de “World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs”. Comparativa de riesgo relativo del IMC con un factor de riesgo clásico, el colesterol ⁽¹⁾.

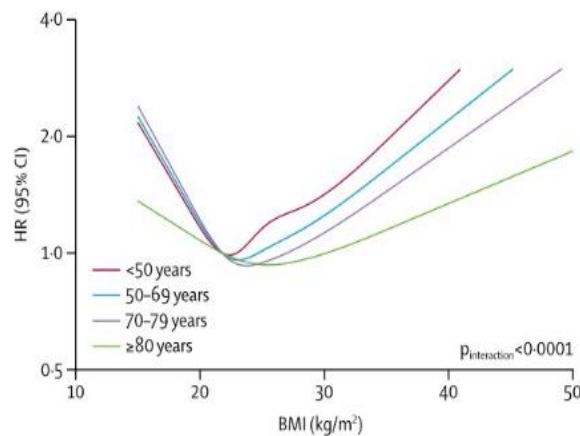


Figura 2. Adaptada de Bhaskaran et al. Muestra la relación del IMC con la mortalidad con diferenciación por edades. Se puede observar un mayor riesgo en aquellos con obesidad o sobrepeso menores de 50 años y una menor afectación en aquellos mayores de 80 años ⁽⁵⁾.

Paralelamente a este exceso de mortalidad, la obesidad también se asocia al empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes, ocasionando múltiples limitaciones tanto sociales como laborales. Como consecuencia, esta patología es responsable de grandes costes, no solo para el sistema de salud sino también para la sociedad en general ^(10,11). En España, según datos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la obesidad consume

el 7% del gasto sanitario nacional. Se estima que en Estados Unidos el gasto médico anual atribuible a un individuo con obesidad varía entre 1.239 a 2.582 dólares, siendo directamente proporcional el coste con el IMC ^(12,13). Resulta obvio que el continuo aumento en la prevalencia de obesidad se traducirá paralelamente en un incremento del gasto sociosanitario global.

Hasta la fecha se han descrito múltiples factores causales que influyen en la etiopatogenia de la obesidad ⁽¹⁴⁾. Entre ellos se encuentran factores genéticos, la edad, el sexo femenino (especialmente mujeres en edad postmenopáusica), un estatus socioeconómico desfavorecido, hábitos de vida como el sedentarismo, la alimentación, los disruptores endocrinos, la privación de sueño, factores emocionales o farmacológicos (antidiabéticos orales, anticonceptivos orales, fármacos psicotropos...), e incluso algunas enfermedades endocrinas ^(1, 14-20). No existe un claro predominio de ninguno de ellos, interaccionando entre sí y de manera desigual en cada individuo. Por todo ello, la obesidad es una enfermedad compleja y no únicamente determinada por el balance energético, como se había postulado clásicamente.

2.- PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

Los datos de prevalencia de la obesidad se encuentran en constante aumento. Según datos de 2016 proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de obesidad se ha triplicado a nivel mundial desde 1975, siendo aún mayor en países desarrollados (**Figura 3**) ⁽³⁾. En Europa, estudios poblacionales muestran que la tasa de obesidad en individuos mayores de 18 años era de 19,8% en 2010, frente al 23,4% estimado en 2016 en varones; y 24,5, frente a 27,1 en mujeres ⁽²¹⁾.

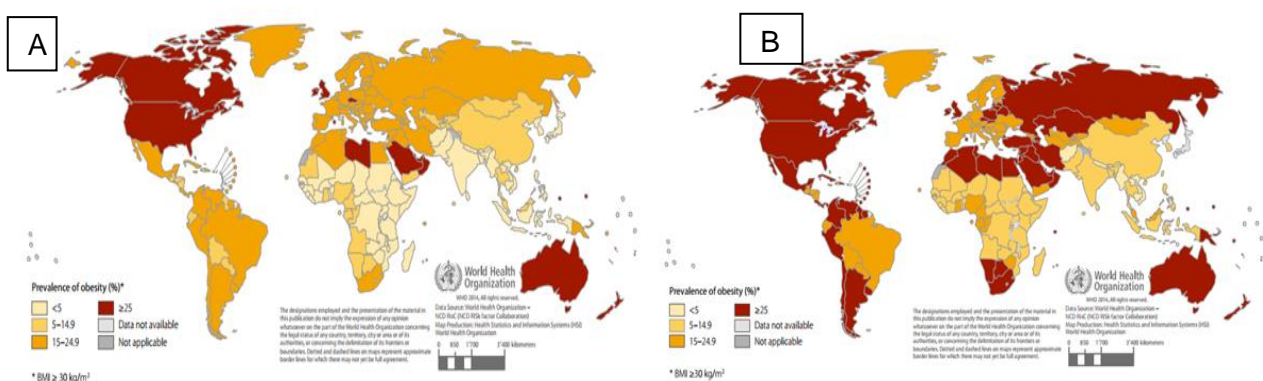


Figura 3. Adaptado de OMS en 2014. Muestra la prevalencia de obesidad en adultos por países en varones (A) y mujeres (B), siendo las mayores tasas en América (27% IMC >30 Kg/m²), mientras que la región con menor prevalencia es el sudeste asiático (22% de la población IMC>25 Kg/m² y 5% IMC>30 Kg/m²)⁽²¹⁾.

Su rápido incremento se ha reflejado incluso en población infantil, ya que se estima que 42 millones de niños menores de 5 años en 2013 tenían sobrepeso, con una prevalencia mundial (considerando ambos sexos) del 6-8% en 2016 (**Figura 4**)^(22,23).

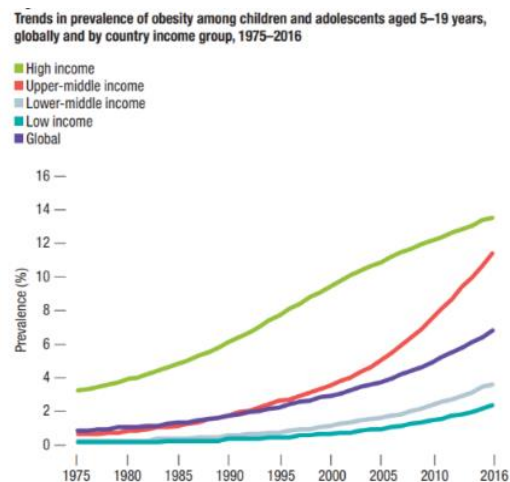


Figura 4. Adaptada de “World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs”. Evolución de la obesidad infantil desde 1975 hasta 2016 en niños y adolescentes entre 5 y 19 años, diferenciados según la renta per cápita de los países: podemos observar un aumento en todos ellos, especialmente en aquellos con rentas medias-altas⁽²⁴⁾.

Estos datos son similares en España. En 2011 el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular) mostró una prevalencia de 39,4% de sobrepeso y 22,9% de obesidad, siendo esta grave en el 1,5% de la población española^(19, 25). En 2016, el estudio ENPE (Estudio Nutricional de la Población Española) observó prevalencias de sobrepeso del 39,3% y obesidad del 21,6% (22,8% varones, 20,5% mujeres), aumentando en mayores de 65 años la tasa de obesidad hasta el 40,1% en mujeres y el 32,5% en varones (**Figura 5**)^(26, 27). En un estudio publicado recientemente, en el que se evaluó la prevalencia del exceso de peso pregestacional en Andalucía, se objetivó que el 27,6% de las pacientes presentaban preobesidad y el 17,4% obesidad⁽²⁸⁾. Resultados similares se encontraron en población adolescente de Murcia, con un 21,1% de preobesidad y un 19,7% de obesidad⁽²⁹⁾.

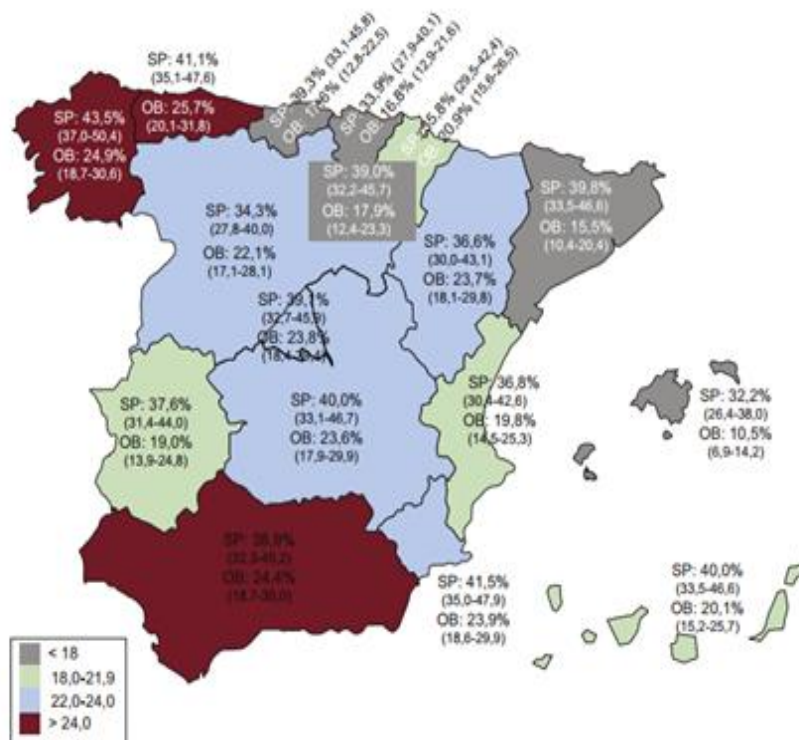


Figura 5. Adaptada de estudio ENPE con distribución de la tasa de sobrepeso y obesidad por comunidades autónomas. Se observa una mayor prevalencia de obesidad en Asturias con hasta un 25,7%, mientras que la mayor tasa de sobrepeso se observa en Galicia ⁽²⁶⁾.

Las características sociales de la distribución de la obesidad no son constantes, y se ha apreciado que cambian según el grado de desarrollo de cada país: aquellos con rentas más altas presentan mayor tasa de obesidad en áreas rurales y en clases socioeconómicas bajas, mientras que este dato se invierte en aquellos países con rentas bajas, en los que las clases sociales más favorecidas son quienes presentan una mayor prevalencia ⁽³⁰⁾. En nuestro país, el estudio ALADINO (Estudio de alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad en España) reveló una mayor prevalencia de obesidad infantil en familias con rentas más bajas (23,2% en rentas inferiores a 18.000€ brutos anuales frente a 11,9% en aquellos con rentas superiores a 30.000€) ⁽³¹⁾. Asimismo, en el ya mencionado estudio ENRICA, se observó una relación entre la obesidad y el nivel de estudios: el 29% de las mujeres con educación primaria o menor grado de educación sufría obesidad, frente a solo el 11% de las que disfrutaban de una educación universitaria ⁽²⁵⁾.

3.- FISIOPATOLOGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO

Clásicamente, al tejido adiposo se le ha asociado el almacenamiento de energía como única función, si bien en los últimos años este concepto se ha modificado con bastante rapidez. Cada vez es más evidente el papel del tejido adiposo como un órgano endocrino, más allá de su participación en la homeostasis energética. Esto es debido a la secreción de citoquinas y hormonas que actúan de forma paracrina o endocrina en otros tejidos u órganos, regulando su funcionalidad. Una adipoquina ampliamente estudiada es la adiponectina, que disminuye la gluconeogénesis hepática, aumenta la sensibilidad a insulina y reduce la fibrosis y la inflamación en otros tejidos ⁽³²⁾. Otro ejemplo bien conocido es el caso de la leptina, que actúa sobre los centros de saciedad a nivel cerebral para inhibir la ingesta de alimentos ⁽³³⁾.

El tejido adiposo está compuesto por diferentes tipos de células, entre las que se incluyen las del sistema inmune, el endotelio vascular y el propio adipocito. Este último es su célula predominante, encargado del acopio energético en forma de vacuolas lipídicas disponibles según las necesidades energéticas. Se han identificado al menos tres tipos de tejido adiposo, cada uno con su función específica:

- A) El tejido adiposo marrón, especializado en la termogénesis y capaz de disipar el acúmulo de energía en forma de calor. Para esta función, en el adipocito marrón los triglicéridos se almacenan en múltiples vesículas junto con gran número de mitocondrias ^(34,35).
- B) Tejido adiposo de la medula ósea, cuya función es poco conocida.
- C) El tejido adiposo blanco (TAB), el predominante en el organismo humano. Su función principal es la de almacenamiento energético ante un balance positivo, lo que permite responder rápida y dinámicamente tanto a las alteraciones relacionadas con la privación como al exceso de nutrientes ⁽³³⁾. Su célula predominante es el adipocito blanco, que guarda la energía en forma de triglicéridos en una gran vacuola que puede llegar a ocupar el 90% del volumen celular. En el tejido adiposo blanco aparece otro tipo de adipocito, capaz de adquirir las características del marrón, o capacidad de “browning”, según las necesidades térmicas, conocido como adipocito beige ^(34,35).

Se diferencian dos formas principales de depósito en el TAB, clasificado según su localización. El subcutáneo, que se acumula predominantemente en la zona fémoro-glútea y abdominal, externo a la musculatura, predominante en condiciones fisiológicas, llegando a

representar el 80% del tejido corporal ⁽³⁶⁾. Mientras que, en la región mesentérica, interior a la musculatura abdominal, se encuentra el TAB visceral, siendo este acúmulo metabólicamente más activo y asociado también a un mayor riesgo cardiovascular ⁽³⁶⁾.

4.- CAPACIDAD DE EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

Ante condiciones de balance energético positivo, el TAB expande su volumen para cumplir su papel de la homeostasis energética ^(37,38). Inicialmente se produce el aumento del contenido de triglicéridos de la vacuola lipídica del adipocito, por lo que en estadios iniciales únicamente aumenta el contenido celular y su tamaño. Si el proceso de expansión continua, actúan diferentes mecanismos según las etapas de la vida: en la infancia y adolescencia, el número de adipocitos se encuentra en valor variable, lo que supone que ante un aumento de necesidades se desarrollan nuevas células adipocitarias para poder proseguir con la expansión del tejido, lo que se conoce como hiperplasia ⁽³⁹⁾. Con el paso a la vida adulta el número de adipocitos se estabiliza, los nuevos adipocitos sustituyen a aquellos que cierran ciclo y entran en apoptosis (aproximadamente un 10% por año) ⁽⁴⁰⁾. Por lo que, en condiciones normales, en el adulto la ganancia de peso supone expansión del tejido mediante la hipertrofia de este.

Ante un descenso de peso las vacuolas desprenden su contenido en triglicéridos, disminuyendo su volumen, el de la célula y el del tejido, pero no su celularidad. Ante situaciones con grandes y rápidas pérdidas de peso, como ocurre en cirugía bariátrica, se produce un gran estrés del tejido, lo que se traduce en la aparición de preadipocitos preparados para la maduración ante un posterior balance energético positivo, por lo que en estos casos se ha descrito también la hiperplasia en el TAB adulto (**Figura 6**) ⁽⁴⁰⁾. Otra situación en la que ocurre esta hiperplasia del adulto es en grandes adiposidades que superan el umbral de adaptación ⁽³³⁾.

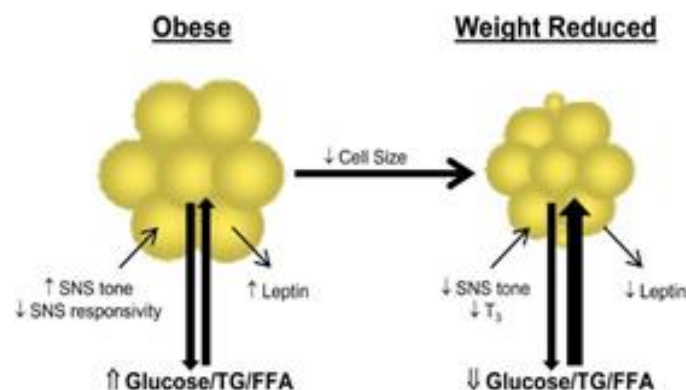


Figura 6.- Representación gráfica de los cambios fisiológicos que ocurren tras una gran pérdida ponderal, con disminución del volumen de los adipocitos, reducción de su contenido en triglicéridos y aparición de preadipocitos de menor tamaño ⁽⁴⁰⁾.

5.- EXPANSIÓN TEJIDO ADIPOSO vs. DESARROLLO DE COMORBILIDADES

De forma habitual, en la matriz extracelular del tejido participan células del sistema inmune, fibroblastos, la irrigación sanguínea y la inervación periférica, que colaboran en la adaptación tisular del individuo, además de vigilar y mantener la integridad de los adipocitos ^(34,38,41). La celularidad inmune, en condiciones fisiológicas, produce una respuesta inmune innata (natural, inespecífica, tipo 2 o “antiinflamatoria”), con predominio de linfocitos CD4+ Th 2 (linfocitos T helper cooperadores), liberando citocinas que coordinan el mantenimiento de la integridad de los adipocitos y su matriz extracelular ^(35, 41).

Ante la expansión de volumen del TAB aparece cierta hipoxia celular que genera una señal de estrés e impulsa una cascada para la adaptación fisiológica inflamatoria (respuesta inmune adaptativa) ⁽⁴²⁾. En estadios iniciales, los macrófagos en su forma M2 promueven la reparación tisular y la angiogénesis en la masa creciente de tejido adiposo, con secreción de citoquinas como el *vascular endothelial growth factor* (VEGF), interleukina 10 (IL10) o la isoforma de la sintetasa del óxido nítrico (iNOS), disminuyendo así la hipoxia y el estrés celular ⁽³⁵⁾. Esta respuesta inicial es el resultado de una acción equilibrada entre señales proinflamatorias y antiinflamatorias, conocida como “expansión saludable” ⁽⁴³⁾.

A medida que progresa la expansión de los depósitos de tejido adiposo, la respuesta adaptativa puede llegar a no ser suficiente, dando lugar a una hipoxia persistente y fibrosis en la matriz extracelular. Este proceso genera aumento de citoquinas como el factor inducible por la hipoxia tipo 1 (HIF-1, regulador principal de la hipoxia) que a su vez estimula la secreción de otras citocinas proinflamatorias como IL-6 o el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) (**Figura 7**) ^(32,41). Paralelamente ante la aparición de adipocitos necróticos los macrófagos circulantes se agregan y forman estructuras en forma de corona a su alrededor, cambiando hacia una polarización más proinflamatoria, con secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o IL-6 ^(32,41,44). Este proceso cambia el fenotipo de la respuesta inmune hacia un estado proinflamatorio o tipo 1 y estimula la infiltración de otras células de respuesta inmune como linfocitos T “natural killer”, linfocitos T reguladores y macrófagos activados ^(44, 45).

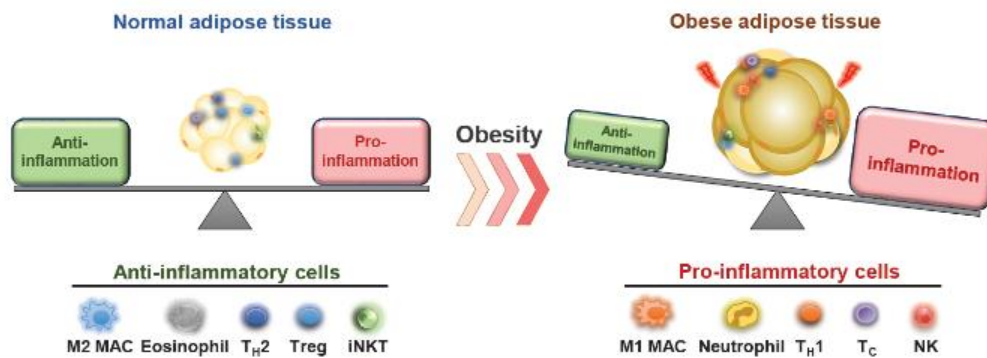


Figura 7. Adaptado de artículo Hwang et al. Presentación gráfica de las citoquinas del tejido adiposo entre un estado del tejido adiposo de adaptación saludable, frente a aquella con mayor estado proinflamatorio con macrófagos en estado M1, mayor contenido de neutrófilos, células Th1, Natural Killer y T citotóxicas ⁽⁴⁴⁾.

El aumento de determinadas citoquinas (IL-6, TNF- α , PAI-1) y de proteínas de fase aguda como proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno se relaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina, tanto local como sistémica, la disfunción endotelial y la arteriosclerosis, así como mayor tasa de eventos cardiovasculares ^(46, 47). Además, los efectos adversos de la inflamación en el metabolismo de los adipocitos pueden acelerar la expansión del tejido adiposo subcutáneo hacia otros tejidos, como el músculo esquelético o el hígado, lo que da como resultado un depósito ectópico de grasa y la aparición de comorbilidades como la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la diabetes mellitus tipo 2 ^(41,45).

Así, por ejemplo, cada incremento en el IMC se asocia con un aumento significativo del riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 (HR 2,16), enfermedad renal crónica (HR 1,59), cardiopatía isquémica (HR 1,39), accidente cerebrovascular (HR 1,39), patología pulmonar (HR 1,20) o cáncer (HR 1,10), entre otras ^(14,22,48,49) (**Figura 8**). De hecho, no hay enfermedad que no sea más frecuente entre las personas con obesidad.

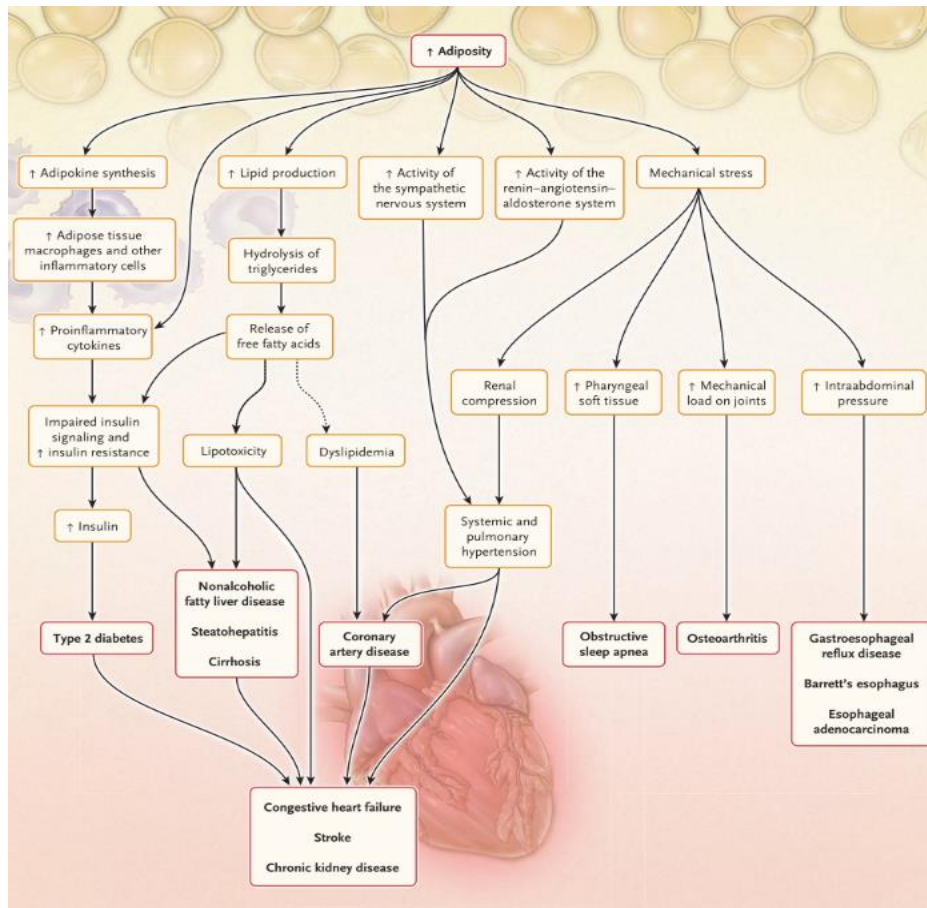


Figura 8. Adaptada de artículo de Heymsfield et al. Resumen de las comorbilidades asociadas al exceso de adiposidad, en la que se observan diferentes mecanismos por los que se afectan diferentes órganos y tejidos ⁽⁴⁵⁾.

6.- OBESIDAD Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

El origen fisiopatológico de las alteraciones hidrocarbonadas en el contexto de la obesidad no está del todo establecido. Un factor que adquiere cada vez mayor importancia es la inactivación del receptor GLUT4 (principal efector para la entrada de glucosa en la célula) ante la extensión del tejido adiposo, lo que disminuye la captación de glucosa tanto a nivel del tejido adiposo como en el tejido musculoesquelético ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Otro potencial mecanismo fisiopatológico es el depósito de tejido adiposo a nivel visceral, adquiriendo gran importancia el depósito a nivel hepático, con una prevalencia mayor del 60% en obesidad grado 1 ó 2 ⁽⁵⁴⁾. El depósito de tejido adiposo ectópico en los lisosomas del hepatocito progresa lentamente hacia un estado lipotóxico que incrementa el estado proinflamatorio, la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular ⁽⁴⁵⁾.

El aumento del IMC y el exceso de grasa abdominal son factores directamente proporcionales al aumento de riesgo de diabetes. De hecho, más del 60% de los pacientes con diabetes presentan obesidad ^(1,36,53,55-58). Un adulto con IMC >30 Kg/m² tiene 7 veces más de riesgo de desarrollar esta enfermedad, especialmente en adultos jóvenes, incluso ante pequeñas ganancias de peso, como demostró el estudio Postdam ⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica caracterizada por una resistencia generalizada a la insulina con hiperglucemia secundaria que conlleva disfunción fisiológica y afectación de múltiples órganos, dando lugar a diferentes comorbilidades como la retinopatía, cardiopatía, nefropatía, polineuropatía, deterioro cognitivo e incluso neumopatía. En la actualidad, 536,6 millones de adultos entre 20 y 79 años padecen diabetes, lo que representa el 10,5% de la población mundial y se estima que provoca 1 fallecimiento cada 5 segundos ⁽⁵⁹⁾. Para su diagnóstico se utilizan los siguientes que se muestran en la **Tabla 1**:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus según consenso de la *American Diabetes Association* ⁽⁶⁰⁾

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DIABETES MELLITUS TIPO 2	
cumpliendo dos de los siguientes o bien determinando 2 veces uno de ellos	
1)	Una medición de glucosa sérica igual o mayor de 126 mg/dl (7,0 mmol/L) tras ayuno de 8h.
2	Una determinación de glucosa sérica a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa anhidrada igual o mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
3	Un valor de HbA1c igual o mayor de 6,5 % (48 mmol/mol).
También puede realizarse, sin necesidad de una segunda confirmación, ante la presencia de síntomas compatibles con hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria y/o pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar mayor o igual a 200 mg/dl (11,1 mmol/L).	

Existe una fase intermedia entre la normoglucemia y la diabetes mellitus tipo 2 conocida como “prediabetes”, y que se define por los criterios que se muestran en la **Tabla 2** ^(60, 61).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de prediabetes según consenso de la *American Diabetes Association* ⁽⁶⁰⁾

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PREDIABETES	
1)	Una determinación de glucosa sérica en ayunas con valores entre 100 y 125mg/dl (5,6-6,9 mmol/L), denominándose Glucemia anómala en ayunas o Impaired Fasting Glucose (IFG)
2	Una determinación de glucosa sérica a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa anhidrada entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L), denominándose Intolerancia oral a la glucosa o Impaired Glucose Tolerance (IGT)
3	Un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 5,7 y 6,4 % (39-47 mmol/mol).

La prediabetes es un concepto de gran importancia, ya que supone el inicio fisiopatológico de la resistencia a la insulina, con la disminución progresiva del volumen de las células β -pancreáticas y el inicio de las comorbilidades asociadas a la diabetes, incluida la enfermedad cardiovascular ⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾. El porcentaje de pacientes con prediabetes depende de qué criterio usemos para definirla. Así, se estima que en 2021 el 10,6% de la población presentaba intolerancia oral a la glucosa y el 6,2% glucemia basal alterada, mientras que, si atendemos a los 3 criterios su diagnóstico podría aumentar hasta un 36-50% en adultos y hasta un 20% en adolescentes ^(59, 65-67).

Pese a su importancia clínica, no todos los pacientes con prediabetes acaban desarrollando diabetes, y el riesgo parece ser variable según el criterio que cumplan. La glucemia anómala en ayunas y la intolerancia oral a la glucosa suponen un riesgo relativo de 4,32 y 3,61 respectivamente, mientras aumenta hasta el 6,90 en caso de cumplir ambas, y se mantiene en un 5,55 para un valor de HbA1c >5,7% ^(65, 68). Aquellos con una HbA1c entre 6,0 y 6,5% tienen hasta 20 veces mayor riesgo respecto a aquellos con HbA1c <5,0% ⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, estos riesgos son modificables con intervención en el estilo de vida y descenso de peso ^(69, 70).

7.- OBESIDAD Y ENFERMEDAD ATEROMATOSA

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de unos 17,5 millones de fallecimientos anuales a nivel mundial y su relación directa con la obesidad está bien documentada (**Figura 9**). Un perímetro de cintura patológico se asocia con un cociente de riesgo o Hazard ratio de 1,52 para muerte cardiovascular. Y por cada 4 puntos de IMC existe un aumento de un 26% de riesgo de enfermedad coronaria ^(71, 72). Esta correlación positiva también se ha encontrado para el riesgo cerebrovascular ⁽⁷³⁾.

En la actualidad, las técnicas de imagen no invasivas han hecho posible el mejor ajuste en el cálculo de riesgo cardiovascular a medio/largo plazo al favorecer la detección de la ateromatosis subclínica ^(74, 75). La ateromatosis es una enfermedad crónica multifactorial que afecta al lecho vascular y promueve la formación de placas de ateroma, asintomática en sus fases iniciales ⁽⁷⁶⁾. Entre estas pruebas adquiere gran importancia la valoración ecográfica de diferentes vasos a nivel carotídeo, ileofemoral o aórtico, con medición del grosor de la íntima media, así como la valoración de existencia de placa ateromatosa y su extensión ^(74, 77, 78).

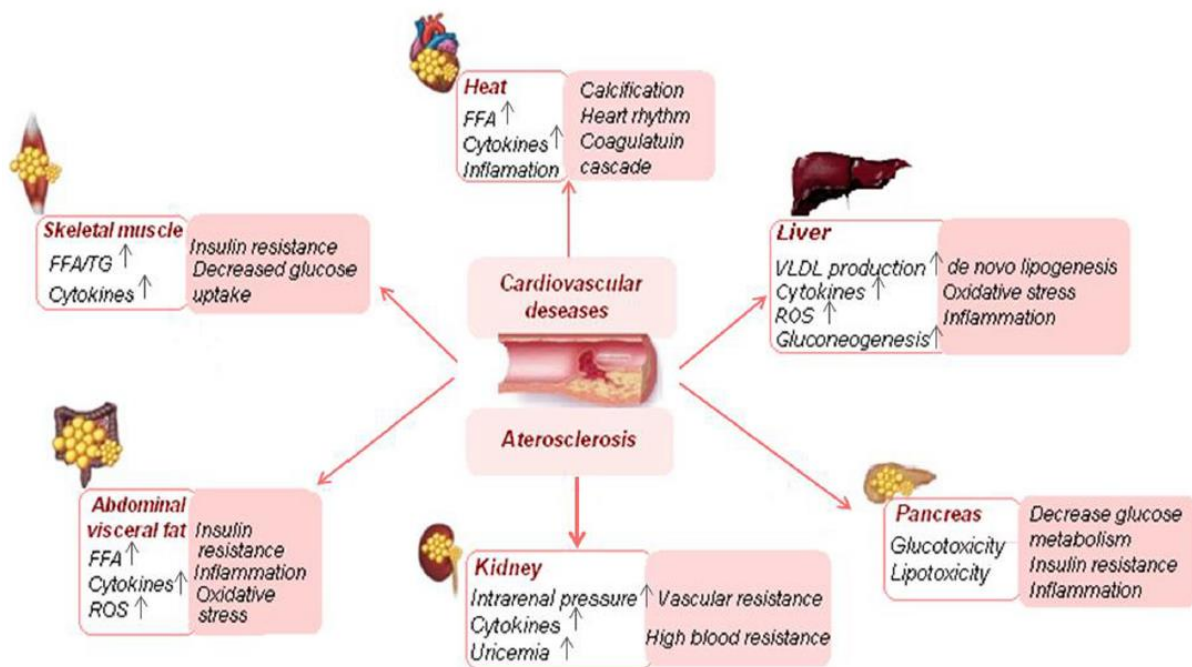


Figura 9. Adaptada del artículo 16. Mecanismos fisiopatológicos secundarios a los depósitos ectópicos en diferentes localizaciones que contribuyen al incremento del riesgo cardiovascular.

Un factor influyente en este efecto proaterogénico de la obesidad es su característica dislipemia, con niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertrigliceridemia. Las HDL son las lipoproteínas encargadas del transporte reverso del colesterol, y se ha calculado que por cada descenso de 5 mg/dl de HDL se produce un incremento de 14% del riesgo cardiovascular ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

El aumento del peso también está asociado al desarrollo del resto de factores de riesgo cardiovascular clásicos que conforman el síndrome metabólico ^(57, 82-87), así como a una mayor adhesividad plaquetaria, el aumento del fibrinógeno y alteraciones en el factor de von Willebrand o PAI-1, incrementando aún más la predisposición a la trombosis en la obesidad ^(38, 46, 52, 86, 88, 89).

8.- FENOTIPOS DE LA OBESIDAD SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

La distinta localización del TAB ha demostrado causar diferencias a nivel clínico (**figura 10**). Como se ha explicado anteriormente, existen dos tipos predominantes de depósito: por una parte, se encuentra el TAB subcutáneo, que se acumula en la zona fémoro-glútea y externo a la musculatura abdominal (obesidad ginecoide), es el más abundante en condiciones fisiológicas y es irrigado por las venas de la circulación sistémica periférica ⁽³⁶⁾. Por otro lado, encontramos en la región mesentérica el TAB visceral, irrigado por la circulación portal (obesidad androide) ⁽⁹⁰⁾. Este último se asocia con mayor número de macrófagos y células del sistema inmune, lo que le confiere mayor capacidad proinflamatoria y mayor correlación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina ^(32,36,41,91-93). Grandes estudios poblacionales con diferenciación de los depósitos de TAB por pruebas de imagen, como el *Framingham Heart Study*, han demostrado la mayor asociación del TAB visceral con la enfermedad cardiovascular, independientemente de la masa grasa corporal total o del depósito subcutáneo ^(36,94,95). Así, la obesidad visceral se asocia con un aumento de riesgo cardiovascular 2,75 veces mayor, así como 2,08 en mortalidad por todas las causas ⁽⁹⁰⁾. De hecho, se estima que por cada incremento de 500 cm³ de TAB visceral, aumenta la probabilidad de un evento cardiovascular en 2,58 veces en mujeres y 1,70 en varones ⁽⁹⁴⁾. Paralelamente, puede distinguirse también el depósito ectópico de grasa a nivel perivascular, epicárdico, del músculo esquelético, renal o pancreático, con efectos predominantemente a nivel local ^(36,45,90).

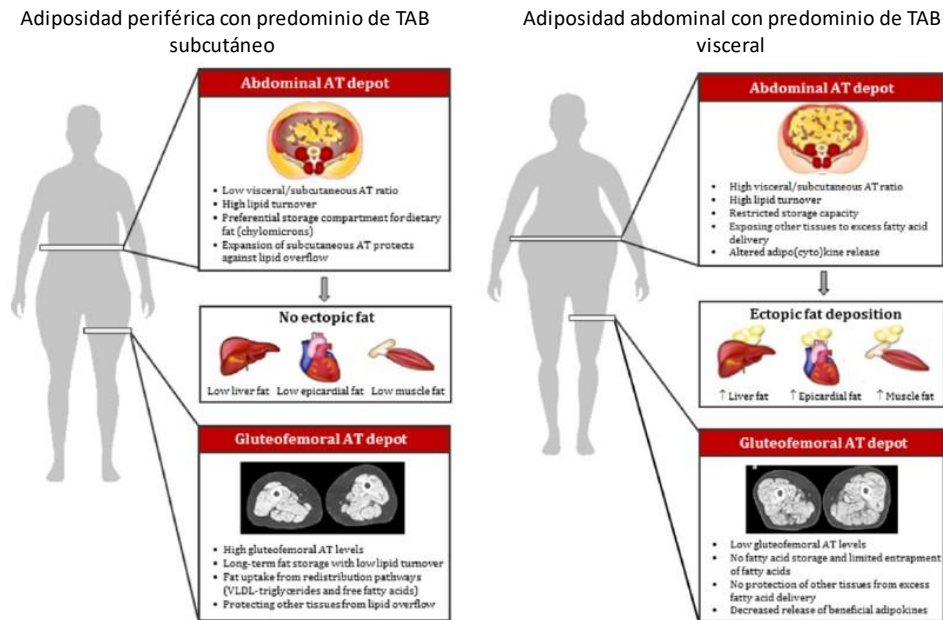


Figura 10. Adaptado de Piché M-E et al. Muestra las diferencias entre ambos fenotipos predominantes y su afectación muscular y visceral ⁽³⁶⁾.

9.- MASA MAGRA Y OBESIDAD SARCOPÉNICA

En el impacto negativo de la obesidad debemos considerar también el impacto adverso del tejido adiposo sobre el músculo esquelético, con el desarrollo de la denominada obesidad sarcopénica, cuya prevalencia se estima entre un 4-12% ⁽⁹⁶⁾. La funcionalidad del músculo esquelético es de gran importancia; además de la locomoción y la termogénesis, es mediador de la homeostasis glucídica, aumenta la tasa metabólica y es el principal catabolizador de los ácidos grasos ⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾. Su importancia explica la asociación entre su pérdida y el aumento de la mortalidad precoz y el descenso de la calidad de vida y de la capacidad de recuperación ante procesos agudos y crónicos ^(86,97,99). Se estima que, entre los individuos con obesidad, aquellos con sarcopenia tienen un riesgo hasta un 24% mayor mortalidad ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾.

Fisiológicamente, con la edad y especialmente a partir de los 60 años, se produce una pérdida progresiva de masa muscular, pero diferentes procesos con elevado catabolismo pueden adelantarlo o incluso acelerarlo ⁽¹⁰⁰⁾. Uno de estos procesos es la obesidad. La infiltración grasa a nivel muscular junto con el sedentarismo se asocia a la disminución de la capacidad funcional y consecuente atrofia ^(96,100). Esta pérdida de masa y capacidad muscular se han relacionado con la resistencia a la insulina, que acelera aún más el proceso, lo que se traduce en una alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en la obesidad

sarcopénica ^(96,104). Paralelamente, tanto la falta de actividad física como la baja funcionalidad muscular se asocian con mayor secreción de citocinas proinflamatorias, lo que conllevaría a su vez mayor tasa de comorbilidades (**figura 11**) ⁽⁹⁶⁾.

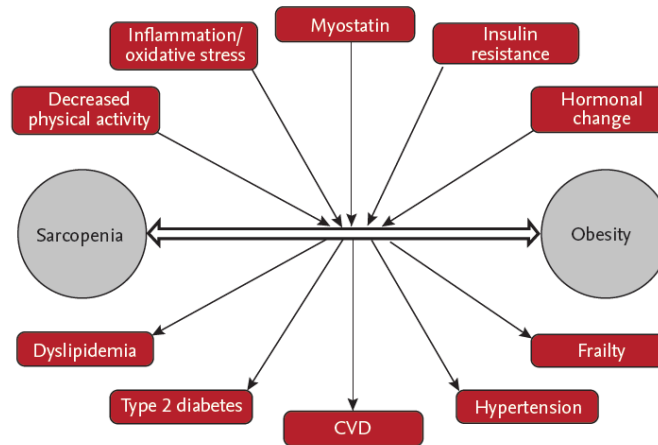


Figura 11. Adaptado de Choi KM. Mecanismos potenciales para la obesidad sarcopénica y sus consecuencias ⁽¹⁰⁰⁾.

10.- ANTROPOMETRÍA “CLÁSICA” EN EL DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD: IMC y CIRCUNFERENCIAS CORPORALES

La antropometría permite evaluar tanto la grasa corporal total (GCT), como su distribución regional a través de parámetros como el peso, la talla, y el perímetro de cintura (PCi), siendo la información más completa cuando su uso es combinado.

Una herramienta complementaria sencilla es el plicómetro, para la medición de los pliegues cutáneos. Entre ellos cabe destacar el pliegue tricípital que se ha correlacionado con la GCT (**figura 12**). Sin embargo, no guarda relación con la distribución regional, por lo que su utilidad es escasa ⁽¹⁴⁾. Además, su medición ante un IMC >35 kg/m² es dificultosa, no permite distinguir entre tejido subcutáneo o músculo, y asume una gran variabilidad intra e interobservador, por lo que no es habitual en la mayoría de las consultas clínicas.



Figura 12.- Medición de pliegue tricípital.

La mayor parte de la evidencia científica sobre la morbi-mortalidad de la obesidad proviene de estudios epidemiológicos poblacionales basados en el IMC o índice de Quetelet ^(1,5,6,8,105). En éste se realiza una proporcionalidad entre el peso (en Kg) y la talla (en metros cuadrados), para poder inferir de forma aproximada la cantidad de masa grasa, asumiendo que, a mayor IMC, mayor cantidad de tejido adiposo. Según la sociedad que consultemos, se aprecian diferentes puntos de corte para su clasificación. Así, la OMS clasifica en sobrepeso (IMC 25-30 Kg/m²), obesidad leve o clase 1 (30-34,9 kg/m²), moderada o clase 2 (35-39,9 kg/m²) y grave, mórbida o clase III (≥ 40 kg/m²) ⁽¹⁰⁶⁾. Para la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), la obesidad se subdividiría en obesidad grado 1 (30,0-34,9 kg/m²), obesidad grado 2 (IMC 35,0-39,9 kg/m²), obesidad grado 3 o mórbida (40,0-49,9 kg/m²) y obesidad grado 4 o extrema (≥ 50 kg/m²) (**tabla 3**) ⁽¹⁰⁷⁾.

Tabla 3. Resumen de los Criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) para clasificar la obesidad en adultos según el IMC ⁽¹⁰⁷⁾.

Categoría	Valor IMC (Kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25,0 - 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	26,9 - 29,9
Obesidad tipo I	30,0 - 34,9
Obesidad tipo II	35,0 - 39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40,0 - 49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	$\geq 50,0$

Por su parte, la medición de las circunferencias corporales pretende evaluar la distribución regional de la grasa corporal. Además, la estimación del perímetro de cuello, de la cadera o del perímetro sagital no solo se correlaciona con la distribución localizada de la grasa, sino también con factores de riesgo cardiovascular relacionados con el incremento de grasa visceral, de forma independiente del IMC. Se recomienda la medición del perímetro de cintura (PCi) por encima de la cresta iliaca, rodeando la cintura en paralelo al suelo con una cinta métrica, sin comprimir la piel, sin ropa, en bipedestación y tras una espiración normal ⁽¹⁰⁷⁾. Los puntos de corte establecidos para el diagnóstico de obesidad abdominal son ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres ⁽¹⁰⁷⁾. Esta medida se ha asociado con mayor correlación con la adiposidad visceral y el síndrome metabólico, y una mayor predicción de riesgo para factores como hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 respecto al IMC ^(14, 91, 108, 71, 52, 109, 110). Se estima que cada aumento de 10 cm en el PCi se asocia a un riesgo 11% mayor de mortalidad por todas las causas ⁽¹¹¹⁾. A pesar de su rentabilidad diagnóstica algunos expertos afirman que su valor añadido disminuye ante un IMC $> 35 \text{ Kg/m}^2$, debido al alto riesgo que éste ya predice ⁽¹⁴⁾.

El índice entre los perímetros de cintura y cadera (a nivel del trocánter mayor) permite diferenciar los fenotipos de obesidad androide y ginecoide, e incluso algún estudio refiere su uso para discriminar entre obesidad metabólicamente sana o enferma ^(36,112,113). Sin embargo, grandes cohortes como la del *The Nurses Health Study* no mostraron grandes aportaciones en mortalidad respecto al IMC, aunque sí en enfermedad coronaria (RR en el mayor punto de hasta 8,7), enfermedad cardiovascular e incluso insuficiencia cardíaca ^(8,114,115). Los puntos de corte según los estudios varían entre 0,74 a 0,97 en mujeres y de 0,85 a 0,96 en varones; la SEEDO, en España, estableció 1,0 en varones y 0,9 en mujeres ^(112,116). Sin embargo, al no ser independiente del grado de obesidad y por presentar mayor variabilidad en la mujer, la índice cintura/cadera ha sido sustituido en la práctica clínica por el PCi.

Por su parte, el perímetro de cuello representa la masa grasa subcutánea del tronco superior y se ha asociado también con el grado de obesidad central o visceral ^(114,117-119). Un punto de corte de 37,5 cm en varones y del 32,7 cm en mujeres ha demostrado una sensibilidad del 68% y especificidad del 83% para la detección de obesidad central ⁽¹¹⁷⁾. Su incremento no solo supone un factor de riesgo para el síndrome de apneas obstructivas del sueño, sino que también se relaciona de forma independiente con la prevalencia e incidencia de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares e insuficiencia cardíaca ^(114,119,120).

11.- TÉCNICAS DE REFERENCIA EN LA MEDICIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

El análisis de la composición corporal se ha incorporado progresivamente en la práctica asistencial para el diagnóstico, evaluación clínica y valoración de la respuesta al tratamiento del paciente con obesidad. Podemos distinguir entre el análisis bicompartimental, que diferencia la grasa corporal total (GCT) y la masa libre de grasa (FFM por sus siglas en inglés *Free Fat Mass*), y el análisis multicompartimental, que permite valorar además los distintos componentes de la FFM, especialmente del Agua Corporal Total.

Se han desarrollado técnicas para medir tanto la GCT, como su distribución. Entre aquellas para su medición, la impedancia bioeléctrica (BIA) se ha convertido en una técnica complementaria a la antropometría en la práctica clínica. Por otra parte, cada vez son más accesibles aquellas técnicas consideradas de referencia como la densitometría de rayos X de doble fotón (DEXA) y la pletismografía por intercambio de aire (BOP-POD), mientras que otras para el análisis de la distribución regional validadas, como las radiológicas (TC y RM) no son de uso habitual, por el momento.

11.1.- La bioimpedancia eléctrica (BIA) es una técnica sencilla y no invasiva, que mide el agua corporal total, estima la FFM e indirectamente la GCT, mediante el uso de ecuaciones predictivas basadas en técnicas de referencia y específicas en pacientes con obesidad. Existen modelos básicos para la medición tanto en decúbito como en posición bípeda, y se han desarrollado modelos complejos multifrecuencia y segmentarios que permiten realizar análisis completos tricompartmentales y por regiones ⁽¹⁴⁾. La BIA se fundamenta en la oposición de los tejidos y líquidos corporales al paso de una corriente eléctrica (el agua corporal transmite la corriente eléctrica mientras que la grasa y el tejido óseo son relativamente no conductores) ⁽¹²¹⁾. Por ello se considera al cuerpo humano como uno o varios cilindros capaces de conducir una corriente eléctrica a mayor o menor velocidad según la composición de los tejidos. Así, la conductividad será proporcional al agua corporal total (TBW), considerando que tejidos como el músculo esquelético dispone de una elevada concentración de agua ⁽¹²¹⁾.

El uso de la BIA puede ser un complemento al IMC para estimar la adiposidad. Los valores de GCT, que en estudios poblacionales con BIA se correlacionan con un IMC >30 kg/m², son >8,3% en varones y >11,8% en mujeres. En la práctica clínica la BIA nos permite también valorar la sarcopenia asociada a la obesidad, particularmente en el seguimiento de pacientes sometidos a distintas terapias de intervención terapéutica ⁽¹²²⁾. Sin embargo, cuando no se

usan ecuaciones específicas para obesidad, la BIA sobreestima la GCT e infraestima la FFM. Además, no existe suficiente validación hasta la fecha para recomendar su uso en pacientes con IMC >35 kg/m² (123). Es importante recordar que la BIA debe realizarse bajo determinadas condiciones, evitando la práctica de ejercicio o la ingesta en las horas previas (121,124).

11.2.- La densitometría de rayos X de doble fotón (DEXA) es una técnica utilizada clásicamente para valorar el contenido mineral óseo, pero que se ha introducido progresivamente como técnica de referencia para evaluar la GCT y la distribución de la grasa regional, al permitir el estudio tanto a nivel de cuerpo entero como de segmentos (**figura 13**) (121,125-127). Realiza un análisis de composición corporal en 3 compartimentos (Masa Grasa, Masa Libre de Grasa y Masa Ósea) y se fundamenta en la atenuación de los haces de rayos X al atravesar los diferentes tejidos del organismo, lo que depende de su composición, densidad y grosor, siendo la mayor densidad a nivel óseo y la menor de en el tejido adiposo (121,125-127). Es una técnica sencilla, rápida, y precisa, que, además, no requiere de mucha colaboración por parte del paciente, y dispone de un coeficiente de variación <1% para medir GCT (128). Recientemente, el desarrollo de software específico para DEXA ha incorporado la posibilidad de realizar un análisis volumétrico de la grasa visceral, lo que es más preciso que medirla en región androide o ginoide.

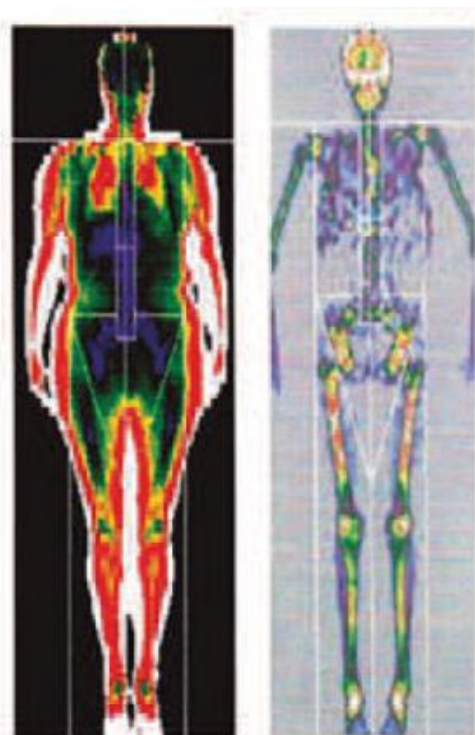


Figura 13. Imagen de análisis de composición corporal por DEXA. Adaptado de Bellido V, et al (125).

11.3.- La Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) son las técnicas de referencia para evaluar la distribución regional de la grasa, especialmente en la obesidad (**figura 14**) ^(121,127,129). Ambas técnicas estiman el área de grasa visceral y subcutánea en cortes simples a nivel de L4-L5, incluso también de la grasa intrahepática a nivel de D12-L1. Los estudios realizados sirven de referencia para el desarrollo de ecuaciones predictivas en valoraciones antropométricas, pero por el coste, complejidad de la técnica y riesgo de radiación, su uso clínico está aún limitado a estudios de investigación.

Otras dos técnicas de referencia destinadas a estudios de pequeñas poblaciones son la densitometría hidrostática, con inmersión completa del sujeto tras una espiración máxima, y la pletismografía por desplazamiento de aire. Ambas calculan la densidad corporal total a partir del volumen corporal basándose en la diferenciación de dos componentes corporales, masa grasa y masa libre de grasa ^(121.125-127).

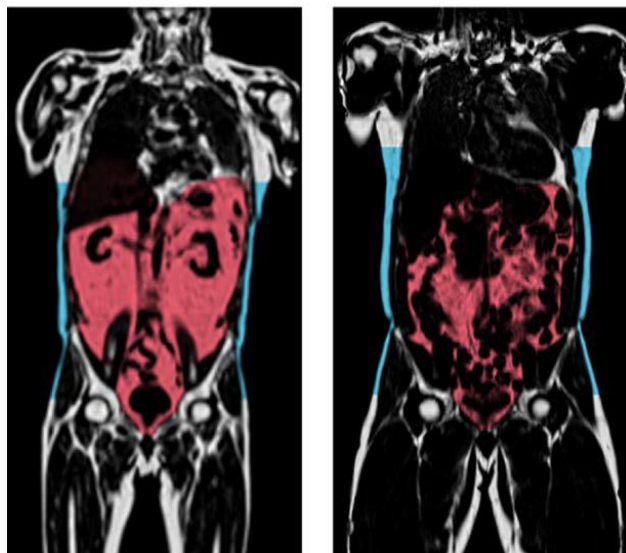


Figura 14. Adaptada de Neeland IJ et al. Imagen de comparativa de análisis de composición corporal por RM en T1. Podemos diferenciar entre grasa visceral (rojo) y grasa subcutánea (azul). Sujeto de la derecha con menor IMC, pero con mayor masa grasa visceral y sujeto de la izquierda con menor grasa visceral a pesar de presentar un IMC en rango de obesidad ⁽¹³⁰⁾.

12.- ESTIMACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE FÓRMULAS MATEMÁTICAS

Ante la dificultad de disponer de mediciones reales del porcentaje de masa grasa del sujeto con obesidad, se han desarrollado y validado diversas fórmulas matemáticas que fácilmente pueden utilizarse en la práctica clínica. El desarrollo de las técnicas de medición de composición corporal nos ha permitido el estudio y ajuste de estas fórmulas para la aproximación, lo más exacta posible, a la diferente distribución de la masa grasa. Así, podemos diferenciar fórmulas para la estimación de grasa corporal total, la grasa abdominal y también la masa muscular.

12.1.- FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA MASA GRASA CORPORAL TOTAL

A las 2 fórmulas que se describen a continuación debe sumarse el IMC.

12.1.1.- Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE)

Se trata de una fórmula matemática desarrollada en población española de Navarra, publicada en el año 2012 por primera vez para estimar la masa grasa total a raíz de estudios con pletismografía ⁽¹³¹⁾. Para su cálculo utiliza el IMC, el sexo y la edad como factores modificables (**tabla 4**). En estudios de corroboración con DEXA y pruebas de imagen se ha objetivado mayor asociación con predicción de la masa grasa respecto al IMC, así como detección de obesidad en individuos con falso negativo por IMC ⁽¹³¹⁻¹³³⁾. También ha demostrado mayor predicción en la presencia de resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión arterial, respecto al IMC ^(131,133).

$$\text{CUN-BAE (Masa Grasa)} = [-44,988 + (0,503 \times \text{edad}) + (10,689 \times \text{sexo}) + (3,172 \times \text{IMC}) - (0,026 \times \text{IMC}^2) + (0,181 \times \text{IMC} \times \text{sexo}) - (0,02 \times \text{IMC} \times \text{edad}) - (0,005 \times \text{IMC}^2 \times \text{sexo}) + (0,00021 \times \text{IMC}^2 \times \text{edad})]$$

Tabla 4. Fórmula utilizada para el cálculo de la ecuación Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator, donde el sexo masculino equivale a 0 y el femenino a 1, y en la que la edad se expresa en años.

12.1.2.- La fórmula de Deurenberg

Fórmula para la estimación del porcentaje de masa grasa propuesta por Deurenberg en 1991, a raíz de cálculos por DEXA (**tabla 5**) ⁽¹³⁴⁾. Corrige el IMC por la edad y el sexo, asumiendo un mayor porcentaje de masa grasa a mayor edad, lo que podría infraestimar la masa grasa en jóvenes ⁽¹³⁵⁾. Tiene una alta correlación con resultados de masa grasa calculada por pletismografía y su aumento se asocia a mayor riesgo cardiovascular y cáncer ^(136, 137).

$$\text{Deurenberg (\% Masa Grasa)} = 1,20 \times \text{IMC} + 0,23 \times \text{edad} - 10,8 \times \text{sexo} - 5,4$$

Tabla 5. Fórmula de Deurenberg, donde el sexo masculino equivale a 1 y el femenino a 0, y la edad se expresa en años.

12.2.- FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA MASA GRASA ABDOMINAL

Más allá de la medición aislada del PCi o del perímetro de cuello, a los que hemos hecho referencia más arriba, podemos describir las siguientes fórmulas que intentan obtener una estimación de la masa grasa corporal total:

12.2.1.- Índice cintura/altura (ICA)

Se trata de una estimación de obesidad central, resultado de la corrección del perímetro de cintura con la talla, basado en la teoría de que aquellos individuos con una menor talla tendrían mayor riesgo cardiovascular respecto a aquellos con igual PCi ⁽¹³⁸⁾. Se calcula realizando el cociente entre el PCi y la talla (ambas en cm). Su punto de corte varía según la bibliografía consultada, en torno a 0,5-0,6. Por cada 0,1 unidades se asume un riesgo cardiovascular un 24% mayor ⁽¹¹¹⁾. Respecto al IMC se asocia con mayor predicción de riesgo cardiovascular, hiperlipemia, hipertensión y de diabetes mellitus tipo 2, aunque se han objetivado resultados similares al PCi ^(51,139-143).

$$ICA = \frac{\text{Perímetro cintura}}{\text{Talla}}$$

Tabla 6.- Cálculo del índice cintura/altura, en el que tanto el perímetro de cintura como la talla se expresan en centímetros.

12.2.2.- Índice de conicidad

Descrito por primera vez en 1991 por Valdez y cols. Basándose en modelo geométrico corporal, asumiendo que aquellos con mayor depósito de grasa en cintura tienen forma de doble cono con base común en lugar de cilíndrica (**figura 15**)⁽¹⁴⁴⁾. El valor del índice oscila entre 1,00 (forma de cilindro) y 1,73 (forma de doble cono). Se ha relacionado con un incremento de riesgo metabólico y cardiovascular⁽¹⁴⁵⁾.

$$IC = \frac{\text{Perímetro cintura (m)}}{0.109 \times \sqrt{\frac{\text{peso (Kg)}}{\text{estatura (m)}}}}$$

Tabla 7.- Cálculo del índice de conicidad, en el que tanto perímetro de cintura como la talla se expresan en metros y el peso en kilogramos.

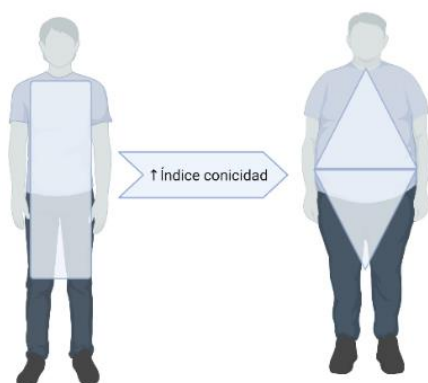


Figura 15 representación gráfica del modelo geométrico del índice de conicidad. Niveles superiores muestran figura de obesidad central en doble cono con base unida.

12.2.3.- La ecuación propuesta por Bonora

Publicada en 1995 para estimar los porcentajes de grasa total, grasa subcutánea y grasa visceral, validada a raíz de estudios de imagen por RM⁽¹⁴⁶⁾. El estudio se basó en realizar unas ecuaciones sencillas pero fiables para estimar el tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo mediante variables que se pudieran cuantificar fácilmente. Sin embargo, solo se demostraron fiables aquellas ecuaciones dirigidas a la estimación del tejido adiposo subcutáneo, siendo la estimación en el tejido adiposo visceral de un valor muy bajo. Concluye que para evaluar el tejido adiposo visceral es necesario una valoración directa mediante RM, TC u otra técnica de imagen.

<p>A) $Bonora \text{ (varón)} = -453.7 + (6.37 \times \text{perímetro de cintura})$</p> <p>B) $Bonora \text{ (mujer)} = -370.5 + (4.04 \times \text{perímetro de cintura}) + (2.62 \times \text{edad})$</p>

Tabla 8.- Ecuación de Bonora diferenciada según el sexo, en la que el perímetro de cintura se expresa en centímetros y la edad en años. A) Fórmula en sexo masculino. B) Fórmula en sexo femenino.

12.2.4.- El índice de adiposidad corporal (Body Adiposity Index, BAI)

Fórmula matemática descrita a partir de resultados de DEXA por Bergman et al. en 2011 para predecir la masa grasa corporal total ⁽¹⁴⁷⁾. Se valora que un incremento de un 10% supone un 17% de incremento de mortalidad por todas las causas ⁽¹¹¹⁾. Los estudios que han comparado el BAI con otros métodos han observado que factores como el sexo, la etnia, la relación cintura-cadera y el grado de obesidad podrían alterar su precisión, en parte por no usar dichos condicionantes (el sexo, la edad o el peso) en su cálculo. De hecho, se ha valorado que este índice infraestima la masa grasa en pacientes con obesidad, especialmente en la obesidad grave ⁽¹⁴⁸⁻¹⁵³⁾.

$\text{Índice de adiposidad (BAI)} = \left[\frac{\text{Circunferencia de cadera}}{\text{altura}^{1.5}} \right] - 1,8$
--

Tabla 9.- Cálculo del índice de adiposidad, en el que la circunferencia de la cadera se expresa en centímetros y la altura en metros.

12.2.5.- El índice de redondez o “Body roundness index” (BRI)

Se trata de un modelo geométrico descrito para cuantificar el grado de circularidad corporal, a raíz del cual se estima el porcentaje de masa grasa, masa magra y cantidad total de tejido adiposo visceral, de una forma comparable a las medidas habituales ⁽¹⁵⁴⁾. En este índice 0 supone un círculo perfecto y 1 una línea recta (**figura 16**). Thomas et al desarrollaron esta fórmula en 2013 a través de estudios en comparación con DEXA y valoraron una mejoría de la capacidad predictiva del porcentaje de masa grasa y TAV respecto al IMC y al PCi ⁽¹⁵⁴⁾. Supone también una buena herramienta para predecir el síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico, mejorando respecto a IMC, aunque similar a PCi ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁸⁾.

$$\text{Índice de redondez (BRI)} = 364.2 - 365.5 \sqrt{1 - \frac{\left(\frac{PC}{2\pi}\right)^2}{(0,5 \times \text{talla})^2}}$$

Tabla 10.- Cálculo del índice de redondez, en el que tanto el perímetro de cintura, como la talla se expresan en metros.

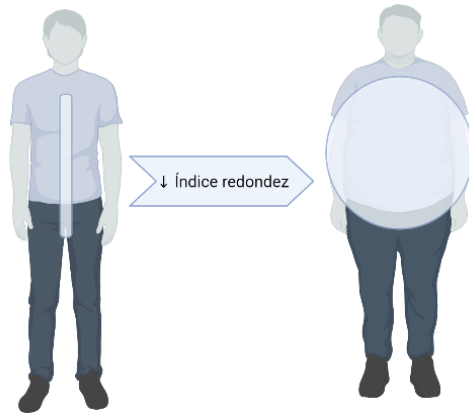


Figura 16.- representación gráfica del modelo geométrico del índice de redondez, en la que menores niveles se asocian a mayor adiposidad.

12.2.6.- El “A Body Shape Index” (ABSI)

Fórmula propuesta por Krakauer et al en 2012 para informar sobre el exceso de riesgo de mortalidad prematura, de forma adicional al IMC y al PCi, y validada tanto en población de norteamericana como europea ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾. Los estudios sugieren su asociación con obesidad central, incluso correlación negativa con la masa libre de grasa y fuerza muscular evaluada por dinamometría, independientemente del IMC ^(162, 163). Un incremento de 1 desviación estándar del ABSI supone un aumento de un 13% de riesgo de hipertensión arterial y un 35% de diabetes mellitus tipo 2 ⁽¹⁶⁴⁾. Además, presenta una relación directamente proporcional con la mortalidad por todas las causas, y en población mayor de 55 años se ha objetivado mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular (en varones) y cáncer (en mujeres) ^(111,1160,161,164).

$$A \text{ Body Shape Index (ABSI)} = \frac{\text{Perímetro cintura}}{\text{IMC}^{\frac{2}{3}} \times \text{talla}^{\frac{1}{2}}}$$

Tabla 11.- Cálculo de ABSI, en el que perímetro de cintura y la talla se expresan en metros.

12.3.- FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA MASA MAGRA

12.3.1. Fórmula de Hume

Entre las pocas fórmulas descritas en la literatura, queremos destacar la fórmula de Hume, publicada en 1996 y calculada a partir de la medición del agua corporal total utilizando el análisis de composición corporal por el espacio de dilución de antipirina. Fue validada posteriormente en estudios con DEXA, mostrando una muy buena correlación con ésta ($r = 0,913$; $p < 0,0001$) ⁽¹⁶⁵⁾.

$$Hume = (0,29569 \times peso) + (0,41813 \times talla) - 43,2933$$

Tabla 12.- Fórmula de Hume para la masa magra en la que la talla se expresa en centímetros y el peso en Kg.

13.- PATRÓN DE DIETA MEDITERRANEA, ACTIVIDAD FÍSICA Y PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD

La sociedad actual experimenta un marcado cambio en su estilo de vida hacia un mayor sedentarismo, una alimentación rica en grasas y snacks, e incluso el incremento de bebidas azucaradas. Todos estos factores se han asociado en estudios poblacionales con el incremento de la tasa de obesidad ^(18-20,166,167,168). De forma similar, existe una clara y evidente relación entre el sedentarismo y el tiempo de uso de pantallas con la obesidad ^(16,20,55,169).

A su vez, también se ha demostrado que dietas ricas en grasas e hipercalóricas aumentan la tendencia hacia procesos proinflamatorios, aumentan el volumen de la grasa visceral, de la resistencia a la insulina y del estrés oxidativo ^(36,41,42,52,170). Esta relación se confirma al objetivar la mejoría en estos efectos al cambiar a dietas ricas en verduras y frutas, así como cantidades moderadas de granos integrales, pescado, aves y nueces, como la dieta DASH (por sus siglas en inglés “dieta de enfoques dietéticos para detener la hipertensión”) o el patrón de dieta mediterránea, que clínicamente ha demostrado descensos en la tensión arterial, perfil lipídico, glucemia basal y de la obesidad abdominal ^(17,20,41,171,65).

La dieta propia de la cuenca mediterránea se caracteriza por un consumo abundante de aceite de oliva virgen extra (AOVE), verduras, frutas, legumbres y frutos secos y consumo moderado de pescados y mariscos, productos lácteos fermentados, aves y vino tinto ^(214,215). Se trata de un patrón alimentario rico en antioxidantes con grasas de mayor calidad, que ha demostrado efectos antiinflamatorios y bajo riesgo de déficit nutricionales en aquellos con alta

adherencia. Además, se relaciona con potenciales beneficios en patologías como las enfermedades neurodegenerativas, diabetes mellitus tipo 2 o determinados tipos de cáncer (172-174).

Una forma de evaluar el grado de cumplimiento de la dieta mediterránea es el cuestionario validado “*Mediterranean Diet Adherence Screener*” (MEDAS), que evalúa la adherencia mediante autorrespuestas de frecuencia de consumo de aceite de oliva, vino, fruta, verduras, pescado, legumbres, sofrito y nueces. La puntuación final, entre 0 y 14, se clasifica en alta (≥ 11 puntos), moderada (7–10 puntos), y baja adherencia (≤ 6 puntos) (**tabla 13**). En el estudio PREDIMED, Estruch y colaboradores demostraron el descenso en el riesgo cardiovascular tras la suplementación alimentaria con aceite de oliva virgen extra o nueces, respecto a aquellos a quienes se les había indicado únicamente una dieta baja en grasas. Además, para el control de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad el patrón de dieta mediterránea ha demostrado ser una herramienta útil, con mejor menor reganancia del peso perdido respecto a otras (175-177).

La actividad física da salida a los depósitos de grasa ectópicos, lo que facilita la recuperación de la funcionalidad muscular y conlleva una menor resistencia a la insulina y mayor captación de glucosa (178). Además, la actividad física mejora la distribución y pérdida de grasa corporal, fortalece la masa magra y, además, contribuye en una mayor pérdida de peso (179). Pero el ejercicio también ha demostrado efectos a nivel sistémico a través de la secreción de ciertas citoquinas antiinflamatorias y mioquinas, que podrían explicar la disminución del síndrome metabólico (180,181). Además, se ha relacionado directamente con los niveles de colesterol HDL, lo que podría ayudar a antagonizar la enfermedad ateromatosa (178). Todo ello se traduce en un descenso del riesgo cardiovascular, así como disminución de sus factores de riesgo con mejoría del control glucémico en pacientes con diabetes (182). De forma similar al cuestionario de la adherencia a dieta mediterránea, la actividad física puede evaluarse mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ, *International Physical Activity Questionnaire*) (**tabla 14**).

Diversos estudios han demostrado los beneficios de ambas medidas (fomentar la adherencia al patrón de dieta mediterránea y la actividad física) por separado, pero también que lo más efectivo es la combinación de ambas, por lo que tanto en la prevención, como en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, se recomiendan prioritariamente el control de la dieta y realizar ejercicio físico de forma regular (14,96,175,183).

Tabla 13.- Encuesta MEDAS de valoración de adherencia a dieta mediterránea utilizado en estudio ILERVAS.

ANEXO 5. ENCUESTA VALIDADA dieta (MEDAS)

PAFES (PLAN DE ACTIVIDAD FÍSICA DEPORTE Y SALUD) TEST*: SIGO LA DIETA Mediterránea?

1. ¿Utiliza aceite de oliva como grasa principal para cocinar y aliñar?

sí no

2. ¿Qué cantidad de aceite de oliva consume en total en un día? (piense en el que utiliza para aliñar y/o cocinar, así como el consumido fuera de casa)

cucharadas soperas (al día)

3. ¿Cuántas raciones (o platos) de verdura y/o hortalizas come al día? (si toma verdura y/o hortalizas como guarnición de un plato calcule como media ración)

raciones crudas (al día) **raciones cocinadas** (al día)

4. ¿Cuántas piezas de fruta toma al día? (cuente también las que tome como zumo de fruta)

piezas de fruta (al día)

5. ¿Cuántas raciones de carne roja, hamburguesas, salchichas o embutidos come al día? (una ración es de 100 a 150 gramos de carne)

raciones (al día)

6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata come al día? (una ración equivale a la cantidad que se suele poner en una rebanada de pan)

raciones (al día)

7. ¿Cuántas bebidas refrescantes o azucaradas (cola, tónica, bitter) toma al día?

bebidas (al día)

8. Si bebe vino, ¿qué cantidad toma en una semana?

vasos o copas (a la semana)

Tabla 13 cont.- Encuesta MEDAS de valoración de adherencia a dieta mediterránea utilizado en estudio ILERVAS.

9. ¿Cuántas raciones de legumbres (lentejas, garbanzos, judías) toma a la semana?
(una ración equivale a un plato o 150 gramos de legumbre cocida)

raciones o platos (a la semana)

10. ¿Cuántas raciones o platos de pescado o marisco toman a la semana? (una ración equivale a 100-150 gramos de pescado o 4 o 5 piezas de marisco o bien 200 gramos de marisco)

raciones o platos (a la semana)

11. ¿Cuántas veces por semana come productos de bollería no hechos en casa como, por ejemplo: galletas, donuts, flan, dulces o pasteles?

veces (a la semana)

12. ¿Cuántas veces por semana come frutos secos? (una ración equivale a un puñado de frutos secos)

veces (a la semana)

13. ¿Acostumbra a comer más carne de pollo, pavo o conejo que carne de ternera, cerdo, hamburguesa o salchichas?

sí no

14. ¿Cuántas veces por semana utiliza un sofrito hecho en casa con salsa de tomate, ajo, cebolla o porro cocinado a fuego lento y con aceite de oliva para acompañar platos como la verdura cocida, la pasta, el arroz o otros platos?

veces (a la semana)

Referencias:

Adaptado del estudio PREDIMED: Estruch, R. et al. *Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.

<http://pafes.cat/pafes-interactiu/test-dieta/>

Tabla 14.- Encuesta IPAQ de valoración de actividad física utilizado en estudio ILERVAS

ANEXO 4. ENCUESTA VALIDADA ejercicio físico (IPAQ)

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ) CORTO Y AUTOADMINISTRADO.

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa ➡ **Pase a la pregunta 3**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada ➡ **Pase a la pregunta 5**

Tabla 14 cont.- Encuesta IPAQ de valoración de actividad física utilizado en estudio ILERVAS

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ **días por semana**

No caminó



Pase a la pregunta 7

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un día en la semana?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Referencias:

www.ipaq.ki.se

Booth, M.L (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 71(2):s114-20

14.- LOS PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN AVANZADA

La glicación es uno de los mecanismos involucrados en el envejecimiento y consiste en la reacción no enzimática sobre proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Se produce de forma endógena principalmente, aunque también existe un aporte exógeno ⁽¹⁸⁴⁾. Es sabido que ocurre a menores tasas en los jóvenes, aunque factores como el tabaco, la hiperglucemia, el estrés oxidativo y la inflamación pueden acelerarla ^(184,185).

Los productos finales de esta glicosilación avanzada (AGEs, según las siglas en inglés de *Advanced Glycation End products*) se han señalado como uno de los mecanismos que contribuyen al daño tisular en la diabetes mellitus ^(184,186,187). Su aumento se ha correlacionado también con una mayor formación de placas de ateroma y mayor riesgo cardiovascular ^(188,189). Estudios poblacionales como el *Life Lines Cohort Study* han demostrado su aumento relacionado de forma independiente no solo con la edad y la cifra de hemoglobina glucosilada (HbA1c), sino también con el IMC ⁽¹⁹⁰⁾. Otros han demostrado su incremento ante la obesidad visceral y con la presencia de síndrome metabólico ^(191,192).

Los AGEs pueden acumularse en casi todos los tejidos corporales, entre los que se incluyen los ojos, los riñones, el endotelio, el pulmón o la piel ⁽¹⁸⁵⁾. La medición de los AGEs por autofluorescencia cutánea en el antebrazo dominante ha demostrado una alta correlación con su concentración medida en biopsias cutáneas, lo que la convierte en una herramienta accesible y fácil de llevar a cabo (**figura 17**).



Figura 17. Medición de autofluorescencia cutánea con un dispositivo AGEReader™ (DiagnOptics Technologies, Groningen, The Netherlands).

15.- EL PROYECTO ILERVAS (BUS DE LA SALUD)

El proyecto ILERVAS (ClinTrials.gov: NCT03228459) es un estudio prospectivo de intervención y aleatorizado que nació en la provincia de Lleida con el objetivo principal de conocer la prevalencia de enfermedad ateromatosa subclínica y de enfermedad renal oculta en una población con un riesgo cardiovascular bajo a moderado, además de analizar el impacto de las intervenciones sobre ellos a 10 años y de disponer de una base de datos, clínicos y bioquímicos, y un biobanco ^(76,193). El proyecto se inició en enero de 2015 con la colaboración de 21 centros de Atención Primaria de la provincia de Lleida, 3 grupos de investigación del Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), 4 Servicios del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida (Nefrología, Neurología, Neumología, Endocrinología y Nutrición) y el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Santa María.

En el proyecto ILERVAS se incluyen pacientes con edad comprendida entre 45 y 70 años con al menos 1 factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo y/o un familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura). A su vez, se excluyen aquellos con cualquier tipo de diabetes ya conocida, enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina, ictus, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca o historia de cirugía vascular), institucionalizados, con enfermedad renal crónica, neoplasia activa, expectativa de vida menor de 18 meses o mujeres embarazadas. Los pacientes con limitación funcional o aquellos con deterioro cognitivo no fueron excluidos salvo en el caso de que impidieran a los participantes llegar al lugar donde se realizaron las medidas antropométricas o responder adecuadamente a los cuestionarios.

Los participantes han sido evaluados en una unidad móvil llamada “Bus de la Salud” (**figura 18**), especialmente acondicionado para la realización de las siguientes pruebas:

- Ecografía arterial carotídea, femoral, transcraneal y abdominal.
- Índice tobillo-brazo
- Espirometría
- Productos finales de glicación avanzada (AGEs)
- Cuestionarios autorreportados relacionadas con el ejercicio físico [Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), adherencia a la dieta mediterránea, riesgo de apneas del sueño (Cuestionario de Berlín) e hipersomnia diurna (Cuestionario de somnolencia de Epworth)].
- Variables antropométricas entre las que encontramos peso, talla, PCi y cuello, realizados en ropa ligera y sin zapatos.

- Presión arterial y la presión del pulso (mmHg).
- Las variables sociodemográficas (edad, sexo y raza)
- Determinaciones bioquímicas como la hemoglobina glicosilada
- Muestras de sangre periférica y orina que se conservan en el Biobanco para el estudio de futuros biomarcadores.
- Historial médico de comorbilidades y tratamientos médicos a partir del historial médico electrónico de la Estación Clínica de Atención Primaria (e-CAP).



Figura 18.- Proyecto ILERVAS: “El bus de la salut”

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial asociada a una acumulación anormal de tejido adiposo disfuncionante. Para su diagnóstico se establece un porcentaje de masa corporal grasa superior al 25% en los hombres y superior al 33% en las mujeres ⁽³⁾. Sin embargo, la medición en la práctica clínica del porcentaje de grasa corporal mediante técnicas precisas, como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) o la pletismografía por desplazamiento de aire, es escasa debido a su alto coste y complejidad.

Como consecuencia, se ha propuesto la aproximación mediante mediciones indirectas como el índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, el IMC no permite diferenciar la distribución de la grasa corporal, y situaciones como una baja estatura, sujetos atléticos, retención hidrosalina o gestación le hacen perder precisión. Por estas razones se ha propuesto la combinación de distintas medidas antropométricas en fórmulas matemáticas con el objetivo de estimar de una manera rápida y sencilla el porcentaje de masa grasa total, de masa grasa abdominal e incluso de masa muscular.

A lo largo de esta tesis hemos procedido a estudiar la utilidad de estas fórmulas para predecir la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, los productos finales de la gliclación avanzada y la enfermedad cardiovascular. De forma similar, hemos abordado el impacto del cumplimiento de la dieta mediterránea y la actividad física en la cantidad de grasa corporal estimado mediante las mismas fórmulas.

La población estudiada en los cuatro trabajos que dan forma a esta tesis ha sido la correspondiente al proyecto ILERVAS, una cohorte bien definida y profundamente estudiada de sujetos con un riesgo cardiovascular leve a moderado.

OBJETIVOS

Objetivo general

Profundizar en la utilidad de las fórmulas matemáticas que estiman la grasa corporal total, la grasa abdominal y la masa muscular en el diagnóstico de patología asociada a la obesidad en la población del proyecto ILERVAS.

Objetivos específicos

- 1.- Estudiar la eficacia de las fórmulas matemáticas que estiman la composición corporal en el diagnóstico de prediabetes.
- 2.- Analizar la capacidad de las fórmulas matemáticas que estiman la composición corporal para identificar a los sujetos con mayor grado de enfermedad ateromatosa.
- 3.- Evaluar la asociación entre la grasa corporal (total y abdominal) y la masa magra estimadas con el depósito de productos de glicación avanzada a nivel subcutáneo.
- 4.- Estudiar el papel que la adherencia a la dieta mediterránea y la actividad física ejercen sobre la composición corporal.

RESULTADOS

ESTUDIO 1

Identificación de prediabetes con los índices de adiposidad

La prediabetes es un estado metabólico asociado a un 40-50% de riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, en el cual pueden ya desarrollarse comorbilidades como la microangiopatía o la enfermedad cardiovascular, lo que hace importante su diagnóstico. El riesgo de desarrollar prediabetes está estrechamente relacionado con el exceso de peso y la distribución del tejido adiposo, por lo que el objetivo de este estudio fue valorar el rendimiento diagnóstico de las diferentes fórmulas de adiposidad para su detección.

Se realizó un estudio transversal con 8.188 pacientes del proyecto ILERVAS (clinicaltrials.gov: NCT03228459) de mediana edad con bajo a moderado riesgo cardiovascular, excluyendo aquellos con criterios diagnósticos de diabetes. El criterio diagnóstico de prediabetes fue una medición de HbA1c entre 5,7 y 6,4%.

La prevalencia de prediabetes en nuestra población fue del 33,4%. Como se puede observar en la **tabla 15**, la población con el diagnóstico de prediabetes fue principalmente del sexo femenino, de mayor edad y con mayor prevalencia de hipertensión arterial, dislipemia y obesidad.

Tabla 15. Principales datos clínicos y metabólicos en la población de estudio según la presencia de prediabetes

	Control (n=5,457)	Prediabetes (n=2,731)	p
Mujer, n (%)	2,616 (47.9)	1,551 (56.8)	<0.001
Edad (años)	56 [52-62]	59 [54-64]	<0.001
Raza caucásica n (%)	5440 (99.7)	2712 (99.3)	0.013
HbA1c (%)	5.4 [5.2-5.5]	5.8 [5.7-6.0]	<0.001
Obesidad, n (%)	1,580 (29.0)	1,094 (40.1)	<0.001
Hipertensión arterial, n (%)	2,015 (36.9)	1,290 (47.2)	<0.001
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	129 [119-141]	132 [121-143]	<0.001
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	81 [75-88]	82 [75-88]	0.184
Fármacos antihipertensivos, n (%)	1,569 (28.8)	1,103 (40.4)	<0.001
Dislipemia, n (%)	2,798 (51.3)	1,622 (59.4)	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	202 [179-229]	206 [183-232]	<0.001
Fármacos hipolipemiantes, n (%)	831 (15.2)	646 (23.7)	<0.001
Fármacos antitrombóticos, n (%)	141 (2.6)	106 (3.9)	0.001

Hábito tabáquico incluye fumadores actuales y exfumadores. Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje). Obesidad definida como IMC ≥ 30 Kg/m². Fármacos antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, antagonista de receptores de angiotensina II, betabloqueantes, calcioantagonistas y otros. Hipolipemiantes incluyen estatinas, fibratos, ezetimibe y ácidos grasos omega 3. Los fármacos antitrombóticos incluyen anticoagulantes y antiagregantes

Todos los índices de composición corporal evaluados mostraron una correlación positiva con el riesgo de prediabetes, excepto el ABSI (**tabla 16**). El IMC fue el que presentó mejores resultados, con mayor detección de casos, con un punto de corte en varones de 28,2 Kg/m² y de 28,6 kg/m² en mujeres. No obstante, ninguna medida mostró niveles aceptables como prueba diagnóstica al evaluar las diferentes áreas bajo la curva ROC (**tabla 17**).

En conclusión, los diferentes índices de adiposidad se asociaron de forma similar a la presencia de prediabetes, siendo todos ellos mayores en los pacientes con prediabetes en comparación con los sujetos con un metabolismo hidrocarbonado normal. Sin embargo, de forma aislada, ninguno de ellos parece ser de utilidad para la toma de decisiones en la práctica clínica.

Tabla 16. Correlaciones bivariadas de hemoglobina glucosilada con índices antropométricos en los participantes con prediabetes según distribución por sexo.

	Sexo masculino		Sexo femenino	
	r	p	r	p
IMC (Kg/m²)	0.152	<0.001	0.156	<0.001
CUN-BAE (%)	0.161	<0.001	0.161	<0.001
Deurenberg (%)	0.171	<0.001	0.164	<0.001
Perímetro de cintura (cm)	0.138	<0.001	0.147	<0.001
Índice de conicidad	0.095	0.001	0.083	0.001
Ratio cintura/altura	0.149	<0.001	0.156	<0.001
Bonora (cm²)	0.136	<0.001	0.158	<0.001
ABSI	0.018	0.542	0.007	0.777
Índice de redondez	0.149	<0.001	0.156	<0.001
Perímetro del cuello (cm)	0.178	<0.001	0.182	<0.001

Tabla 17. Curvas ROC y punto de corte adecuado de los índices antropométricos para predecir la prediabetes según la distribución por sexo.

Sexo masculino	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	AUROC	95% CI	p
IMC (Kg/m ²)	28.2	0.68	0.51	0.62	0.60 - 0.64	<0.001
CUN-BAE (%)	29.9	0.66	0.53	0.63	0.61 - 0.65	<0.001
Deurenberg (%)	31.5	0.59	0.60	0.63	0.61 - 0.65	<0.001
Perímetro de cintura (cm)	100	0.65	0.53	0.62	0.60 - 0.64	<0.001
Índice de conicidad	1.33	0.62	0.49	0.58	0.56 - 0.60	<0.001
Ratio cintura/altura	0.59	0.65	0.54	0.63	0.61 - 0.65	<0.001
Bonora (cm ²)	186.5	0.65	0.53	0.62	0.60 - 0.64	<0.001
ABSI	5.29	0.62	0.57	0.63	0.61 - 0.65	<0.001
Índice de redondez	0.08	0.50	0.54	0.51	0.49 - 0.53	0.228
Perímetro del cuello (cm)	40.8	0.63	0.55	0.61	0.59 - 0.63	<0.001
Sexo femenino						
IMC (Kg/m ²)	28.6	0.58	0.60	0.62	0.60 - 0.64	<0.001
CUN-BAE (%)	43.5	0.51	0.67	0.63	0.61 - 0.64	<0.001
Deurenberg (%)	40.8	0.71	0.47	0.63	0.61 - 0.65	<0.001
Perímetro de cintura (cm)	101.5	0.51	0.64	0.60	0.59 - 0.62	<0.001
Índice de conicidad	1.35	0.59	0.48	0.55	0.53 - 0.57	<0.001
Ratio cintura/altura	0.62	0.62	0.54	0.62	0.60 - 0.63	<0.001
Bonora (cm ²)	179.0	0.67	0.51	0.62	0.60 - 0.63	<0.001
ABSI	6.10	0.59	0.57	0.62	0.60 - 0.63	<0.001
Índice de redondez	0.08	0.58	0.39	0.49	0.47 - 0.51	0.179
Perímetro del cuello (cm)	35.3	0.55	0.63	0.62	0.60 - 0.64	<0.001

REPERCUSIONES DEL ESTUDIO:

A) Publicado en marzo del año 2021 en la revista Nutrients:

Sánchez M, Sánchez E, Bermúdez-López M, Torres G, Farràs-Sallés C, Pamplona R, Castro-Boqué E, Valdivielso JM, Purroy F, Martínez-Alonso M, Godoy P, Mauricio D, Fernández E, Hernández M, Rius F, Lecube A, On Behalf Of The Ilervas Project Collaborators. Clinical Usefulness of Anthropometric Indices to Predict the Presence of Prediabetes. Data from the ILERVAS Cohort. *Nutrients*. 2021;13 (3):1002.

DOI: 10.3390/nu13031002.

PMID: 33808883.

PMCID: PMC8003825.

Factor de impacto (JCR 2020): 5,719

Cuartil: Q1

B) Presentado en reuniones científicas:

Sánchez M, Sánchez E, Bermúdez M, Barbé F, Hernández M, Rius F, Farràs C, Pamplona C, Purroy F, Lecube A. Predicción de prediabetes usando índices antropométricos en la cohorte ILERVAS. 61 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Celebrado en los días 14 a 17 de octubre de 2020 en Sevilla en formato virtual.

C) Este estudio ha sido galardonado con:

2º premio al mejor póster en la sección de Diabetes Mellitus en el 61 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Article

Clinical Usefulness of Anthropometric Indices to Predict the Presence of Prediabetes. Data from the ILERVAS Cohort

Marta Sánchez ^{1,†}, Enric Sánchez ^{1,†}, Marcelino Bermúdez-López ², Gerard Torres ^{3,4}, Cristina Farràs-Sallés ^{5,6}, Reinald Pamplona ⁷, Eva Castro-Boqué ², José Manuel Valdivielso ², Francisco Purroy ⁸, Montserrat Martínez-Alonso ⁹, Pere Godoy ⁵, Didac Mauricio ^{10,11}, Elvira Fernández ², Marta Hernández ¹, Ferran Rius ¹, Albert Lecube ^{1,†} and On Behalf of the ILERVAS Project Collaborators †

Citation: Sánchez, M.; Sánchez, E.; Bermúdez-López, M.; Torres, G.; Farràs-Sallés, C.; Pamplona, R.; Castro-Boqué, E.; Valdivielso, J.M.; Purroy, F.; Martínez-Alonso, M.; et al. Clinical Usefulness of Anthropometric Indices to Predict the Presence of Prediabetes. Data from the ILERVAS Cohort. *Nutrients* 2021, 13, 1002. <https://doi.org/10.3390/nu13031002>

Academic Editor: Dáiva E. Nilsen

Received: 31 January 2021

Accepted: 16 March 2021

Published: 19 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

¹ Endocrinology and Nutrition Department, University Hospital Arnau de Vilanova, Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) Research Group, IRBLleida, University of Lleida, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain; ma.san.pe.88@gmail.com (M.S.); esanchez@irbllleida.cat (E.S.); martafernandezg@gmail.com (M.H.); friusriu@gmail.com (F.R.)

² Vascular and Renal Translational Research Group, IRBLleida, RedinRen-ISCIII, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; mbermudez@irbllleida.cat (M.B.-L.); ecastro@irbllleida.cat (E.C.-B.); valdivielso@irbllleida.cat (J.M.V.); efemandez@irbllleida.cat (E.F.)

³ Respiratory Department, University Hospital Arnau de Vilanova-Santa Maria, Translational Research in Respiratory Medicine, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; gtorres@gss.scs.es

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain

⁵ Applied Epidemiology Research Group, IRBLleida, 25007 Lleida, Spain; cfarras.lleida.ics@gencat.cat (C.F.-S.); pere.godoy@gencat.cat (P.G.)

⁶ Institut Català de la Salut, Unitat de Suport a la Recerca Lleida, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), 25007 Lleida, Spain

⁷ Experimental Medicine Department, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; reinald.pamplona@mex.udl.cat

⁸ Stroke Unit, University Hospital Arnau de Vilanova, Clinical Neurosciences Group, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; fpurroygarcia@gmail.com

⁹ Systems Biology and Statistical Methods for Biomedical Research Group, Biostatistics Unit, IRBLleida, Universitat de Lleida, 25198 Lleida, Spain; mmartinez@irbllleida.cat

¹⁰ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Sant Creu i Sant Pau, Sant Quintí, 08041 Barcelona, Spain; didacmauricio@gmail.com

¹¹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: alecube@gmail.com; Tel.: +34-973-70-51-83; Fax: +34-973-70-51-89

† Marta Sánchez and Enric Sánchez contributed equally to this work.

‡ The Collaborators of the ILERVAS Project are listed in the Acknowledgments.

Abstract: Prediabetes is closely related to excess body weight and adipose distribution. For this reason, we aimed to assess and compare the diagnostic usefulness of ten anthropometric adiposity indices to predict prediabetes. Cross-sectional study with 8188 overweight subjects free of type 2 diabetes from the ILERVAS project (clinicaltrials.gov: NCT03228459). Prediabetes was diagnosed by levels of glycated hemoglobin (HbA1c). Total body adiposity indices [BMI, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) and Deurenberg's formula] and abdominal adiposity (waist and neck circumferences, conicity index, waist to height ratio, Bonora's equation, A body shape index, and body roundness index) were calculated. The area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve, the best cutoff and the prevalence of prediabetes around this value were calculated for every anthropometric index. All anthropometric indices other than the A body adiposity were higher in men and women with prediabetes compared with controls ($p < 0.001$ for all). In addition, a slightly positive correlation was found between indices and HbA1c in both sexes ($r \leq 0.182$ and $p \leq 0.026$ for all). None of the measures achieved acceptable levels of discrimination in ROC analysis (area under the ROC ≤ 0.63 for all). Assessing BMI, the prevalence of prediabetes among men increased from 20.4% to 36.2% around the cutoff of 28.2 kg/m², with

similar data among women (from 29.3 to 44.6% with a cutoff of 28.6 kg/m³). No lonely obesity index appears to be the perfect biomarker to use in clinical practice to detect individuals with prediabetes.

Keywords: adiposity; body composition; prediabetes; glycated hemoglobin; obesity

1. Introduction

The occurrence of prediabetes has expanded progressively in recent decades, reaching the 374 million people affected in 2017 according to the International Diabetes Federation [1]. It is clear that subjects with this metabolic condition are estimated to have a 40% to 50% risk of developing type 2 diabetes [2]. In addition, prediabetes is also associated with an accumulation of metabolic abnormalities, an increased risk of microangiopathy and cardiovascular disease, dementia, cancer, and lung dysfunction that occur before fasting plasma glucose reaches the threshold diagnosis of type 2 diabetes mellitus [3–6]. Therefore, So, this long asymptomatic stage needs more attention, and the detection of prediabetes in patients with a high metabolic risk should be considered [7]. One way to test this screening may be by assessing body composition.

Prediabetes is closely related to excess body weight and adipose distribution in several cross-sectional and longitudinal studies [8–13]. The China National Diabetes and Metabolic Disorder Study, which recruited 10,098 men and 17,545 women, observed how body mass index (BMI) and waist circumference (WC) were clearly associated with the prevalence of prediabetes [11]. Similarly, a strong association between WC and prediabetes was also detected in 2022 Spanish subjects [14]. However, BMI and WC categories are far from perfect for providing an accurate assessment of the amount and distribution of [15,16]. Because reference techniques for directly measuring total adipose tissue and abdominal adiposity are complex, costly and time-consuming, their widespread use in clinical practice is limited [17]. Therefore, to replace dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) and magnetic resonance imaging, more than a few mathematical indices that combine anthropometric data have been proposed to assess total body fat and abdominal adiposity [18–24]. Data on the predictive capacity of prediabetes of some of these indices are scarce or absent.

On this basis, the main objective of this study was to determine and compare the diagnostic performance of adiposity estimated by different indices in the prediabetes stage in a large cohort of middle-aged overweight participants with low to moderate cardiovascular risk. For this purpose, we calculated ten anthropometric indices (three related with total adiposity and seven of central adiposity). The study was done stratified by sex, as its disproportion in body fatness and adiposity distribution has been well documented [25].

2. Materials and Methods

2.1. Design of the Study and Description of the Study Population

The ILERVAS project (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459) comprises a complete cohort of 8330 participants enrolled between January 2015 and December 2018 from 32 primary health care centers from the Catalan Health Institute in the province of Lleida, Spain [26,27]. The ILERVAS project is a prospective study dealing with the benefits of the early diagnosis of subclinical atheromatous disease and undiagnosed kidney disease in a population with low to moderate cardiovascular risk. Inclusion criteria for eligible patients were between 45 and 70 years of, with no previous cardiovascular disease, with at least one cardiovascular risk factor [dyslipidemia, hypertension, obesity, smoking habit or a first-degree relative with premature (<55 years old in men, <65 in women) cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke and peripheral arterial disease)].

The exclusion criteria were any type of diabetes, kidney disease, active neoplasia, life expectancy of less than eighteen months and/or pregnancy.

2.2. Prediabetes Screening

According to *American Diabetes Association guidelines*, normal glucose metabolism was well-defined as HbA1c < 39 mmol/mol (<5.7%), and prediabetes as HbA1c between 39 and 47 mmol/mol (5.7 to 6.4%) [7]. The evaluation of HbA1c was done in capillary blood using a point-of-care device (Cobas B 101®, Roche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallès, Spain), based on a latex agglutination inhibition immunoassay method that meets the generally recognized performance criteria for HbA1c [28]. One hundred and forty-two individuals with type 2 diabetes previously undiagnosed (HbA1c ≥ 48.0 mmol/mol (≥6.5%)) were excluded from the research that was finally performed in 8188 subjects.

2.3. Anthropometry and Calculation of Indices

Weight and height were determined in light clothing and without shoes using standard tools, to the closest 0.5 kg and 1.0 cm, respectively. BMI was defined as body weight (kg) divided by the square of the body height (m), and obesity was defined as a BMI ≥ 30 kg/m² [29]. A non-elastic tape with an accuracy of 0.1 cm was used to assess the circumferences of the waist and neck. WC was evaluated with the subject in a standing position, in the horizontal plane between the iliac crest and the lowest rib [30]. Neck circumference was assessed in the midway of the neck in a plane as horizontal as possible, with subjects standing upright. In men with a laryngeal prominence, it was assessed just below prominence [31]. All anthropometrical measurements were made by trained nurses under standardized conditions to avoid inter-observer and inter-device variability.

Two indices were added to BMI to evaluate total body fat. The Clínica Universidad de Navarra—Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) was calculated as follow: $-44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$, where sex is 1 for females and 0 for males, and age in years [18]. The formula recommended by Deurenberg et al. considers body fat using the equation: $(1.20 \times \text{BMI}) + (0.23 \times \text{age}) - (10.8 \times \text{sex}) - 5.4$, where female is 0 and male is 1 for sex [19].

Along with the waist and neck circumferences, five equations for central adiposity were included as a test: (i) the conicity index suggested by Valdez et al. in 1991, (ii) the waist to height ratio (WHR), (iii) the equation proposed by Bonora in 1995, (iv) the A body adiposity index established by Krakauer et al. in 2012, and (v) the body roundness index developed in 2013 by Thomas et al. [20–24]. The conicity index is created on the hypothesis that persons that accumulate abdominal fat have a silhouette like a double cone (that is, two cones sharing the same base, one positioned over the other), whereas people with less visceral adiposity have the shape of a cylinder. Therefore, conicity index ranges from 1.0 (a perfect cylinder) to 1.73 (a perfect double cone) and is attained according to the next formula: $0.109^{-1} \times \text{WC (m)} \times [\text{weight (kg)/height (m)}]^{-1/2}$ [20].

The WHR was measured as WC (m) divided by height (m) [21]. The equation suggested by Bonora et al. uses diverse formulas depending on sex: $-453.7 + (6.37 \times \text{WC})$ for men, and $-370.5 + (4.04 \times \text{WC}) + (2.62 \times \text{age})$ for women [22]. To assess the A body shape index the eccentricity of the body (ϵ) needs to be determined [23]. The ϵ is a non-dimensional number that computes the degree of circularity of an ellipse, ranges from zero (perfect circle) to one (a vertical line) and is evaluated by the formula: $[1 - \pi^2 \times \text{WC (m)}^2 \times \text{height (m)}^{-2}]^{1/2}$. After, the following formula measures the A body shape index: $364.2 - (365.5 \times \epsilon)$, in which values closer to 1 are related to rounder individuals, whereas lower values are associated with leaner individuals. Finally, the body roundness index was calculated as: $\text{WC (m)}/[\text{BMI}^{2/3} \times \text{height (m)}^{1/2}]$ [24].

As hip circumference was not included in the initial design of the ILERVAS study, anthropometric indices containing hip circumference such as abdominal volume index, body adiposity index, and waist to hip ratio were not reflected in our study. The short

version of The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was administered to all participants. The metabolic equivalent of task (METs)-min per week, a multiple of the resting metabolic rate, was assessed [32].

2.4. Statistical Analysis

Participants were classified based to the presence of prediabetes. The normal distribution of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Known for its skewed distribution, quantitative data were showed as the median [interquartile range]. Baseline characteristics through the diagnosis of prediabetes were analyzed using the Mann-Whitney U test for quantitative variables, and the Pearson's chi-squared for categorical variables. The risk ratio was shown. The bivariate interactions between obesity indices were evaluated by the Spearman correlation test. Because differences in the amount and distribution between men and women are recognized, we showed our results by sex [31].

The areas under Receiver Operating Characteristic (ROC) curves with a whole sensitivity/specificity report and calculating Youden J statistic were designed to study the diagnostic performance of all anthropometric indices to discriminate prediabetes. In addition, a new variable obtained from the combination of anthropometric indices (BMI, Deuremberg, WHR, conicity index, body roundness index, and neck circumference) significantly related with the presence of prediabetes in the logistic regression model (backward method) was calculated. An odds ratio with its 95% confidence interval was also calculated. The area under the ROC curve was interpreted following the next guidelines: 0.9 to 1.0, excellent; 0.8 to 0.9, good; 0.7 to 0.8, fair; 0.6 to 0.7, poor; and 0.5 to 0.6, not useful. All statistical analyses were made via the SSPS statistical package (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, USA). All *p*-values were based on a two-sided test of statistical significance, set at $p < 0.050$.

2.5. Ethics Statement

Informed written consent was obtained from all subjects, and the ILERVAS protocol was approved by the ethics committee of the Arnau de Vilanova University Hospital (CEIC-1410). The investigation was completed agreeing with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki and also followed Spanish legislation concerning the protection of personal data.

3. Results

The ILERVAS cohort comprises 2731 (33.4%) individuals with prediabetes. The main clinical and metabolic data according to the presence of prediabetes are displayed in Table 1. Individuals with prediabetes were mainly women with a characteristic adverse cardiovascular risk profile, including a higher age and a higher prevalence of blood hypertension and dyslipidemia than participants with a normal glucose metabolism. In addition, participants with prediabetes also showed an increased prevalence of obesity (40.1 vs. 29.0%, $p < 0.001$).

Table 1. Main clinical and metabolic data in the study population according to the presence of prediabetes.

	Control Group (<i>n</i> = 5457)	Prediabetes (<i>n</i> = 2731)	<i>p</i> -Value
Women, <i>n</i> (%)	2616 (47.9)	1551 (56.8)	<0.001
Age (years)	56 (52–62)	59 (54–64)	<0.001
Caucasian, <i>n</i> (%)	5440 (99.7)	2712 (99.3)	0.013
HbA1c (%)	5.4 (5.2–5.5)	5.8 (5.7–6.0)	<0.001
Obesity, <i>n</i> (%)	1580 (29.0)	1094 (40.1)	<0.001
Blood hypertension, <i>n</i> (%)	2015 (36.9)	1290 (47.2)	<0.001
Systolic BP (mm Hg)	129 (119–141)	132 (121–143)	<0.001
Diastolic BP (mm Hg)	81 (75–88)	82 (75–88)	0.184
Antihypertensive drugs, <i>n</i> (%)	1569 (28.8)	1103 (40.4)	<0.001
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	2798 (51.3)	1622 (59.4)	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	202 (179–229)	206 (183–232)	<0.001
Lipid-lowering agents, <i>n</i> (%)	831 (15.2)	646 (23.7)	<0.001
Antithrombotic drugs, <i>n</i> (%)	141 (2.6)	106 (3.9)	0.001

Data are expressed as a median [interquartile range] or *n* (percentage). HbA1c: glycated hemoglobin; BP: blood pressure. Obesity was defined as a body mass index ≥ 30 kg/m². Antihypertensive drugs include angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, diuretics, angiotensin-II receptor antagonists (ARA II), beta-blockers, calcium antagonists, and other antihypertensives. Lipid-lowering treatments involve statins, fibrates, ezetimibe, and omega-3 fatty acids. Antithrombotic drugs include anticoagulants and antiplatelets.

In both sexes, as well as in the entire population, prediabetes was associated with significantly higher values of total and visceral adiposity indices, with the exception of the A body shape index (Table 2 and Supplementary Table S1). Similarly, HbA1c showed a slightly but significant positive correlation with all anthropometric indices apart for the A body shape index among participants with prediabetes (Table 3). No differences were observed in total MET-minutes/week between the groups (495 (0–1200) vs. 495 (0–1200), *p* = 0.984).

Table 2. Results of the anthropometric indices in male and female participants according to the presence of prediabetes.

Male Subjects	Control Group (n = 2841)	Prediabetes (n = 1180)	p-Value
Total adiposity			
BMI (Kg/m ²)	28.1 (25.6–31.0)	29.8 (27.4–33.0)	<0.001
CUN-BAE (%)	29.5 (26.2–33.1)	31.7 (28.7–35.3)	<0.001
Deurenberg (%)	30.1 (27.0–33.9)	32.6 (29.3–36.4)	<0.001
Visceral adipose tissue			
WC (cm)	100 (94–107)	104 (98–112)	<0.001
Conicity index	1.33 (1.29–1.37)	1.34 (1.31–1.39)	<0.001
WHR	0.59 (0.55–0.63)	0.60 (0.58–0.66)	<0.001
Bonora (cm ²)	183 (145–228)	209 (171–260)	<0.001
A body shape index	0.08 (0.08–0.09)	0.08 (0.08–0.09)	0.242
Body roundness index	5.04 (4.27–6.00)	5.63 (4.82–6.72)	<0.001
Neck circumference (cm)	40.5 (39.0–42.0)	41.5 (39.5–43.5)	<0.001
Female Subjects	(n = 2616)	(n = 1551)	
Total adiposity			
BMI (Kg/m ²)	27.3 (24.3–30.9)	29.5 (26.2–33.3)	<0.001
CUN-BAE (%)	41.0 (37.1–44.9)	43.6 (39.8–47.3)	<0.001
Deurenberg (%)	41.2 (37.0–45.7)	44.1 (40.1–48.7)	<0.001
Visceral adipose tissue			
WC (cm)	97 (90–105)	102 (94–110)	<0.001
Conicity index	1.36 (1.30–1.41)	1.37 (1.32–1.42)	<0.001
WHR	0.62 (0.57–0.67)	0.65 (0.60–0.70)	<0.001
Bonora (cm ²)	177.7 (144.8–213.5)	199.4 (165.7–234.2)	<0.001
A body shape index	0.09 (0.08–0.09)	0.09 (0.08–0.09)	0.179
Body roundness index	5.80 (4.65–7.03)	6.47 (5.37–7.87)	<0.001
Neck circumference (cm)	34.5 (33.0–36.0)	35.5 (34.0–37.5)	<0.001

Data are expressed as a median [interquartile range]. BMI: body mass index; WC: waist circumference; WHR: waist to height ratio; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra—Body Adiposity Estimator.

Table 3. Bivariate correlations of glycated hemoglobin with anthropometric indices in the participants with prediabetes according to sex distribution.

	Male Subjects		Female Subjects	
	r	p	r	p
BMI (Kg/m ²)	0.152	<0.001	0.156	<0.001
CUN-BAE (%)	0.161	<0.001	0.161	<0.001
Deurenberg (%)	0.171	<0.001	0.164	<0.001
Waist circumference (cm)	0.138	<0.001	0.147	<0.001
Conicity index	0.095	0.001	0.083	0.001
WHR	0.149	<0.001	0.156	<0.001
Bonora (cm ²)	0.136	<0.001	0.158	<0.001
A body shape index	0.018	0.542	0.007	0.777
Body roundness index	0.149	<0.001	0.156	<0.001
Neck circumference (cm)	0.178	<0.001	0.182	<0.001

BMI: body mass index; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; WHR: waist to height ratio.

ROC analysis showed that, in our population, measures related to total body fat and abdominal adiposity had a significant but fair power to identify patients with prediabetes (Table 4 and Supplementary Table S2). The best cutoff for each index, which combines sensitivity plus specificity, is available in Table 4. Taking BMI as an example, the prevalence of prediabetes among men increased from 20.4% to 36.2% around the cutoff of 28.2 kg/m² (odds ratio 2.2 [95% CI 1.9 to 2.5]; <0.001), with similar data among women (from 29.3 to 44.8%; OR 2.0 [95% CI 1.7 to 2.2]; $p < 0.001$) (Figure 1). Similar data for the remaining anthropometric indices are shown in Table 5. The area under the ROC obtained with the new variable calculated by including six of the selected anthropometric indices was 0.63 [95% CI 0.62 to 0.64], similar to that of separate indices.

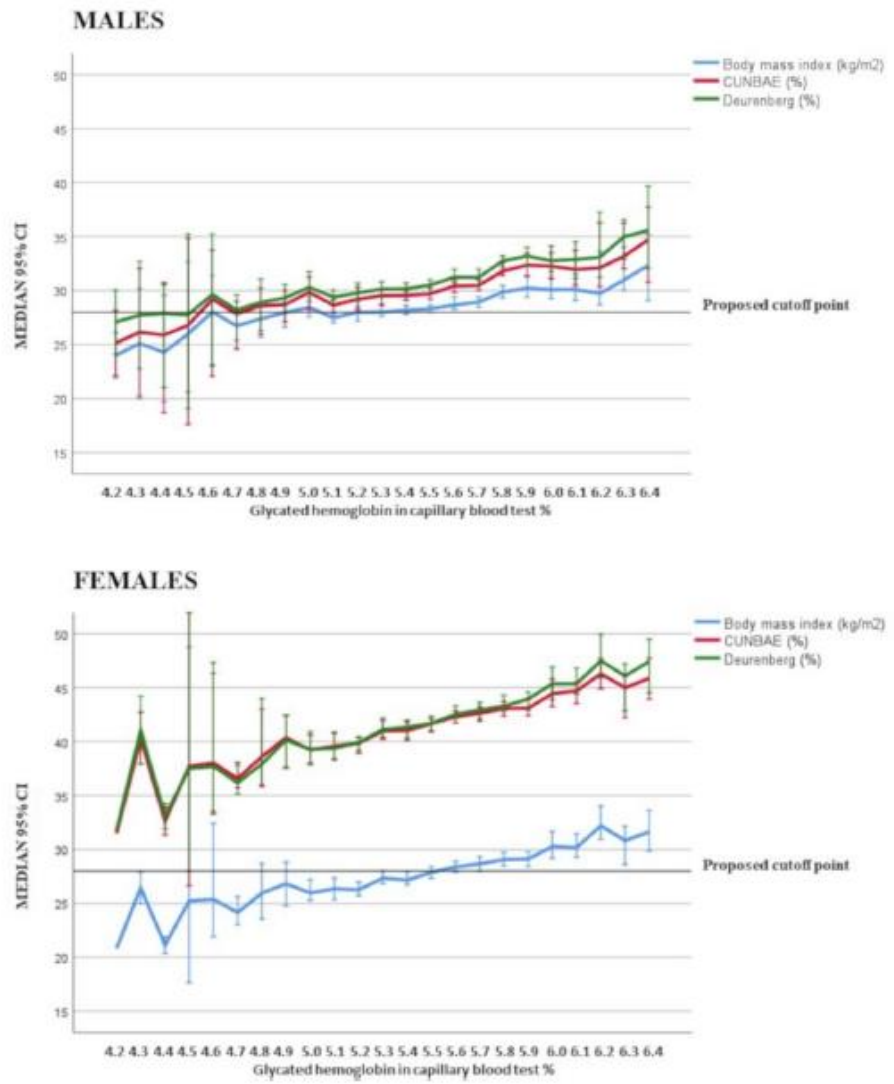


Figure 1. Results of the total adiposity indices in male and female individuals according to the level of glycated hemoglobin value.

Table 4. Receiver Operating Characteristic curves and appropriate cutoff of anthropometric indices for predicting prediabetes according to sex distribution.

Male Subjects	Cutoff	Sensitivity	Specificity	AUROC	95% CI	<i>p</i>
BMI (Kg/m ²)	28.2	0.68	0.51	0.62	0.60 to 0.64	<0.001
CUN-BAE (%)	29.9	0.66	0.53	0.63	0.61 to 0.65	<0.001
Deurenberg (%)	31.5	0.59	0.60	0.63	0.61 to 0.65	<0.001
WC (cm)	100	0.65	0.53	0.62	0.60 to 0.64	<0.001
Conicity index	1.33	0.62	0.49	0.58	0.56 to 0.60	<0.001
WHR	0.59	0.65	0.54	0.63	0.61 to 0.65	<0.001
Bonora (cm ²)	186.5	0.65	0.53	0.62	0.60 to 0.64	<0.001
Body roundness index	5.29	0.62	0.57	0.63	0.61 to 0.65	<0.001
A body shape index	0.08	0.50	0.54	0.51	0.49 to 0.53	0.228
Neck circumference (cm)	40.8	0.63	0.55	0.61	0.59 to 0.63	<0.001
Female Subjects						
BMI (Kg/m ²)	28.6	0.58	0.60	0.62	0.60 to 0.64	<0.001
CUN-BAE (%)	43.5	0.51	0.67	0.63	0.61 to 0.64	<0.001
Deurenberg (%)	40.8	0.71	0.47	0.63	0.61 to 0.65	<0.001
WC (cm)	101.5	0.51	0.64	0.60	0.59 to 0.62	<0.001
Conicity index	1.35	0.59	0.48	0.55	0.53 to 0.57	<0.001
WHR	0.62	0.62	0.54	0.62	0.60 to 0.63	<0.001
Bonora (cm ²)	179.0	0.67	0.51	0.62	0.60 to 0.63	<0.001
Body roundness index	6.10	0.59	0.57	0.62	0.60 to 0.63	<0.001
A body shape index	0.08	0.58	0.39	0.49	0.47 to 0.51	0.179
Neck circumference (cm)	35.3	0.55	0.63	0.62	0.60 to 0.64	<0.001

AUROC: area under the receiver operating characteristic; BMI: body mass index; WC: waist circumference; WHR: waist to height ratio; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator.

Table 5. Prevalence of prediabetes above and below the cutoff proposed for each anthropometric index.

Male Subjects	Cutoff Point	Prevalence of Prediabetes Below the Cutoff	Prevalence of Prediabetes Above the Cutoff	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> -Value
BMI (Kg/m ²)	28.2	20.4	36.2	2.2 (1.9 to 2.5)	<0.001
CUN-BAE (%)	29.9	20.9	37.1	2.2 (1.9 to 2.6)	<0.001
Deurenberg (%)	31.5	22.8	38.2	2.2 (1.9 to 2.5)	<0.001
WC (cm)	100	20.8	35.4	2.1 (1.8 to 2.4)	<0.001
Conicity index	1.33	24.3	33.6	1.6 (1.4 to 1.8)	<0.001
WHR	0.59	21.0	36.8	2.2 (1.9 to 2.5)	<0.001
Bonora (cm ²)	186.5	21.7	36.2	2.0 (1.8 to 2.4)	<0.001
Body roundness index	5.29	21.5	37.8	2.2 (1.9 to 2.6)	<0.001
A body shape index	0.08	27.3	29.8	1.1 (0.9 to 1.4)	0.204
Neck circumference (cm)	40.8	22.0	36.6	2.0 (1.8 to 2.4)	<0.001
Female Subjects					
BMI (Kg/m ²)	28.6	29.3	44.8	2.0 (1.7 to 2.2)	<0.001
CUN-BAE (%)	43.5	30.4	47.8	2.1 (1.8 to 2.4)	<0.001
Deurenberg (%)	40.8	26.8	44.4	2.2 (1.9 to 2.5)	<0.001
WC (cm)	101.5	31.3	45.5	1.8 (1.6 to 2.1)	<0.001
Conicity index	1.35	33.2	40.0	1.3 (1.2 to 1.5)	<0.001
WHR	0.62	29.2	43.6	1.8 (1.6 to 2.1)	<0.001
Bonora (cm ²)	179.0	28.2	44.4	2.0 (1.8 to 2.3)	<0.001
Body roundness index	6.10	29.9	45.0	1.9 (1.7 to 2.2)	<0.001
A body shape index	0.08	37.8	37.1	0.9 (0.8 to 1.2)	0.749
Neck circumference (cm)	35.3	30.1	46.3	2.2 (1.7 to 2.3)	<0.001

BMI: body mass index; WC: waist circumference; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator.

4. Discussion

In the middle-aged Caucasian ILERVAS cohort, participants with prediabetes showed a significant increase in estimated total body and abdominal fat. However, our study also reveals that this association between equations used to estimate body composition and prediabetes was weak. Furthermore, our research was not able to find any anthropometric index that deserves to replace BMI in clinical practice.

Prediabetes is a metabolic condition with serious health consequences that needs to be screened [7]. As blood-based testing methods are expensive and time-consuming, non-invasive methods have been proposed, with particular interest in estimating body composition [10,12,33]. In fact, prediabetes and excess body weight are closely related, and the accumulation of adipose tissue in various depots has been linked to glucose abnormalities [34]. The National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004), after assessing body composition by DXA in 3888 participants, described a significant increase of trunk fat mass and in trunk/appendicular fat mass ratio with raised glucose intolerance (type 2 diabetes > impaired fasting glucose > normal glucose tolerance) [35]. Similarly, body magnetic resonance imaging showed a direct relationship between visceral adipose tissue and glucose tolerance status in 385 middle-aged subjects (53 with diabetes, 95 with prediabetes, and 237 controls) with no history of cardiovascular disease [36].

When three of the most popular anthropometric indices have been used, including BMI, WC and WHR, instead of standard gold techniques in general practice, similar results have been achieved [10,12,14,33]. The Spanish study PREDAPS recruited 1184 individuals with prediabetes (altered fasting plasma glucose and/or glycated hemoglobin) and 838 control subjects from primary care system [14]. After adjusting for confounding factors (age, family history of diabetes, smoking, alcohol, lipid lowering, blood hypertension, and dyslipidemia), abdominal obesity based on the WHR criterion in women and the WC in men showed the strongest association with prediabetes [odds ratio (OR): 2.48 (95% CI: 1.85–3.33) and 2.33 (1.75–3.08), respectively] [14]. In another cross-sectional study conducted in Venezuela with 2230 participants (19.5% with impaired fasting glucose), WHR was the most important predictor in both women [area under the ROC: 0.631 (95% CI: 0.588–0.673) and men (0.637 (0.596–0.678)], with BMI and WC showing comparable predictive power [33]. The relationship between anthropometric indices and prediabetes also exists in non-obese populations. In this way, in the cross sectional *China National Diabetes and Metabolic Disorders Study*, with 10,098 men and 17,454 women with a BMI < 25 kg/m², for each increase in the standard deviation of BMI (2.1 kg/m²) and WC (8.3 cm), fasting glucose levels increased by 0.128 and 0.170 mmol/L in men, and by 0.112 and 0.167 mmol/L in women, respectively [11]. However, neither BMI nor WC were significant risk factors for the prediction of prediabetes after 10 years of follow-up in a population-based cohort study with 1765 participants [13].

In our study, total adiposity was examined using CUN-BAE and Deurenberg's equations together with BMI. Although there was no prior information on these two indices and the presence of prediabetes, our results showed a similar predictive power between the three indices, in both men and women.

Regarding the estimation of abdominal obesity and the prevalence of prediabetes, excluding WC and WHR, absent or scarce information is available [10–14,37,38]. To the best of our knowledge, there is no prior data concerning the Bonora equation and assessment of prediabetes. In the *2015 Health, Well-Being, and Aging Study*, with a total of 3307 Colombian individuals over the age of 60, there were significant differences in the BMI, body roundness index and conicity index between healthy patients and subjects with prediabetes, but with limited prediction capacity [39]. However, and likewise in our study, Ramírez-Vélez et al. failed to observe differences between groups regarding A body shape index [39]. In addition, in a large Chinese population including 15,078 participants, the body roundness index exhibited a highest area under the ROC for prediabetes than the BMI [40]. In the same study, A body shape index was associated with

the lowest area under the ROCs for prediabetes in both sexes [40]. Thus, and in accordance with our results, this index seems to be the least appropriate to estimate the presence of prediabetes in the general population.

The neck circumference requires some additional comment. It is a simple and reliable anthropometric measure that has been proposed as a metabolic risk marker [41]. In a population of 1206 overweight and obese Hispanics, aged 40 to 65 free of major cardiovascular disease and type 2 diabetes, neck circumference was significantly associated with body fat percentage and showed a higher association with prediabetes compared to WC [OR 2.30 (95% CI: 1.71–3.06) vs. 1.97 (95% CI: 1.48–2.66)] [42]. In the ILERVAS population, neck circumference exhibited the higher correlation with HbA1c among anthropometric indices, but the area under the ROC was also a fair one. Therefore, the potential implications for the daily clinical practice of total body and abdominal adiposity measurements need further evaluation.

Some limitations of our research should be noted. First, the lack of an accurate measure of body composition determined with a DXA or magnetic resonance imaging. In fact, among 1603 Korean adults, the visceral fat mass measured with DXA had a higher OR for prediabetes than BMI, WC and WHR [43]. Second, we have not assessed other obesity indices including the hip circumference, like abdominal volume index, body adiposity index, and waist to hip ratio. The predictive capacity of prediabetes has been previously evaluated with these indices, and it remains to be clarified whether its inclusion can improve our results [44,45]. Third, we used HbA1c as a diagnostic tool for prediabetes. We are not sure whether the inclusion of impaired fasting glucose assessment and impaired glucose tolerance 2 h after a 75 g oral glucose tolerance test would change our results. Fourth, our study population with prediabetes is characterized by having at least one cardiovascular risk factor. While this is an intrinsic feature of the design of the ILERVAS study, we must be cautious when generalizing our results to other subjects with prediabetes in the general population. Finally, we have not been able to create a causal association concerning anthropometric indices and prediabetes due to the cross-sectional design of our research.

In closing, the main finding of our work was the lack of differences between the indices related to total body or abdominal adiposity to better categorize the presence of prediabetes. Moreover, total area under ROC indicates that none of them were useful in making clinical decisions in the ILERVAS population owing to low statistical power. Consequently, no isolated obesity index appears to be the perfect biomarker to use in clinical practice to detect subjects at risk for prediabetes. Even so, we recommend narrowing prediabetes screening in subjects with some cardiovascular risk factor and moderate overweighted (in our cohort, a BMI ≥ 28.2 kg/m² in males ≥ 28.6 kg/m² in females). Additional studies are needed, using the combination of new indices and the addition of other capital factors related with glucose abnormalities such as patient's physical activity or patient phenotype to improve the explanatory power of anthropometric indices for glucose abnormalities.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/2072-6643/13/3/1002/s1, Table S1. Results of the anthropometric indices in the entire population according to the presence of prediabetes. Table S2. Receiver Operating Characteristic curves and appropriate cutoff of anthropometric indices for predicting prediabetes in the entire population.

Author Contributions: Conceptualization, M.S., E.S.; Data curation, M.S., E.S., A.L.; Formal analysis, M.S., E.S., A.L.; Funding acquisition, M.B.-L.; Investigation, G.T., C.F.-S., R.P., E.C.-B., J.M.V., F.P., M.M.-A.; Methodology, P.G., D.M., E.F., M.H., F.R.; Project administration, M.B.-L.; Resources, M.B.-L.; Supervision, A.L.; Visualization, E.S.; Writing—original draft, M.S., E.S.; Writing—review & editing, A.L. All authors approved the final version of the manuscript to be published. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants from the Diputació de Lleida and Generalitat de Catalunya (2017SGR696 and SLT0021600250). CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas

Asociadas and CIBER de Enfermedades Respiratorias are initiatives of the Instituto de Salud Carlos III.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by Arnau de Vilanova University Hospital Ethics Committee (CEIC-1410, 19 December 2014).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the ILERVAS project and the corresponding author (Albert Lecube) upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors would like to thank to Virtudes María, Marta Elias, Teresa Molí, Cristina Domínguez, Noemí Nova, Alba Prunera, Núria Sans, Meritxell soria, Francesc Pons, Rebeca Senar, Pau Guix, Fundació Renal Jaume Arnó, and the Primary Care teams of the province of Lleida for enrolling individuals and their energies in the correct progress of the study. The funders had no role in study design, the collection, analysis and interpretation of data, report writing, or the decision to submit the article for publication. Thanks to the Collaborators of the ILERVAS project: Ferrán Barbé, Jéssica González, Serafi Cambray, Manuel Portero, Mariona Jové, Marta Ortega, Eva Miquel, Silvia Barril, Gloria Arqué, Ana Vena, Esmeralda Castelblanco, Josep Franch-Nadal.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Cho, N.; Shaw, J.; Karuranga, S.; Huang, Y.; Fernandes, J.D.R.; Ohlrogge, A.; Malanda, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **2018**, *138*, 271–281.
2. DeFronzo, R.A.; Abdul-Ghani, M.A. Preservation of β -Cell Function: The Key to Diabetes Prevention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 2354–2366.
3. Lee, C.C.; Perkins, B.A.; Kayaniyil, S.; Harris, S.B.; Retnakaran, R.; Gerstein, H.C.; Zinman, B.; Hanley, A.J. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 793–800.
4. Huang, Y.; Cai, X.; Mai, W.; Li, M.; Hu, Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2016**, *355*, i5953.
5. Sánchez, E.; Collaborators, T.I.P.; Betriu, Àngels; López-Cano, C.; Hernández, M.; Fernández, E.; Purroy, F.; Bermúdez-López, M.; Farràs-Sallés, C.; Barril, S.; et al. Characteristics of atheromatosis in the prediabetes stage: A cross-sectional investigation of the ILERVAS project. *Cardiovasc Diabetol.* **2019**, *18*, 154.
6. Sánchez, E.; Project, I.; Gutiérrez-Carrasquilla, L.; Barbé, F.; Betriu, À.; López-Cano, C.; Gaeta, A.M.; Purroy, F.; Pamplona, R.; Ortega, M.; et al. Lung function measurements in the prediabetes stage: Data from the ILERVAS Project. *Acta Diabetol.* **2019**, *56*, 1005–1012.
7. American Diabetes Association 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* **2021**, *44*, S15–S33.
8. Machann, J.; Stefan, N.; Wagner, R.; Fritsche, A.; Bell, J.D.; Witcher, B.; Häring, H.; Birkenfeld, A.L.; Nikolaou, K.; Schück, F.; et al. Normalized Indices Derived from Visceral Adipose Mass Assessed by Magnetic Resonance Imaging and Their Correlation with Markers for Insulin Resistance and Prediabetes. *Nutrients* **2020**, *12*, 2064.
9. Mahat, R.K.; Singh, N.; Arora, M.; Rathore, V. Health risks and interventions in prediabetes: A review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2019**, *13*, 2803–2811.
10. Zhao, X.; Zhu, X.; Zhang, H.; Zhao, W.; Li, J.; Shu, Y.; Li, S.; Yang, M.; Cai, L.; Zhou, J.; et al. Prevalence of diabetes and predictions of its risks using anthropometric measures in southwest rural areas of China. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 821.
11. Li, S.; Xiao, J.; Ji, L.; Weng, J.; Jia, W.; Lu, J.; Zhou, Z.; Guo, X.; Liu, J.; Shan, Z.; et al. BMI and waist circumference are associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in normal weight Chinese adults. *J. Diabetes its Complicat.* **2014**, *28*, 470–476.
12. Haghghatdoost, F.; Amiri, M.; Feizi, A.; Iraj, B. Are body mass index and waist circumference significant predictors of diabetes and prediabetes risk: Results from a population based cohort study. *World J. Diabetes* **2017**, *8*, 365–373.
13. Zhang, F.; Wan, Q.; Cao, H.; Tang, L.; Li, D.; Lü, Q.; Yan, Z.; Li, J.; Yang, Q.; Zhang, Y.; et al. Identical anthropometric characteristics of impaired fasting glucose combined with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes: Anthropometric indicators to predict hyperglycaemia in a community-based prospective cohort study in southwest China. *BMJ Open.* **2018**, *8*, e019735.
14. Sangrós, F.J.; Torrecilla, J.; Giraldez-García, C.; Carrillo, L.; Mancera, J.; Mur, T.; Franch, J.; Díez, J.; Goday, A.; Serrano, R.; et al. Association of General and Abdominal Obesity With Hypertension, Dyslipidemia and Prediabetes in the PREDAPS Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* **2018**, *71*, 170–177.

15. Blundell, J.E.; Dullo, A.G.; Salvador, J.; Frühbeck, G. Beyond BMI-Phenotyping the Obesities. *Obes. Facts* 2014, 7, 322–328.
16. Ortega, F.B.; Sui, X.; Lavie, C.J.; Blair, S.N. Body Mass Index, the Most Widely Used but Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin. Proc.* 2016, 91, 443–455.
17. Kelly, T.L.; Wilson, K.E.; Heymsfield, S.B. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. *PLoS ONE* 2009, 4, e7038.
18. Gomez-Ambrosi, J.; Silva, C.; Catalan, V.; Rodriguez, A.; Galofre, J.; Escalada, J.; Valenti, V.; Rotellar, F.; Romero, S.; Ramirez, B.; et al. Clinical Usefulness of a New Equation for Estimating Body Fat. *Diabetes Care* 2011, 35, 383–388.
19. Deurenberg, P.; Weststrate, J.A.; Seidell, J.C. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex-specific prediction formulas. *Br. J. Nutr.* 1991, 65, 105–114.
20. Valdez, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J. Clin. Epidemiol.* 1991, 44, 955–956.
21. Ashwell, M.; Gunn, P.; Gibson, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2011, 13, 275–286.
22. Bonora, E.; Micciolo, R.; Ghiatas, A.A.; Lancaster, J.L.; Alyassin, A.; Muggeo, M.; DeFronzo, R.A. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metab.* 1995, 44, 1617–1625.
23. Krakauer, N.Y.; Krakauer, J.C. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *PLoS ONE* 2012, 7, e39504.
24. Thomas, D.M.; Bredlau, C.; Bony-Westphal, A.; Mueller, M.; Shen, W.; Gallagher, D.; Maeda, Y.; McDougall, A.; Peterson, C.M.; Ravussin, E.; et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity* 2013, 21, 2264–2271. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)* 2013, 21, 2264–2271.
25. Després, J.P.; Couillard, C.; Gagnon, J.; Bergeron, J.; Leon, A.S.; Rao, D.C.; Skinner, J.S.; Wilmore, J.H.; Bouchard, C. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000, 20, 1932–1938.
26. Betriu, À.; Farràs, C.; Abajo, M.; Martínez-Alonso, M.; Arroyo, D.; Barbé, F.; Buti, M.; Lecube, A.; Portero, M.; Purroy, F.; et al. Randomised intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease and its impact on morbidity and mortality: The ILERVAS project. *Nefrología (English Edition)* 2016, 36, 389–396.
27. Bermúdez-López, M.; Martínez-Alonso, M.; Castro-Boqué, E.; Betriu, À.; Cambay, S.; Farràs, C.; Barbé, F.; Pamplona, R.; Lecube, A.; Mauricio, D.; et al. Subclinical atheromatosis localization and burden in a low-to-moderate cardiovascular risk population: The ILERVAS study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2020, 27, doi:10.1016/j.rec.2020.09.015.
28. Lenters-Westra, E.; Slingerland, R.J. Three of 7 Hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments Do Not Meet Generally Accepted Analytical Performance Criteria. *Clin. Chem.* 2014, 60, 1062–1072.
29. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 2000, 894, 1–253.
30. Ma, W.-Y.; Yang, C.-Y.; Shih, S.-R.; Hsieh, H.-J.; Hung, C.S.; Chiu, F.-C.; Lin, M.-S.; Liu, P.-H.; Hua, C.-H.; Hsein, Y.-C.; et al. Measurement of Waist Circumference: Midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care* 2013, 36, 1660–1666.
31. Ben-Noun, L. (Louba); Laor, A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp. Clin. Cardiol.* 2006, 11, 14–20.
32. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjörström, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.F.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003, 35, 1381–1395.
33. Bermúdez, V.; Salazar, J.; Rojas, J.; Calvo, M.; Rojas, M.; Chávez-Castillo, M.; Añez, R.; Cabrera, M. Diabetes and Impaired Fasting Glucose Prediction Using Anthropometric Indices in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *J. Community Heal.* 2016, 41, 1223–1233.
34. Hill, J.O.; Galloway, J.M.; Goley, A.; Marrero, D.G.; Minners, R.; Montgomery, B.; Peterson, G.E.; Ratner, R.E.; Sanchez, E.; Aroda, V.R. Scientific Statement: Socioecological Determinants of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013, 36, 2430–2439.
35. Julian, V.; Blondel, R.; Pereira, B.; Thivel, D.; Boirie, Y.; Duclos, M. Body Composition Is Altered in Pre-Diabetic Patients with Impaired Fasting Glucose Tolerance: Results from the NHANES Survey. *J. Clin. Med. Res.* 2017, 9, 917–925.
36. Heber, S.D.; Hetterich, H.; Lorbeer, R.; Bayerl, C.; Machann, J.; Auweter, S.; Storz, C.; Schlett, C.L.; Nikolaou, K.; Reiser, M.; et al. Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population without cardiovascular disease. *PLoS ONE* 2017, 12, e0177154.
37. Carba, D.B.; Bas, I.N.; Gultiano, S.A.; Lee, N.R.; Adair, L.S. Waist circumference and the risk of hypertension and prediabetes among Filipino women. *Eur. J. Nutr.* 2012, 52, 825–832.
38. Borné, Y.; Nilsson, P.M.; Melander, O.; Hedblad, B.; Engström, G. Multiple anthropometric measures in relation to incidence of diabetes: A Swedish population-based cohort study. *Eur. J. Public Heal.* 2015, 25, 1100–1105.

39. Ramírez-Vélez, R.; Pérez-Sousa, M.Á.; González-Ruiz, K.; Cano-Gutierrez, C.A.; Schmidt-RioValle, J.; Correa-Rodríguez, M.; Izquierdo, M.; Romero-García, J.A.; Campos-Rodríguez, A.Y.; Triana-Reina, H.R.; et al. Obesity- and Lipid-Related Parameters in the Identification of Older Adults with a High Risk of Prediabetes According to the American Diabetes Association: An Analysis of the 2015 Health, Well-Being, and Aging Study. *Nutrients* **2019**, *11*, 2654.
40. Zhao, Q.; Zhang, K.; Li, Y.; Zhen, Q.; Shi, J.; Yu, Y.; Tao, Y.; Cheng, Y.; Liu, Y. Capacity of a body shape index and body roundness index to identify diabetes mellitus in Han Chinese people in Northeast China: A cross-sectional study. *Diabet. Med.* **2018**, *35*, 1580–1587.
41. Volaco, A.; Martins, C.M.; Soares, J.Q.; Cavalcanti, A.M.; Moyses, S.T.; Baena, C.P.; Precoma, D.B. Neck Circumference and its Correlation to Other Anthropometric Parameters and Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). *Curr. Diabetes Rev.* **2018**, *14*, 464–471.
42. Joshipura, K.; Muñoz-Torres, F.; Vergara, J.; Palacios, C.; Pérez, C.M. Neck Circumference May Be a Better Alternative to Standard Anthropometric Measures. *J. Diabetes Res.* **2016**, *2016*, 1–8, doi:10.1155/2016/6058916.
43. Jung, S.H.; Ha, K.H.; Kim, D.J. Visceral Fat Mass Has Stronger Associations with Diabetes and Prediabetes than Other Anthropometric Obesity Indicators among Korean Adults. *Yonsei Med. J.* **2016**, *57*, 674–680.
44. Bala, M.; Meenakshi Aggarwal, S. Correlation of Body Mass Index and Waist/Hip Ratio with Glycated Hemoglobin in Prediabetes. *EJIFCC* **2019**, *30*, 317–324.
45. Noudeh, Y.J.; Hadaegh, F.; Vatankhah, N.; Momenan, A.A.; Saadat, N.; Khalili, D.; Azizi, F. Wrist Circumference as a Novel Predictor of Diabetes and Prediabetes: Results of Cross-Sectional and 8.8-Year Follow-up Studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 777–784.

ESTUDIO 2

Identificación de riesgo de ateromatosis subclínica con los índices de adiposidad

El exceso de peso está claramente relacionado con la presencia de mayor morbi-mortalidad cardiovascular. La detección precoz de la ateromatosis subclínica, especialmente en población de riesgo cardiovascular elevado, ha demostrado su utilidad en prevenir nuevos eventos. Por ello, en nuestra población del proyecto ILERVAS, con un riesgo cardiovascular leve-moderado, nos propusimos analizar si la adiposidad total y abdominal, estimada mediante fórmulas matemáticas, podría ser un marcador de detección de enfermedad ateromatosa subclínica.

Para ello realizamos un análisis transversal sobre 6.809 sujetos, con una media de edad de 57 años, sin diabetes y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo o un familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura). Se compararon los resultados de la exploración ecográfica carotídea bilateral (en las áreas común, bifurcación, carótida interna y externa) y femoral bilateral (común y superficial) con medidas de medición de grasa corporal total y adiposidad central.

Se consideró la existencia de una placa de ateroma ante una intrusión focal de la íntima-media en la luz vascular $\geq 1,5$ mm de grosor, y se consideró la presencia de ateromatosis subclínica ante la presencia de al menos una placa en alguna de las áreas estudiadas, anotando paralelamente el número de áreas afectadas.

Las principales características clínicas de los sujetos incluidos en el estudio, en función de la presencia de ateromatosis subclínica, se muestran en la **tabla 18**. La prevalencia de ateromatosis subclínica fue del 68,6% en la población estudiada, siendo mayor en varones, en aquellos con hipertensión arterial, con mayores niveles de colesterol y fumadores. No se observaron diferencias respecto al valor de IMC entre ambos grupos.

Tabla 18. Principales datos clínicos y metabólicos de la población de estudio según la presencia de ateromatosis subclínica.

	No ateromatosis	Ateromatosis subclínica	p
n	2,132	4,677	-
Mujer, n (%)	1,388 (65.1)	2,099 (44.9)	<0.001
Edad (años)	56 [52-61]	58 [53-63]	<0.001
Tabaquismo, n (%)	998 (46.8)	3,000 (64.1)	<0.001
Hipertensión arterial, n (%)	712 (33.4)	2,019 (43.2)	<0.001
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	126 [116-138]	132 [121-143]	<0.001
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	80 [74-86]	82 [76-88]	<0.001
Presión de pulso (mm Hg)	46 [39-54]	49 [42-58]	<0.001
Dislipemia, n (%)	1,012 (47.5)	2,557 (54.7)	<0.001
Colesterol total(mg/dl)	202 [179-228]	204 [181-230]	0.044
Obesidad, n (%)	671 (31.5)	1,371 (29.3)	0.071
IMC (Kg/m²)	28.6 [25.9-32.0]	28.5 [25.3-32.0]	0.088

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje). Obesidad definida como IMC ≥ 30 Kg/m².

La **tabla 19** muestra la media de los resultados de las diferentes fórmulas de adiposidad total y central según la existencia o no de ateromatosis subclínica, separado por sexos. Puede observarse como en varones objetivamos la presencia de una correlación positiva entre todas las fórmulas y la presencia de ateromatosis. De forma similar, en el análisis bivalente, también detectamos una correlación positiva entre las diversas fórmulas y el número de territorios afectados con al menos una placa de ateroma en los varones (**tabla 20**). Sin embargo, al evaluar al grupo de mujeres incluidas en el estudio, estos resultados no se replicaron de forma tan homogénea (**tabla 19** y **tabla 20**).

Tabla 19. Resultados de los índices de obesidad en participantes masculinos y femeninos según la presencia de ateromatosis subclínica.

Sexo masculino	No ateromatosis	Ateromatosis subclínica	p
n	744	2,578	-
<u>Adiposidad total</u>			
IMC (Kg/m²)	28.4 [25.8-31.4]	28.8 [26.4-31.8]	0.021
CUN-BAE (%)	29.8 [26.1-33.4]	30.6 [27.4-34.1]	<0.001
Deurenberg (%)	30.2 [26.8-33.9]	31.4 [28.1-35.2]	<0.001
<u>Adiposidad central</u>			
Perímetro de cintura (cm)	101 [94-108]	102 [96-110]	0.003
Índice de conicidad	1.32 [1.28-1.36]	1.33 [1.30-1.38]	<0.001
Ratio cintura/altura	0.58 [0.55-0.63]	0.60 [0.56-0.64]	<0.001
Bonora (cm²)	189.7 [145.1-234.3]	196.0 [157.8-247.0]	0.003
Índice de redondez	0.083 [0.080-0.084]	0.083 [0.081-0.085]	<0.001
ABSI	5.01 [4.23-6.06]	5.34 [4.51-6.31]	<0.001
Perímetro del cuello (cm)	40.5 [39.0-42.5]	41.0 [39.0-43.0]	0.004
Sexo femenino			
N	1,388	2,099	-
<u>Adiposidad total</u>			
IMC (Kg/m²)	28.6 [25.1-32.3]	28.4 [25.2-32.2]	0.772
CUN-BAE (%)	42.2 [38.2-46.3]	42.3 [38.5-46.2]	0.351
Deurenberg (%)	31.5 [27.3-36.5]	32.0 [27.9-36.4]	0.039
<u>Adiposidad central</u>			
Perímetro de cintura (cm)	98 [90-106]	99 [92-107]	0.120
Índice de conicidad	1.35 [1.30-1.40]	1.36 [1.31-1.41]	<0.001
Ratio cintura/altura	0.63 [0.58-0.68]	0.63 [0.58-0.69]	0.077
Bonora (cm²)	180.2 [147.1-215.9]	189.1 [155.1-224.9]	0.076
Índice de redondez	0.084 [0.081-0.087]	0.085 [0.082-0.088]	<0.001
ABSI	6.00 [4.90-7.25]	6.09 [4.98-7.40]	<0.001
Perímetro del cuello (cm)	35.0 [33.0-36.5]	35.0 [35.5-37.0]	0.001

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje).

Tabla 20. Correlaciones de los índices de obesidad con el número de territorios afectados con placa según distribución por género.

	Sexo masculino		Sexo femenino	
	r	p	r	p
IMC (Kg/m²)	0.043	0.013	-0.011	0.528
CUN-BAE (%)	0.077	<0.001	0.012	0.473
Deurenberg (%)	0.117	<0.001	0.033	0.054
Perímetro de cintura (cm)	0.064	<0.001	0.028	0.094
Índice de conicidad	0.130	<0.001	0.092	<0.001
Ratio cintura/altura	0.105	<0.001	0.030	0.081
Bonora (cm²)	0.063	<0.001	0.087	<0.001
ABSI	0.131	<0.001	0.100	<0.001
Índice de redondez	0.105	<0.001	0.030	0.080
Perímetro del cuello (cm)	0.066	<0.001	0.063	<0.001

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje).

Finalmente, el análisis del área bajo la curva ROC indica que, a pesar de la asociación detectada en varones entre la estimación de la adiposidad y la enfermedad ateromatosa, ninguna de las fórmulas estudiadas tiene suficiente capacidad para identificar la presencia de ateromatosis subclínica, por sí sola, en la práctica clínica y en ninguno de ambos sexos (**tabla 21**).

En conclusión, los índices utilizados para estimar la adiposidad tienen relación con la presencia de ateromatosis subclínica y el número de territorios afectados, especialmente en varones. Sin embargo, no disponemos de suficiente evidencia para recomendar el uso de ninguna de ellas como herramienta de cribado.

Tabla 21. Curvas ROC y punto de corte apropiado de los índices de adiposidad en la predicción de la enfermedad ateromatosa subclínica entre sujetos masculinos y femeninos

Sexo masculino	Punto corte	Sensibilidad	Especificidad	AUROC	95% CI	p
IMC (Kg/m²)	26.5	0.740	0.690	0.528	0.504 - 0.552	0.021
CUN-BAE (%)	26.3	0.814	0.743	0.545	0.521 - 0.569	<0.001
Deurenberg (%)	26.3	0.852	0.770	0.565	0.541 - 0.589	<0.001
Perímetro de cintura (cm)	94.5	0.777	0.712	0.536	0.513 - 0.560	0.002
Índice de conicidad	1.36	0.383	0.272	0.566	0.543 - 0.589	<0.001
Ratio cintura/altura	0.59	0.561	0.456	0.560	0.536 - 0.584	<0.001
Bonora (cm²)	148.3	0.777	0.712	0.536	0.513 - 0.560	0.002
ABSI	5.15	0.558	0.452	0.560	0.536 - 0.584	<0.001
Índice de redondez	0.085	0.316	0.207	0.561	0.538 - 0.584	<0.001
Perímetro del cuello (cm)	41.3	0.442	0.380	0.534	0.511 - 0.588	0.012
Sexo femenino						
IMC (Kg/m²)	26.5	0.656	0.638	0.497	0.477 - 0.517	0.772
CUN-BAE (%)	35.1	0.908	0.886	0.509	0.490 - 0.529	0.351
Deurenberg (%)	30.1	0.628	0.574	0.521	0.501 - 0.541	0.036
Perímetro de cintura (cm)	90.5	0.775	0.738	0.516	0.496 - 0.535	0.121
Índice de conicidad	1.36	0.539	0.452	0.548	0.529 - 0.568	<0.001
Ratio cintura/altura	0.65	0.417	0.385	0.518	0.498 - 0.537	0.073
Bonora (cm²)	176.3	0.606	0.528	0.548	0.528 - 0.567	<0.001
ABSI	4.30	0.884	0.850	0.518	0.498 - 0.538	0.072
Índice de redondez	0.085	0.520	0.446	0.552	0.533 - 0.572	<0.001
Perímetro del cuello (cm)	34.8	0.561	0.503	0.534	0.514 - 0.554	0.001

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje). AUROC valor de área bajo la curva ROC.

REPERCUSIONES DEL ESTUDIO:

A) Publicado en enero del año 2020 en la revista *Obesity Facts*:

Sánchez E*, **Sánchez M***, Betriu À, Rius F, Torres G, Purroy F, Pamplona R, Ortega M, López-Cano C, Hernández M, Bueno M, Fernández E, Salvador J, Lecube A; ILERVAS project collaborators. Are Obesity Indices Useful for Detecting Subclinical Atheromatosis in a Middle-Aged Population? *Obes Facts*. 2020;13(1):29-39.

doi: 10.1159/000502696.

PMID: 31968341

PMCID: PMC7098313.

Factor de impacto (JCR 2020): 3,492

Cuartil: Q2

B) Presentado en las siguientes reuniones científicas:

Sánchez M, Sánchez E, López-Cano C, Betriu A, Purroy F, Rius F, Hernández M, Bueno M, Torres G, Pamplona R, Ortega M, Fernández E, Lecube A. Utilidad de los índices de obesidad para detectar la ateromatosis subclínica en población de mediana edad. XXI Congreso Sociedad catalana de Endocrinología y Nutrición (SCEN), Barcelona, España. Noviembre de 2018.

Sánchez M, Sánchez E, Purroy F, Barbé F, Pamplona R, Ortega M, Fernández E, Lecube A. Utilidad de los índices de obesidad para detectar la ateromatosis subclínica en población de mediana edad. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Vigo, España. Marzo de 2019.

Research Article

Are Obesity Indices Useful for Detecting Subclinical Atheromatosis in a Middle-Aged Population?

Eric Sánchez^a Marta Sánchez^a Àngels Betriu^b Ferran Rius^a
Gerard Torres^{c, d} Francesc Purroy^e Reinald Pamplona^f
Marta Ortega^g Carolina López-Cano^a Marta Hernández^a
Marta Bueno^a Elvira Fernández^b Javier Salvador^{h, i}
Albert Lecube^{a, j} ILERVAS project collaborators

^aEndocrinology and Nutrition Department, University Hospital Arnau de Vilanova, Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) Research Group, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain; ^bUnit for the Detection and Treatment of Atherothrombotic Diseases (UDETMA V&R), University Hospital Arnau de Vilanova, Vascular and Renal Translational Research Group, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain; ^cRespiratory Department, University Hospital Arnau de Vilanova-Santa Maria, Translational Research in Respiratory Medicine, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain; ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain; ^eStroke Unit, University Hospital Arnau de Vilanova. Clinical Neurosciences Group, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain; ^fExperimental Medicine Department, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain; ^gInstitut Català de la Salut, Unitat de Suport a la Recerca Lleida, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Lleida, Spain; ^hDepartment of Endocrinology and Nutrition, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; ⁱCentro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain; ^jCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

Keywords

Obesity indices · Adipose tissue · Excess body weight · Subclinical atheromatosis

Abstract

Objective: There is a close relationship between excess adiposity and cardiovascular disease. Although body mass index (BMI) is the most used approach to estimate excess weight, other anthropometric indices have been developed to measure total body and abdominal adipos-

Eric Sánchez and Marta Sánchez contributed equally to this work.
For a list of ILERVAS project collaborators, see Appendix.

Albert Lecube, MD, PhD
Endocrinology and Nutrition Department, University Hospital Arnau de Vilanova
Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) Research Group, IRBLleida
Av. Rovira Roure 80, ES-25198 Lleida (Spain)
E-Mail alecube@gmail.com

ity. Here, our objective was to assess the usefulness of these anthropometric indices to detect subclinical atheromatous disease. **Methods:** A cross-sectional study with 6,809 middle-aged subjects (mean age, 57 [53–63] years) with low to moderate cardiovascular risk from the IL-ERVAS project. Measures of total body fat (BMI, Clínica Universidad de Navarra – Body Adiposity Estimator [CUN-BAE], and Deurenberg’s formula) and central adiposity (waist and neck circumferences, conicity index, waist-to-height ratio, Bonora’s equation, the A body adiposity index, and body roundness index) were performed in all participants. Bilateral carotid and femoral ultrasound vascular studies allowed the identification of subjects with plaque. **Results:** All measured indices were significantly higher in males with subclinical carotid or femoral plaques ($p \leq 0.021$ for all). Also, a positive and significant correlation between all indices and the number of affected territories was found ($p \leq 0.013$ for all). From the ROC analysis, all measurements identified patients with asymptomatic atheromatosis but none of them helped make clinical decisions. Regarding females, the results were less conclusive. **Conclusion:** Obesity indices are related to subclinical atheromatosis, especially in men, in a large cohort of middle-aged subjects. However, the indices could not detect the presence of arterial plaque, so, when used in isolation, are unlikely to be decisive.

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Cardiovascular diseases are responsible for an estimated 124,000 annual deaths in Spain and up to 17.5 million deaths worldwide [1, 2], with well-documented evidence for the association between body mass index (BMI) and cardiovascular mortality [3]. In fact, almost half the risk of coronary heart disease and three-quarters of the risk of stroke are mediated by excess body weight [4]. In this way, the carotid adventitial vasa vasorum, in which expansion to the avascular intima precedes the carotid intima-media thickness, was increased in subjects with morbid obesity in comparison with non-obese subjects and decreased after weight loss induced by bariatric surgery [5]. These data reinforce the role of excess weight in the development of atheromatous disease and have become a huge health problem linked to the worldwide increase in obesity prevalence [6, 7]. However, the current tools available for assessing cardiovascular risk in clinical practice still do not incorporate obesity measures into their equations.

Because of its simplicity and consistency, BMI is widely used in clinical and epidemiological studies to assess the presence of obesity. Nevertheless, the definition of obesity using BMI classification is far from perfect as it fails to provide an accurate measure of the amount and distribution of body fat [8, 9]. Also, the relationship between BMI and adiposity is clearly influenced by age, gender, and ethnicity [10]. Nowadays, a direct assessment of body adiposity can be achieved using dual-energy X-ray absorptiometry or magnetic resonance imaging (MRI). The former is widely recognized as the gold standard measurement of total adipose tissue whereas MRI and computed tomography (CT) scan better describe abdominal obesity [11]. However, the cost, complexity, and time demands of these well-established approaches limit their widespread use in clinical practice. For this reason, novel anthropometric indices that combine traditional measures have been developed to measure total body and abdominal adiposity [12–18]. However, little is known about the association of these mathematical equations and the presence of subclinical atheromatous disease.

On this basis, this study sought to determine and compare the discriminatory performance of obesity indices to better estimate the risk of subclinical atheromatosis. For this purpose, we applied three indices of total body fat plus seven indices of abdominal obesity in a large Spanish population with low to moderate cardiovascular risk. Also, all subjects underwent a bilateral carotid and femoral ultrasound exploration to assess the presence of atheromatous disease.

Methods

Design of the Study and Description of the Study Population

A total of 6,809 subjects were enrolled between January 2015 and December 2017 from thirty-one primary health care centres in the ILERVAS project, an ongoing prospective study dealing with occult atheromatous disease in the province of Lleida, Spain (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459) [19]. The inclusion criteria were as follows: age 45–70 years, no history of cardiovascular disease, and at least one cardiovascular risk factor (hypertension, smoking, obesity, dyslipidaemia, or a first-degree relative with premature cardiovascular disease). The exclusion criteria were: any type of diabetes, chronic kidney disease, active neoplasia, a life expectancy of less than 18 months, and pregnancy.

Assessment of Obesity-Related Parameters

Participants were placed in light clothing and without shoes. Weight and height were measured using standard medical equipment to the nearest 0.5 kg and 1.0 cm, respectively. BMI was calculated as the ratio of body weight (kg) to the height (m) squared. A non-stretchable tape with an accuracy of 0.1 cm was used to evaluate waist and neck circumferences. Waist circumference was measured midway between the lowest rib and the iliac crest on the horizontal plane with the subject in a standing position. Neck circumference was measured in a plane as horizontal as possible, at a point just below the larynx.

Two equations were added to BMI to estimate total body fat: the Clínica Universidad de Navarra – Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) and the formula proposed by Deurenberg et al. [12, 13]. The CUN-BAE was calculated as follows: $-44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$, where male = 0 and female = 1 for sex, and age = number of years. The Deurenberg equation assesses body fat using the formula: $(1.20 \times \text{BMI}) + (0.23 \times \text{age}) - (10.8 \times \text{sex}) - 5.4$, where sex is 0 for females and 1 for males.

Five equations were added to the waist and neck circumferences to estimate central adiposity: the conicity index proposed by Valdez [14] (1991), the waist-to-height ratio [15], the Bonora equation [16], the A body adiposity index developed by Krakauer and Krakauer [17] (2012), and the recently developed body roundness index proposed by Thomas et al. [18]. The conicity index is based on the hypothesis that people that accumulate abdominal fat have a silhouette like a double cone (that is, two cones sharing the same base, one positioned over the other), whereas subjects with less visceral fat have the shape of a cylinder [14]. Therefore, conicity index ranges from 1.73 (a perfect double cone) to 1.0 (a perfect cylinder) and was obtained following the equation: $0.109^{-1} \times \text{waist circumference (m)} \times (\text{weight [kg]}/\text{height [m]})^{-1/2}$ [14].

The waist-to-height ratio was calculated as waist circumference (m) divided by height (m) [15]. The equation proposed by Bonora et al. [16] uses different formulas according to gender: $-453.7 + (6.37 \times \text{waist circumference})$ for men, and $-370.5 + (4.04 \times \text{waist circumference}) + (2.62 \times \text{age})$ for women. To obtain the body shape index the eccentricity of the body (ϵ) is first determined [17]. The ϵ is a non-dimensional value that quantifies the degree of circularity of an ellipse, ranges from 0 (perfect circle) to 1 (a vertical line), and is calculated by the formula: $(1 - \pi^{-2} \times \text{waist circumference [m]}^2 \times \text{height [m]}^{-2})^{1/2}$. Subsequently, the next formula calculates the index: $364.2 - (365.5 \times \epsilon)$, in which values closer to 1 are related to rounder individuals, whereas lower values are associated with leaner individuals [17]. Finally, the body roundness index was calculated as: $\text{waist circumference (m)}/(\text{BMI}^{2/3} \times \text{height (m)}^{1/2})$ [18].

Assessment of Atheromatous Disease

Bilateral carotid (common artery, bifurcation, internal and external) and femoral (common and superficial) areas were explored by a single group of trained sonographers [20]. The ultra-

Table 1. Main clinical and metabolic data of the study population according to the presence of subclinical atheromatosis

	No atheromatosis	Subclinical atheromatosis	p value
Total n	2,132	4,677	–
Women	1,388 (65.1)	2,099 (44.9)	<0.001
Age, years	56 [52–61]	58 [53–63]	<0.001
Current or former smoker	998 (46.8)	3,000 (64.1)	<0.001
Blood hypertension	712 (33.4)	2,019 (43.2)	<0.001
Systolic BP, mm Hg	126 [116–138]	132 [121–143]	<0.001
Diastolic BP, mm Hg	80 [74–86]	82 [76–88]	<0.001
Pulse pressure, mm Hg	46 [39–54]	49 [42–58]	<0.001
Dyslipidaemia	1,012 (47.5)	2,557 (54.7)	<0.001
Total cholesterol, mg/dL	202 [179–228]	204 [181–230]	0.044
Obesity	671 (31.5)	1,371 (29.3)	0.071
BMI, kg/m ²	28.6 [25.9–32.0]	28.5 [25.3–32.0]	0.088

Data are expressed as n (%) or median [interquartile range]. BP, blood pressure; BMI, body mass index.

sound study was done using an ultrasonic Doppler Ultrasound Vivid-I (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) equipped with a linear transducer broadband linear 12L-RS/4–13 MHz. Standardized and validated scanning and reading protocols were used [20]. A plaque was defined as focal intima-media intrusion into the lumen ≥ 1.5 mm thick, and subclinical atheromatosis was defined as the presence of at least one plaque in any of the twelve assessed areas [21, 22]. The number of affected territories, ranging from 0 to 12, was noted.

Covariate Assessment

The smoking status (never/current/former) was recorded. Smokers who stopped smoking ≥ 1 year prior to recruitment were considered former smokers. Blood pressure was measured in triplicate, after a 5-min rest using an automated device (Omron M6 Comfort HEM-7221-E; Omron Healthcare, Kyoto, Japan) at 2-min intervals, and the mean of the last two was calculated. Pulse pressure, subtracting the diastolic from the systolic blood pressure, was also assessed. Finally, a dried capillary blood sample for total cholesterol (mg/dL) measurement was performed using a REFLOTRON® (Roche Diagnostics, GmbH, Germany).

Statistical Analysis

Subjects were classified based on the diagnosis of subclinical atheromatosis. The normal distribution of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Given its skewed distribution, quantitative data are expressed as the median (interquartile range). Baseline characteristics across the presence of subclinical atheromatous disease were compared by the Mann-Whitney U test for quantitative variables, and the Pearson χ^2 test for categorical variables. The relationships between obesity indices were assessed by the Spearman correlation test.

The areas under receiver operating characteristic (ROC) curves with a complete sensitivity/specificity report were calculated to examine the diagnostic ability of each adiposity measure to discriminate subclinical atheromatosis. An odds ratio with its 95% confidence interval was finally calculated. The total area under the ROC curve was interpreted using the following guidelines: 0.9–1.0, excellent; 0.8–0.9, good; 0.7–0.8, fair; 0.6–0.7, poor; and 0.5–0.6, not useful.

All statistical analyses were performed using SSPS statistical package (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; IBM, Armonk, NY, USA). All p values were based on a two-sided test of statistical significance, set at $p < 0.05$.

Table 2. Results of the obesity indices in male and female participants according to the presence of subclinical atheromatosis

	No atheromatosis	Subclinical atheromatosis	p value
<i>Male subjects</i>			
<i>n</i>	744	2,578	–
Total body fat			
BMI, kg/m ²	28.4 [25.8–31.4]	28.8 [26.4–31.8]	0.021
CUN-BAE, %	29.8 [26.1–33.4]	30.6 [27.4–34.1]	<0.001
Deurenberg, %	30.2 [26.8–33.9]	31.4 [28.1–35.2]	<0.001
Central adiposity			
Waist circumference, cm	101 [94–108]	102 [96–110]	0.003
Conicity index	1.32 [1.28–1.36]	1.33 [1.30–1.38]	<0.001
Waist-to-height ratio	0.58 [0.55–0.63]	0.60 [0.56–0.64]	<0.001
Bonora, cm ²	189.7 [145.1–234.3]	196.0 [157.8–247.0]	0.003
A body shape index	0.083 [0.080–0.084]	0.083 [0.081–0.085]	<0.001
Body roundness index	5.01 [4.23–6.06]	5.34 [4.51–6.31]	<0.001
Neck circumference, cm	40.5 [39.0–42.5]	41.0 [39.0–43.0]	0.004
<i>Female subjects</i>			
<i>n</i>	1,388	2,099	–
Total body fat			
BMI, kg/m ²	28.6 [25.1–32.3]	28.4 [25.2–32.2]	0.772
CUN-BAE, %	42.2 [38.2–46.3]	42.3 [38.5–46.2]	0.351
Deurenberg, %	31.5 [27.3–36.5]	32.0 [27.9–36.4]	0.039
Central adiposity			
Waist circumference, cm	98 [90–106]	99 [92–107]	0.120
Conicity index	1.35 [1.30–1.40]	1.36 [1.31–1.41]	<0.001
Waist-to-height ratio	0.63 [0.58–0.68]	0.63 [0.58–0.69]	0.077
Bonora, cm ²	180.2 [147.1–215.9]	189.1 [155.1–224.9]	0.076
A body shape index	0.084 [0.081–0.087]	0.085 [0.082–0.088]	<0.001
Body roundness index	6.00 [4.90–7.25]	6.09 [4.98–7.40]	<0.001
Neck circumference, cm	35.0 [33.0–36.5]	35.0 [35.5–37.0]	0.001

Data are expressed as median [interquartile range]. BMI, body mass index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra – Body Adiposity Estimator.

Results

The prevalence of subclinical atheromatous disease in the study population was 68.6%. The main clinical and metabolic data of the study population according to the presence of at least one plaque are shown in Table 1. Atheromatosis was higher in smokers and men, and increased with age, blood pressure levels, and total cholesterol concentration. However, no differences in the prevalence of obesity according to BMI (29.3 vs. 31.5%, $p = 0.071$) or in BMI values (28.5 [25.3–32.0] vs. 28.6 [25.9–32.0] kg/m², $p = 0.088$) were observed when comparing participants with and without subclinical atheromatous disease.

Table 2 displays the results of the obesity indices related to total body fat and central adiposity according to gender in participants with and without atheromatous disease. All measured indices were significantly higher in male individuals with subclinical atheromatosis in comparison with subjects without carotid or femoral plaques ($p \leq 0.021$ for all). However, when female participants were evaluated, we failed to find significant differences in indices related with total body fat, such as BMI and CUN-BAE, and abdominal adiposities, such as waist circumference, waist-to-height ratio, and Bonora's equation.

In male subjects, a positive and significant correlation between all indices for fat accumulation and the number of arterial territories with plaque was found in the bivariate analysis

Table 3. Correlations of obesity indices with the number of affected territories with plaque according to gender distribution

	Male subjects		Female subjects	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	0.043	0.013	-0.011	0.528
CUN-BAE (%)	0.077	<0.001	0.012	0.473
Deurenberg (%)	0.117	<0.001	0.033	0.054
Waist circumference (cm)	0.064	<0.001	0.028	0.094
Conicity index	0.130	<0.001	0.092	<0.001
Waist-to-height ratio	0.105	<0.001	0.030	0.081
Bonora (cm ²)	0.063	<0.001	0.087	<0.001
A body shape index	0.131	<0.001	0.100	<0.001
Body roundness index	0.105	<0.001	0.030	0.080
Neck circumference (cm)	0.066	<0.001	0.063	<0.001

BMI, body mass index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra – Body Adiposity Estimator.

($p \leq 0.013$ for all comparisons) (Table 3). Nevertheless, in female participants, the correlation with total affected territories was only significant for the conicity index, Bonora's equation, the A body shape index, and neck circumference ($p < 0.001$ for all comparisons).

From the ROC analysis, we show that in male participants, all measurements related to either total body or abdominal adiposity were useful indicators to identify patients with asymptomatic atheromatosis (Table 4). However, the total area under the ROC curve indicates that none of them is helpful for taking clinical decisions in our population. When the ROC analysis was applied to female participants, although Deurenberg's index, conicity index, the A body shape index, and neck circumference were able to discriminate individuals with atheromatous disease, none of them appeared to be of clinical interest in the identification of vulnerable subjects.

Discussion

This study compares the relationship between different equations used to estimate body fat and abdominal obesity and the presence of subclinical atheromatosis in a middle-aged Caucasian cohort. Our data support the hypothesis that excess body fat is related to the presence of at least one plaque in any of the twelve assessed areas in carotid and femoral arteries. However, we should also note three main findings from our work: (i) a marked difference between the two genders, suggesting that sex-specific values should be used in clinical practice when attempting to evaluate adiposity accumulation in a general population; (ii) the absence of clear differences between indices related to total body or abdominal adiposity to better discriminate the presence of subclinical atheromatosis; and (iii) no isolated obesity index appears to be good enough to be incorporated in clinical practice to identify subjects at risk.

The relationship between obesity and cardiovascular diseases is well known and is predominantly related to the visceral accumulation of fat depots. Visceral fat area quantified by MRI or dual-source CT has been shown to effectively identify carotid atherosclerosis, especially in Asian populations [23–25]. When the visceral fat area was measured in 3,381 participants older than 40 years without a previous history of cardiovascular diseases, a clear and independent association with carotid intima-media thickness was observed [23]. Also, when waist circumference was used as a surrogate of abdominal adiposity, similar results were

Table 4. ROC curves and appropriate cut-off of adiposity indexes in subclinical atheromatous disease prediction among male and female subjects

	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUROC	95% CI	p
Male subjects						
BMI, kg/m ²	26.5	0.740	0.690	0.528	0.504–0.552	0.021
CUN-BAE, %	26.3	0.814	0.743	0.545	0.521–0.569	<0.001
Deurenberg, %	26.3	0.852	0.770	0.565	0.541–0.589	<0.001
Waist circumference, cm	94.5	0.777	0.712	0.536	0.513–0.560	0.002
Conicity index	1.36	0.383	0.272	0.566	0.543–0.589	<0.001
Waist-to-height ratio	0.59	0.561	0.456	0.560	0.536–0.584	<0.001
Bonora, cm ²	148.3	0.777	0.712	0.536	0.513–0.560	0.002
Body roundness index	5.15	0.558	0.452	0.560	0.536–0.584	<0.001
A body shape index	0.085	0.316	0.207	0.561	0.538–0.584	<0.001
Neck circumference, cm	41.3	0.442	0.380	0.534	0.511–0.588	0.012
Female subjects						
BMI, kg/m ²	26.5	0.656	0.638	0.497	0.477–0.517	0.772
CUN-BAE, %	35.1	0.908	0.886	0.509	0.490–0.529	0.351
Deurenberg, %	30.1	0.628	0.574	0.521	0.501–0.541	0.036
Waist circumference, cm	90.5	0.775	0.738	0.516	0.496–0.535	0.121
Conicity index	1.36	0.539	0.452	0.548	0.529–0.568	<0.001
Waist-to-height ratio	0.65	0.417	0.385	0.518	0.498–0.537	0.073
Bonora, cm ²	176.3	0.606	0.528	0.548	0.528–0.567	<0.001
Body roundness index	4.30	0.884	0.850	0.518	0.498–0.538	0.072
A body shape index	0.085	0.520	0.446	0.552	0.533–0.572	<0.001
Neck circumference, cm	34.8	0.561	0.503	0.534	0.514–0.554	0.001

AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; BMI, body mass index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra – Body Adiposity Estimator.

communicated not only in Asian participants but also in Europeans [26, 27]. In this way, waist circumference, together with serum concentrations of low-density lipoprotein cholesterol and insulin, was directly associated with the 6-year progression of carotid intima-media thickness in a population of 1,809 young adults from Finland [26]. Similarly, waist circumference was significantly related to carotid intima-media thickness in 518 postmenopausal Chinese women aged 50–64 years, independent of age, hormone therapy, sociodemographic factors, and BMI [27]. Our results, assessing several indices of total body fat and abdominal obesity in a large Spanish population with low to moderate cardiovascular risk, support the association of excess adiposity stores with subclinical atherosclerosis. However, the magnitude of this association is weak and precludes the application of obesity indices alone to screen subjects at risk of suffering cardiovascular events.

Our study also reinforces the concept that obesity indices are gender specific. The reasons for gender disparity are unclear, although differences in regional adipose tissue distribution and body fatness are well documented [28]. In fact, all tested indices in males included in the ILERVA project appear to be significantly higher in those with atheromatous disease compared to subjects without plaque. However, only one of the three indices that estimate total body fat and four of the seven indices that assess abdominal adiposity follow this pattern among women. Data from 1,005 middle-aged Chinese individuals (49% women) free of cardiovascular disease who underwent MRI showed that visceral fat adiposity effectively identified carotid atherosclerosis in men but not in women [25]. However, among 3,001 participants from the Framingham Heart Study (52% women) free of clinical cardiovascular disease, relationships between the visceral adipose tissue assessed by multidetector CT and metabolic risk factors were consistently stronger in women than in men [29]. Also, in the

Jackson Heart Study, with 2,477 participants (64% women), the association of visceral and subcutaneous adipose tissue with most of the evaluated risk factors was stronger for women than for men [30].

Previous studies have evaluated the relation of obesity indices with the presence of vascular risk factors rather than their capacity to discriminate subjects with atheromatous disease. In this way, our study demonstrates that the estimation of total body fat with the Deurenberg equation, as well as the calculation of central adiposity with the conicity index, the body roundness index, and the A body shape index can identify subjects with at least one carotid or femoral plaque in both genders. The prediction of the percentage of body fat using the age- and sex-specific equation proposed in 1991 by Deurenberg et al. [13] takes for granted that, when the BMI increases over a certain threshold, the excess value is for a fixed part due to body fat. This equation correlated well with body fat measured by either dual-energy X-ray absorptiometry or densitometry (underwater weighing) in a cross-sectional observational study that included 234 females and 182 males [31]. However, no previous data about its relationship with vascular diseases have been communicated.

The conicity index does not include gender-discriminating measures for the estimation of central obesity. Although its measurement was associated with type 2 diabetes and hypertension in Brazilian women, it failed to correlate with the plasma atherogenic index in 414 sedentary young males from Nigeria or in 909 relatively lean patients in maintenance haemodialysis from China [32–34]. In addition, the conicity index did not show a positive association with the presence of stenosis in major coronary arteries in 610 subjects from Iran [35]. The low ability of this index to predict vascular disease has been justified because weight might dilute the influence of height according to its formula [36]. Therefore, our results present the first positive data supporting the role of the conicity index in low to moderate cardiovascular risk populations, albeit its total area under the ROC curve suggests it as not useful.

The predictive capability of the body roundness index for identifying cardiovascular diseases was first assessed by Maessen et al. [37] in 4,627 Dutch participants of the Nijmegen Exercise Study. In this cross-sectional study, when comparing the lowest with the highest quintile of the index, the adjusted OR (95% CI) to identify the previous history of myocardial infarction and stroke showed a 3-fold significant increase but was not superior to BMI or waist circumference. On the other hand, the A body shape index was more predictive for premature mortality risk across age, sex, and weight than either waist circumference or BMI in the USA population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 [17]. In another national survey, the British Health and Lifestyle Survey (HALS), the A body shape index was a consistent predictor of mortality hazard over at least 20 years of follow-up, and participants who experienced a rise in their index were at greater risk than those who experienced a decrease [38]. Similarly, in a 13-year follow-up cohort study with 41,020 Spanish adults, the A body shape index, waist circumference, and waist-to-hip ratio, but not BMI, were significantly associated with the total incidence of stroke in men [39].

Finally, neck circumference is considered a promising marker not only for upper-body subcutaneous fat but also for visceral obesity [40, 41]. In fact, its measurement was positively associated with visceral fat among the 1,053 adults included in the Brazilian Metabolic Syndrome Study and has shown a strong correlation with 10-year coronary artery disease risk as calculated by the Framingham risk score [42, 43]. However, neck circumference was not associated with advanced atherosclerosis in 120 subjects who underwent coronary angiography and carotid Doppler ultrasound [44]. Our data also failed to identify neck circumference as a better predictor of subclinical atherosclerosis than the rest of the obesity indices.

Some potential limitations must be underlined in our study. First, and probably the main one, is that we lack the true percentage and distribution of body fat determined with a gold standard tool. There is accumulating evidence that once visceral adipose tissue increases,

dyslipidaemia and endothelial dysfunction remain as additive risk factors in the promotion of atherosclerosis [29, 30, 45]. However, the close relationship between obesity indices and adiposity has been previously well established, and remarkable differences between them have not been detected in our large population. These findings are not especially novel. However, the use of so many of the proposed indices allows a clear evaluation of the comparative clinical value of such indices. Second, we have not evaluated other obesity indices including hip circumference, abdominal volume index, body adiposity index, and waist-to-hip ratio. We are not sure whether their inclusion would improve our results. Third, as an observational and cross-sectional study, a causal relationship between excess body adiposity and subclinical atheromatosis cannot be established.

In conclusion, our data show that obesity indices are related to subclinical atheromatosis, especially in men, in a large cohort of middle-aged subjects with low to moderate cardiovascular risk. However, the indices could not detect the presence of arterial plaque, so its applicability in clinical practice in an isolated way might be not decisive. Global cardiovascular risk assessment to identify the most vulnerable subjects at risk of suffering an event is far from perfect, and all involved factors need to be considered globally.

Appendix

ILERVAS Project Collaborators

José Manuel Valdivielso (University of Lleida, Lleida, Spain), Marcelino Bermúdez-López (University of Lleida, Lleida, Spain), Montse Martínez-Alonso (University of Lleida, Lleida, Spain), Manuel Sánchez-de-la-Torre (University of Lleida, Lleida, Spain; Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain), Dinora Polanco (University of Lleida, Lleida, Spain), Ferrán Barbé (University of Lleida, Lleida, Spain; Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain), Guillermo Suárez (University of Lleida, Lleida, Spain; Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain), Laura Colàs-Campàs (University of Lleida, Lleida, Spain), Ikram Benabdelhak Manuel Portero-Otin (University of Lleida, Lleida, Spain), Mariona Jové (University of Lleida, Lleida, Spain), Eva Miquel (Balaguer Primary Health Care Unit, Lleida, Spain), Cristina Farràs (Borges Blanques Primary Health Care Unit, Lleida, Spain).

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Diputació de Lleida and Generalitat de Catalunya (2017SGR696 and SLT0021600250) and Menarini Spain S.A. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas and CIBER de Enfermedades Respiratorias are initiatives of the Instituto de Salud Carlos III. The authors would also like to thank Fundació Renal Jaume Arnó, Eva Castro, Virtudes María, Marta Elias, Teresa Vidal, M^a del Valle Peña, Cristina Dominguez, Noemi Nova, Alba Prunera, Núria Sans, Meritxell Soria, and the Primary Care teams from Lleida for recruiting subjects and for their efforts in the accurate development of the ILERVAS project.

Statement of Ethics

Informed and written consent was obtained from all participants, and the protocol was approved by the Arnau de Vilanova University Hospital ethics committee (CEIC-1410). The study was conducted according to the ethical guidelines of the Helsinki Declaration and Spanish legislation regarding the protection of personal data was also followed.

Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Instituto Nacional de Estadística - INE. Defunciones según la causa de muerte. Available from: http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf.
- Global Health Estimates. Deaths, disability-adjusted life year (DALYs), years of life lost (YLL) and years lost due to disability (YLD) by cause, age and sex, 2000–2012. Geneva: World Health Organization. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/.
- Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Jun;374(25):2430–40.
- Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G; Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014 Mar;383(9921):970–83.
- Rius F, Sánchez E, Betriu A, Baena-Fustegueras JA, Yeramian A, Vidal T, et al. Influence of morbid obesity and bariatric surgery impact on the carotid adventitial vasa vasorum signal. *Obes Surg*. 2018 Dec;28(12):3935–42.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr;387(10026):1377–96.
- Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al.; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017 Dec;390(10113):2627–42.
- Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI – phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7(5):322–8.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes*. 2012 Feb;36(2):286–94.
- Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2010 May;34(5):791–9.
- Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009 Sep;4(9):e7038.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):383–8.
- Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991 Mar;65(2):105–14.
- Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(9):955–6.
- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012 Mar;13(3):275–86.
- Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism*. 1995 Dec;44(12):1617–25.
- Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One*. 2012;7(7):e39504.
- Thomas DM, Bredlau C, Bony-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Nov;21(11):2264–71.
- Betriu A, Farràs C, Abajo M, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Barbé F, et al. Randomised intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease and its impact on morbidity and mortality: the ILERVAS project. *Nefrologia*. 2016 Jul-Aug;36(4):389–96.
- Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Pare GJ, Stevens JM. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke*. 2000 Sep;31(9):2189–96.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al.; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force; Endorsed by the Society for Vascular Medicine. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93–111.

- 22 Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al.; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):346–9.
- 23 Ren C, Zhang J, Xu Y, Xu B, Sun W, Sun J, et al. Association between carotid intima-media thickness and index of central fat distribution in middle-aged and elderly Chinese. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Oct;13(1):139.
- 24 Oike M, Yokokawa H, Fukuda H, Haniu T, Oka F, Hisaoka T, et al. Association between abdominal fat distribution and atherosclerotic changes in the carotid artery. *Obes Res Clin Pract.* 2014 Sep-Oct;8(5):e448–58.
- 25 Wang Y, Ma X, Zhou M, Zong W, Zhang L, Hao Y, et al. Contribution of visceral fat accumulation to carotid intima-media thickness in a Chinese population. *Int J Obes.* 2012 Sep;36(9):1203–8.
- 26 Koskinen J, Kähönen M, Viikari JS, Taitinen L, Laitinen T, Rönkämaa T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 2009 Jul;120(3):229–36.
- 27 Yu RH, Ho SC, Ho SS, Woo JL, Ahuja AT. Association of general and abdominal obesity and metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese postmenopausal women. *Menopause.* 2008 Jan-Feb;15(1):185–92.
- 28 Després JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Aug;20(8):1932–8.
- 29 Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Jul;116(1):39–48.
- 30 Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5419–26.
- 31 Deurenberg P, Andreoli A, Borg P, Kukkonen-Harjula K, de Lorenzo A, van Marken Lichtenbelt WD, et al. The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations. *Eur J Clin Nutr.* 2001 Nov;55(11):973–9.
- 32 Andrade MD, Freitas MC, Sakumoto AM, Pappiani C, Andrade SC, Vieira VL, et al. Association of the conicity index with diabetes and hypertension in Brazilian women. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Oct;60(5):436–42.
- 33 Ezeukwu AO, Agwubike EO. Anthropometric measures of adiposity as correlates of atherogenic index of plasma in non-obese sedentary Nigerian males. *Libyan J Med.* 2014;9(1):23798.
- 34 Zhou C, Peng H, Yuan J, Lin X, Zha Y, Chen H. Visceral, general, abdominal adiposity and atherogenic index of plasma in relatively lean hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2018 Aug;19(1):206.
- 35 Salari A, Shakiba M, Mahdavi-Roshan M, Gholipour M, Naghsbandi M, Rajabi R. The association between various indices of obesity and severity of atherosclerosis in adults in the north of Iran. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(50):e5670.
- 36 Motamed N, Sohrabi M, Poustchi H, Maadi M, Malek M, Keyvani H, et al. The six obesity indices, which one is more compatible with metabolic syndrome? A population-based study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Jul - Sep;11(3):173–7.
- 37 Maessen MF, Eijsvogels TM, Verheggen RJ, Hopman MT, Verbeek AL, de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One.* 2014 Sep;9(9):e107212.
- 38 Krakauer NY, Krakauer JC. Dynamic association of mortality hazard with body shape. *PLoS One.* 2014 Feb;9(2):e88793.
- 39 Abete I, Arriola L, Etxezarreta N, Mozo I, Moreno-Iribas C, Amiano P, et al. Association between different obesity measures and the risk of stroke in the EPIC Spanish cohort. *Eur J Nutr.* 2015 Apr;54(3):365–75.
- 40 Arias Téllez MJ, Martínez-Tellez B, Soto J, Sánchez-Delgado G. [Validity of neck circumference as a marker of adiposity in children and adolescents, and in adults: a systematic review]. *Nutr Hosp.* 2018 Apr;35(3):707–21. Spanish.
- 41 Zhao L, Huang G, Xia F, Li Q, Han B, Chen Y, et al. Neck circumference as an independent indicator of visceral obesity in a Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2018 Apr;17(1):85.
- 42 Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jun;78(6):874–81.
- 43 Koppad AK, Kaulgud RS, Arun BS. A study of correlation of neck circumference with Framingham Risk Score as a predictor of coronary artery disease. *J Clin Diagn Res.* 2017 Sep;11(9):OC17–20.
- 44 Maddaloni E, Cavallari I, De Pascalis M, Keenan H, Park K, Manfrini S, et al. Relation of body circumferences to cardiometabolic disease in overweight-obese Subjects. *Am J Cardiol.* 2016 Sep;118(6):822–7.
- 45 Luna-Luna M, Medina-Urrutia A, Vargas-Alarcón G, Coss-Rovirosa F, Vargas-Barrón J, Pérez-Méndez Ó. Adipose tissue in metabolic syndrome: onset and progression of atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015 Jul;46(5):392–407.

ESTUDIO 3

Adiposidad estimada y productos finales de la glicación avanzada (AGEs)

El exceso de peso ha demostrado ocasionar un mayor riesgo tanto de diabetes como de enfermedad cardiovascular a medio y largo plazo, pero no todos los pacientes presentan la misma evolución ^(8,113). Hasta la fecha se desconoce el desencadenante para el desarrollo de estas, aunque entre las diferentes hipótesis, cada vez cobra mayor relevancia el posible papel de la adaptación inflamatoria frente a la hipoxia tisular, producida por la expansión del tejido adiposo blanco ^(41,42). Estos hechos están relacionados con la aparición de resistencia a la insulina, de disfunción endotelial y de arterioesclerosis, así como una mayor tasa de eventos cardiovasculares ⁽⁴⁷⁾.

El patrón proinflamatorio y el estrés oxidativo se han asociado con un aumento endógeno de la glicosilación de proteínas. A su vez, el aumento de los productos finales de glicosilación avanzada (AGEs) se ha asociado con una mayor formación de placas de ateroma y un aumento del riesgo cardiovascular ^(188,189). Estudios poblacionales, como “*Lifelines cohort*”, han demostrado que su aumento está relacionado de forma independiente no solo con la edad y el nivel de HbA1c, sino también con el IMC, así como con la obesidad visceral ^(190,192). Mientras que otros, como nuestro grupo, han publicado que este aumento de AGEs en pacientes con obesidad mórbida es a expensas de aquellos sujetos con síndrome metabólico, por lo que podría considerarse una forma de identificar a aquellos pacientes que presentan una “obesidad metabólicamente enferma” ⁽¹⁹¹⁾. Por ello, en nuestra población del proyecto ILERVAS (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459), con un riesgo cardiovascular leve-moderado, nuestro objetivo fue investigar si la acumulación de AGEs, estimada mediante el estudio de la autofluorescencia cutánea (SAF), podría ayudarnos a identificar de forma temprana y sencilla a aquellos pacientes con mayor riesgo de síndrome metabólico.

En este trabajo analizamos la información procedente de 4.254 participantes reclutados entre los años 2015 y 2018, en los que se evaluó la relación entre la medición de la SAF y los índices de adiposidad corporal total y abdominal. Se analizó el área bajo la curva ROC para cada índice antropométrico.

Las principales características clínicas de los sujetos incluidos en el estudio, en función de la presencia de los niveles de SAF, se muestran en la **tabla 22**. La prevalencia de valores elevados de los AGEs en función de la edad estuvo presente en el 49,1% de nuestra población, entre los que predominaban sujetos fumadores o exfumadores. Sorprendentemente, este grupo con niveles elevados de AGEs presentó una mayor prevalencia de hipertensión arterial y dislipemia.

Tabla 22. Características basales de los pacientes según los valores de la autofluorescencia cutánea.

	SAF normal (n=3,139)	SAF elevado (n=1,115)	p
Mujer, n (%)	1,576 (50.2)	548 (49.1)	0.543
Edad (años)	57 [52-63]	57 [54-61]	0.003
Hábito tabáquico (actual y exfumador), n (%)	1,840 (58.6)	856 (76.8)	<0.001
Diagnóstico de obesidad, n (%)	941 (30.0)	311 (27.9)	0.189
Diagnóstico hipertensión arterial, n (%)	1,296 (41.3)	390 (35.0)	<0.001
Fármacos antihipertensivos, n (%)	1,036 (33.0)	313 (28.1)	0.002
Diagnóstico dislipemia, n (%)	1,635 (52.1)	495 (44.4)	<0.001
Hipolipemiantes, n (%)	555 (17.7)	157 (14.1)	0.006

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje). Fármacos antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, antagonista de receptores de angiotensina II, betabloqueantes, calcioantagonistas y otros. Hipolipemiantes incluyen estatinas, fibratos, ezetimibe y ácidos grasos omega 3.

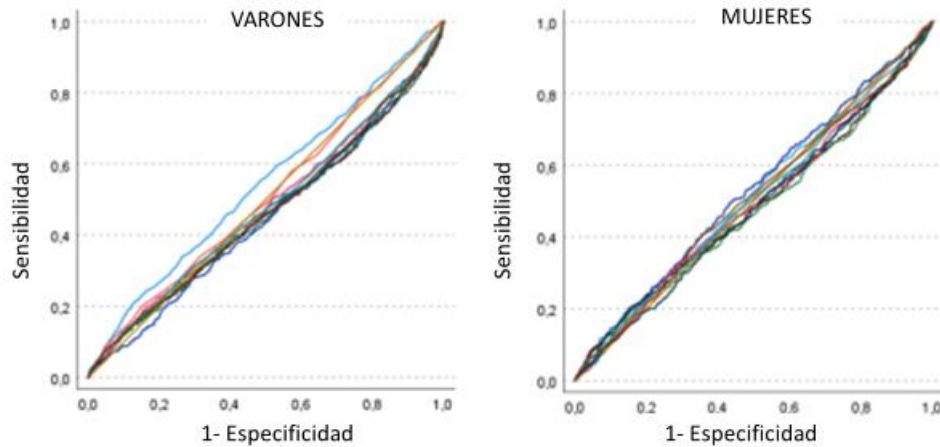
En el análisis bivariado, prácticamente ninguna de las fórmulas para estimar la grasa corporal total o la grasa abdominal presentó correlación significativa con la medición de la SAF. Aquellas con resultado significativo, presentaron una pendiente (valor de r) muy poco marcada y/o no se replicaba en el otro sexo (**tabla 23**).

Tabla 23. Correlación bivariada de la autofluorescencia cutánea con los índices antropométricos.

	Varones		Mujeres	
	r	p	r	p
IMC (Kg/m ²)	-0.052	0.017	0.024	0.269
CUN-BAE (%)	-0.015	0.481	0.038	0.084
Deurenberg (%)	0.030	0.162	0.051	0.019
Perímetro de cintura (cm)	-0.015	0.497	0.042	0.050
Índice de conicidad	0.099	<0.001	0.058	0.007
Relación cintura-altura	0.028	0.202	0.052	0.016
Bonora (cm ²)	-0.015	0.447	0.078	<0.001
ABSI	0.146	<0.001	0.048	0.028
Índice redondez	0.028	0.200	0.052	0.016
Perímetro de cuello (cm)	-0.006	0.768	0.010	0.657
Masa magra (Kg)	-0.120	<0.001	-0.012	0.578

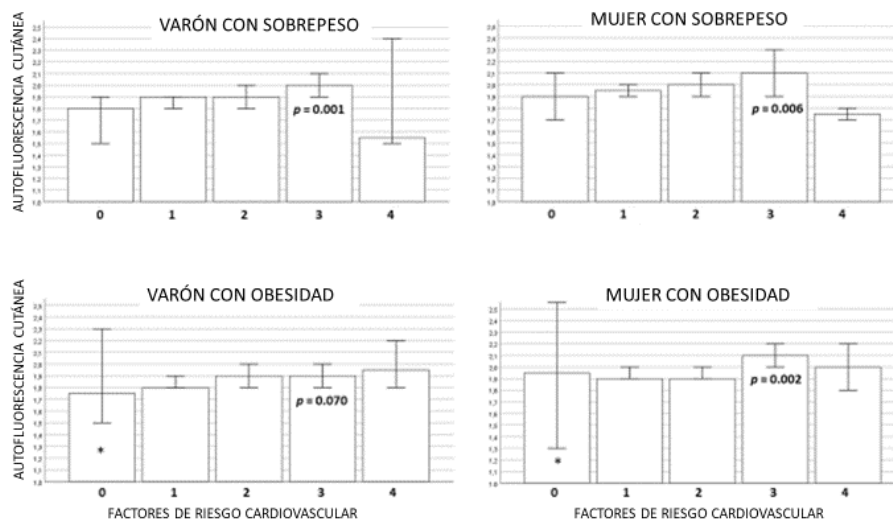
En el análisis del área bajo la curva ROC, los índices de adiposidad tampoco demostraron capacidad para identificar a los participantes con niveles elevados de AGEs (**figura 19**).

Figura 19. Análisis de la curva ROC para evaluar la precisión de los índices de obesidad para la identificación de niveles elevados de AGEs.



Finalmente, analizamos la relación del valor de la SAF con el número de factores de riesgo cardiovascular (historia de tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad), tanto en sujetos con preobesidad como con obesidad (clasificación según IMC). Así, observamos una mayor concentración subcutánea de AGEs cuanto mayor era el número de factores de riesgo cardiovascular, siendo significativo cuando comparamos aquellos con al menos 3 factores con los que no tienen ninguno (**Figura 20**). Estos resultados fueron similares cuando asumimos obesidad marcada por la formula CUN-BAE, en lugar del IMC.

Figura 20. Resultados de la autofluorescencia cutánea según su número de factores de riesgo cardiovascular como historia de tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad en hombres y mujeres.



En conclusión, no se observó un aumento significativo de los AGE con respecto a la obesidad general ni a la obesidad abdominal, sin diferencias tampoco cuando se diferencia por sexos. Sin embargo, nuestra cohorte sí muestra un progresivo incremento de los AGEs, estimados mediante la SAF, a medida que los sujetos evaluados presentan mayor acumulación de factores de riesgo cardiovascular. Así, la medición de SAF podría sugerirse como una prueba no invasiva con utilidad para identificar a aquellos pacientes con obesidad “no saludable”.

ESTUDIO 4

Valoración del impacto de la dieta mediterránea y la actividad física sobre la adiposidad corporal.

La prevalencia de la obesidad crece de manera exponencial a nivel mundial y con ella las muertes asociadas a sus comorbilidades ⁽³⁾. El cambio de hábitos de vida con una alimentación en general más calórica y menor actividad física podrían explicar este incremento. La dieta mediterránea se ha asociado con menor adiposidad, así como disminución de la morbimortalidad y, por otro lado, la actividad física ayuda a disminuir el exceso de peso a expensas de masa grasa ^(173, 178). Es por ello por lo que, en este estudio hemos querido evaluar el impacto de estos dos factores en la composición corporal estimada por diferentes índices.

Para ello se analizaron los resultados de dos cuestionarios validados de adherencia a la dieta mediterránea (MEDAS) y la actividad física (IPAQ) en 6.672 sujetos de mediana edad con moderado riesgo cardiovascular incluidos en el proyecto ILERVAS. Se evaluó su asociación con tres índices de adiposidad total, siete medidas de adiposidad central y una fórmula de masa magra corporal.

En la **tabla 24** podemos apreciar las características de los pacientes respecto a su actividad física. El 66,0% de los participantes mostraron bajos niveles de actividad, caracterizándose por ser principalmente varones con un mayor IMC y mostrar una mayor tasa de hipertensión arterial y niveles de colesterol.

Tabla 24. Principales características clínicas y comorbilidades de toda la población de estudio según su práctica de actividad física.

	Baja	Moderada	Vigorosa	p*	p**
n (%)	4,408 (66.0)	1,884 (28.2)	380 (5.6)	-	-
Mujer, n (%)	2,137 (48.5)	1,192 (63.3)	97 (25.5)	<0.001	<0.001
Edad (años)	57 [52;62]	59 [54;64]	54 [50;60]	<0.001	<0.001
Hábito tabáquico, n (%)	2,704 (61.3)	992 (52.7)	220 (57.0)	0.186	0.062
Hipertensión, n (%)	1,764 (40.0)	778 (41.3)	125 (32.9)	0.006	0.002
Tensión arterial sistólica (mmHg)	131 [120;142]	129 [119;142]	127 [117;137]	0.091	0.768
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82 [75;88]	81 [75;87]	81 [75;87]	0.146	1.000
Dislipemia, n (%)	2,276 (51.6)	1,031 (54.7)	203 (53.4)	0.503	0.642
Colesterol total \geq200 mg/dL, n (%)	2,385 (54.1)	1,086 (57.6)	196 (51.6)	0.343	0.030
Obesidad, n (%)	1,361 (30.9)	561 (29.8)	78 (20.5)	<0.001	<0.001
IMC (Kg/m²)	28.8 [25.9;32.2]	28.3 [25.4;31.6]	27.7 [25.1;30.2]	<0.001	0.002
Fármacos antitrombóticos n(%)	138 (3.1)	57 (3.0)	13 (3.4)	0.756	0.684

Hábito tabáquico incluye fumadores actuales y exfumadores. Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje). Fármacos antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, antagonista de receptores de angiotensina II, betabloqueantes, calcioantagonistas y otros. Hipolipemiantes incluyen estatinas, fibratos, ezetimibe y ácidos grasos omega 3. Los fármacos antitrombóticos incluyen anticoagulantes y antiagregantes.

Por su parte, solo el 8,1% de los participantes mostraron una adherencia elevada a la dieta mediterránea, mientras que la gran mayoría, el 75,7%, la seguían con una intensidad moderada (**tabla 25**). Esta frecuencia de consumo mostró una relación inversamente proporcional con el IMC y mayor tasa de tabaquismo, aunque también menor prevalencia de dislipemia e hipertensión.

Tabla 25. Principales características clínicas y comorbilidades de la población de estudio según su adherencia a la dieta mediterránea.

	Baja	Moderada	Alta	p*	p**
n (%)	1,076 (16.1)	5,054 (75.7)	542 (8.1)	-	-
Mujer, n (%)	419 (38.9)	2,695 (53.3)	213 (57.6)	<0.001	0.060
Edad (años)	55 [51;60]	58 [53;63]	58 [54;64]	<0.001	0.240
Hábito tabáquico, n (%)	763 (70.9)	2,896 (57.3)	257 (47.4)	<0.001	<0.001
Hipertensión, n (%)	397 (36.9)	2,036 (40.3)	234 (43.2)	0.015	0.193
Tensión arterial sistólica (mmHg)	129 [119;142]	130 [120;142]	129 [119;137]	0.257	0.257
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82 [76;88]	81 [75;88]	80 [74;87]	0.003	0.093
Dislipemia, n (%)	512 (47.6)	2,686 (53.1)	312 (57.6)	<0.001	0.050
Colesterol total ≥ 200 mg/dL, n (%)	572 (53.2)	2,781 (55.0)	314 (57.9)	0.069	0.196
Obesidad, n (%)	213 (29.0)	3,515 (30.5)	149 (27.5)	0.527	0.154
IMC (Kg/m²)	28.7 [25.5;32.0]	28.7 [25.8;32.0]	27.9 [25.2;31.4]	0.041	0.001
Fármacos antitrombóticos n (%)	35 (3.3)	158 (3.1)	15 (2.8)	0.594	0.647

Hábito tabáquico incluye fumadores actuales y exfumadores. Datos expresados como mediana [rango intercuartílico] o n (porcentaje). Fármacos antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, antagonista de receptores de angiotensina II, betabloqueantes, calcioantagonistas y otros. Hipolipemiantes incluyen estatinas, fibratos, ezetimibe y ácidos grasos omega 3. Los fármacos antitrombóticos incluyen anticoagulantes y antiagregantes.

En las **tablas 26 y 27** podemos observar la relación entre los índices de adiposidad y la adherencia a la dieta y la actividad física. Por una parte, en los varones se muestra una menor adiposidad total y central en aquellos con mayor actividad física; mientras que con la dieta mediterránea solo se observó este resultado con la adiposidad central. Por otra parte, el sexo femenino mostró una menor adiposidad total y central en aquellas mujeres con una alta adherencia a dieta mediterránea respecto a aquellas con una adherencia más moderada y con ejercicio de alta intensidad, si bien estos resultados volvieron a ser menos concluyentes que los observados entre los hombres. Por último, cabe destacar que la combinación de una buena adherencia a la dieta mediterránea y una alta actividad física no se asoció con una mejoría en la composición corporal, ni total ni abdominal (**tabla 28**). Vale la pena destacar también que ninguno, adherencia a la dieta ni actividad física, mostró relación con la masa magra.

Tabla 26. Índices de obesidad en participantes masculinos y femeninos según su práctica de actividad física.

Sexo masculino	Baja	Moderada	Vigorosa	p*	p**
n	2270	692	283	-	-
<u>Adiposidad total</u>					
IMC (Kg/m²)	29.0 [26.4;32.0]	28.6 [26.0;31.3]	27.8 [25.4;30.2]	<0.001	0.004
CUN-BAE (%)	30.7 [27.3;34.2]	30.2 [27.0;33.8]	29.0 [25.8;32.3]	<0.001	<0.001
Deurenberg (%)	31.4 [28.0;35.0]	31.0 [27.8;35.1]	29.3 [26.4;32.8]	<0.001	<0.001
<u>Adiposidad central</u>					
Perímetro de cintura(cm)	102 [96;110]	101 [94;108]	98 [90;104]	<0.001	<0.001
Índice de conicidad	1.34 [1.30;1.38]	1.33 [1.29;1.38]	1.30 [1.25;1.30]	<0.001	<0.001
Ratio cintura/altura	0.60 [0.56;0.64]	0.59 [0.55;0.64]	0.57 [0.53;0.61]	<0.001	<0.001
Bonora (cm²)	196 [158;247]	190 [145;234]	171 [120;209]	<0.001	<0.001
ABSI	0.083 [0.081;0.085]	0.083 [0.081;0.085]	0.081 [0.079;0.084]	<0.001	<0.001
Índice de redondez	5.34 [4.54;6.34]	5.25 [4.36;6.24]	4.63 [3.92;5.61]	<0.001	<0.001
Perímetro del cuello (cm)	41.0 [39.0;43.0]	40.5 [39.0;42.5]	40.0 [38.0;42.0]	<0.001	0.048
<u>Masa magra</u>					
Hume (Kg)	56.4 [52.5;60.4]	55.4 [51.6;59.2]	55.6 [52.2;59.6]	0.197	1.000
Sexo femenino					
N	2137	1192	97	-	-
<u>Adiposidad total</u>					
IMC (Kg/m²)	28.7 [25.3;32.5]	28.1 [25.2;31.9]	27.0 [24.6;30.1]	0.006	0.081
CUN-BAE (%)	42.5 [38.4;46.4]	42.0 [38.4;45.9]	40.4 [37.2;43.6]	0.004	0.036
Deurenberg (%)	32.1 [27.7;36.8]	31.6 [27.6;36.1]	29.4 [26.6;33.4]	0.003	0.018
<u>Adiposidad central</u>					
Perímetro de cintura (cm)	100 [92;108]	98 [90;106]	96 [89;103]	0.008	0.312
Índice de conicidad	1.36 [1.31;1.41]	1.35 [1.30;1.40]	1.33 [1.30;1.39]	0.040	0.641
Ratio cintura/altura	0.64 [0.58;0.69]	0.62 [0.58;0.68]	0.60 [0.57;0.65]	<0.001	0.046
Bonora (cm²)	188 [153;224]	183 [150;218]	170 [140;202]	0.004	0.051
Índice de redondez	0.085 [0.082;0.088]	0.084 [0.081;0.087]	0.084 [0.081;0.087]	0.690	1.000
ABSI	6.17 [5.02;7.46]	5.92 [4.87;7.20]	5.45 [4.62;6.60]	<0.001	0.046
Perímetro del cuello (cm)	35.0 [33.5;37.0]	35.0 [33.0;36.5]	34.5 [33.0;36.0]	0.043	0.586

Masa magra

Hume (Kg)	43.3 [39.8;46.8]	42.5 [39.3;46.2]	42.4 [39.9;46.1]	1.000	1.000
------------------	------------------	------------------	------------------	-------	-------

* Baja vs. Alta actividad física ** Moderada vs alta actividad física Datos expresados como mediana [rango intercuartílico].

Tabla 27. Resultados de los índices de obesidad en participantes masculinos y femeninos según su adherencia a la dieta mediterránea.

Sexo masculino	Low MedDiet	Moderate MedDiet	High MedDiet	p*	p**
N	657	2359	230	-	-
<u>Adiposidad total</u>					
IMC (Kg/m²)	28.7 [25.9;31.6]	28.9 [26.4;31.7]	28.1 [25.8;31.5]	1.000	0.101
CUN-BAE (%)	30.1 [26.6;33.7]	30.6 [27.3;34.0]	29.5 [26.6;33.8]	1.000	0.138
Deurenberg (%)	30.5 [27.2;34.5]	31.3 [28.0;34.9]	30.2 [27.3;34.9]	1.000	0.246
<u>Adiposidad central</u>					
Perímetro de cintura (cm)	101 [94;109]	102 [96;109]	100 [94;107]	0.057	0.057
Índice de conicidad	1.33 [1.29;1.38]	1.33 [1.30;1.38]	1.32 [1.28;1.36]	0.164	0.015
Ratio cintura/altura	0.59 [0.55;0.64]	0.60 [0.56;0.64]	0.58 [0.55;0.63]	0.592	0.023
Bonora (cm²)	190 [145;241]	196 [158;241]	183 [145;228]	0.060	0.060
ABSI	0.083 [0.081;0.085]	0.083 [0.081;0.085]	0.082 [0.080;0.085]	0.101	0.036
Índice de redondez	5.22 [4.26;6.23]	5.29 [4.49;6.26]	4.97 [4.31;6.13]	0.592	0.023
Perímetro del cuello (cm)	40.5 [39.0;42.5]	41.0 [39.0;43.0]	40.5 [39.0;43.0]	0.176	0.176
<u>Masa magra</u>					
Hume (Kg)	56.5 [52.3;60.1]	56.0 [52.1;60.2]	55.9 [52.6;59.9]	0.594	0.594
<u>Sexo femenino</u>					
N	419	2,695	312	-	-
<u>Adiposidad total</u>					
IMC (Kg/m²)	28.5 [24.9;32.8]	28.5 [25.3;32.3]	27.8 [24.9;31.1]	0.077	0.020
CUN-BAE (%)	42.3 [37.9;46.6]	42.4 [38.5;46.3]	41.7 [37.8;45.3]	0.285	0.041
Deurenberg (%)	31.7 [26.9;36.8]	32.0 [27.8;36.6]	31.3 [27.1;35.6]	0.070	0.070
<u>Adiposidad central</u>					
Perímetro de cintura (cm)	99 [90;107]	99 [91;107]	98 [90;105]	0.087	0.087
Índice de conicidad	1.35 [1.31;1.40]	1.36 [1.30;1.41]	1.36 [1.30;1.40]	0.465	0.465
Ratio cintura/altura	0.63 [0.58;0.68]	0.63 [0.58;0.69]	0.62 [0.57;0.68]	0.441	0.024

Bonora (cm²)	182 [144;218]	187 [153;222]	182 [151;215]	0.082	0.082
Índice de redondez	0.084 [0.081;0.087]	0.085 [0.081;0.088]	0.085 [0.082;0.088]	0.156	0.156
ABSI	6.14 [4.84;7.24]	6.07 [5.00;7.38]	5.73 [4.79;7.14]	0.441	0.024
Perímetro del cuello (cm)	35.0 [33.5;37.0]	35.0 [33.5;37.0]	34.5 [33.0;36.5]	0.015	0.149
<u>Masa magra</u>					
Hume (Kg)	43.7 [39.8;47.0]	42.9 [39.6;46.5]	41.9 [39.5;46.3]	0.095	0.095

* Baja vs. Alta actividad física ** Moderada vs alta actividad física Datos expresados como mediana [rango intercuartílico].

Tabla 28. Efectos de la actividad física y la dieta mediterránea en los índices de obesidad según sexo tanto juntos como cada uno por separado.

Sexo masculino	Physical activity	Mediterranean diet	Physical activity and Mediterranean diet
<u>Adiposidad total</u>			
IMC (Kg/m²)	0.003	0.774	0.509
CUN-BAE (%)	<0.001	0.424	0.518
Deurenberg (%)	<0.001	0.237	0.606
<u>Adiposidad central</u>			
Perímetro de cintura (cm)	<0.001	0.697	0.538
Índice de conicidad	<0.001	0.328	0.889
Ratio cintura/altura	<0.001	0.295	0.770
Bonora (cm²)	<0.001	0.721	0.584
ABSI	<0.001	0.405	0.917
Índice de redondez	<0.001	0.287	0.783
Perímetro del cuello (cm)	0.079	0.887	0.369
<u>Masa magra</u>			
Hume (Kg)	0.383	0.436	0.216
Sexo femenino			
<u>Adiposidad total</u>			
IMC (Kg/m²)	0.061	0.435	0.808
CUN-BAE (%)	0.067	0.385	0.835
Deurenberg (%)	0.045	0.304	0.837
<u>Adiposidad central</u>			
Perímetro de cintura (cm)	0.010	0.161	0.335

Índice de conicidad	0.023	0.051	0.243
Ratio cintura/altura	0.008	0.106	0.436
Bonora (cm²)	0.007	0.044	0.442
ABSI	0.198	0.073	0.503
Índice de redondez	0.008	0.125	0.461
Perímetro del cuello (cm)	0.192	0.508	0.612
<u>Masa magra</u>			
Hume (Kg)	0.390	0.295	0.511

Analisis de valor de p realizado por ANOVA de 2 colas

En conclusión, nuestros resultados muestran claros beneficios de una alta actividad física en la adiposidad corporal, total y abdominal, mientras que la dieta mediterránea ejerce un menor impacto sobre estos mismos índices.

REPERCUSIONES DEL ESTUDIO:

A) Publicado en enero del año 2019 en la revista *Nutrients*:

Sánchez M, Sánchez E, Hernández M, González J, Purroy F, Rius F, Pamplona R, Farràs-Sallés C, Gutiérrez-Carrasquilla L, Fernández E, Bermúdez-López M, Salvador J, Salas-Salvadó J, Lecube A; ILERVAS project collaborators. Dissimilar Impact of a Mediterranean Diet and Physical Activity on Anthropometric Indices: A Cross-Sectional Study from the ILERVAS Project. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1359.

DOI: 10.3390/nu11061359.

PMID: 31212934

PMCID: PMC6627626.

Factor de Impacto (JCR 2020): 5,719

Cuartil: Q1

B) Presentado en reuniones científicas:

Sánchez E, **Sánchez M**, Betriu A, Purroy F, Barbé F, Pamplona R, Fernández E, Lecube A. La mayor adherencia a la dieta mediterránea no ejerce un efecto positivo sobre la composición corporal: rompiedo creencias. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Vigo, España. Marzo de 2019.

Article

Dissimilar Impact of a Mediterranean Diet and Physical Activity on Anthropometric Indices: A Cross-Sectional Study from the ILERVAS Project

Marta Sánchez ^{1,†}, Enric Sánchez ^{1,†}, Marta Hernández ¹, Jessica González ^{2,3}, Francesc Purroy ⁴, Ferran Rius ¹, Reinald Pamplona ⁵, Cristina Farràs-Sallés ^{6,7}, Lilitiana Gutiérrez-Carrasquilla ¹, Elvira Fernández ⁸, Marcelino Bermúdez-López ⁸, Javier Salvador ^{9,10}, Jordi Salas-Salvadó ^{10,11}, Albert Lecube ^{1,12,*} and on behalf of the ILERVAS project collaborators

- ¹ Endocrinology and Nutrition Department, Arnau de Vilanova University Hospital, Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) Research Group, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; ma.san.pe.88@gmail.com (M.S.); esanchez@irbllleida.cat (E.S.); martaahernandez@gmail.com (M.H.); frius.lleida.ics@gencat.cat (F.R.); lilitigutierrezc@gmail.com (L.G.-C.)
 - ² Respiratory Department, Arnau de Vilanova-Santa Maria University Hospital, Translational Research in Respiratory Medicine, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; jgonzalez.lleida.ics@gencat.cat
 - ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain
 - ⁴ Stroke Unit, Arnau de Vilanova University Hospital, Clinical Neurosciences Group, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; fpurroygarcia@gmail.com
 - ⁵ Department of Experimental Medicina, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; reinald.pamplona@mex.udl.cat
 - ⁶ Applied Epidemiology Research Group, IRB Lleida, 25198 Lleida, Spain; cfarras.lleida.ics@gencat.cat
 - ⁷ Unitat de Suport a la Recerca Lleida. Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), 08006 Barcelona, Spain
 - ⁸ Vascular and Renal Translational Research Group, IRBLleida, RedinRen-ISCIII, 25198 Lleida, Spain; elvirafgiraldez@gmail.com (E.F.); mbermudez@irbllleida.cat (M.B.-L.)
 - ⁹ Endocrinology and Nutrition Department, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; jsalvador@unav.es
 - ¹⁰ Human Nutrition Unit, Biochemistry and Biotechnology Department, University Hospital of Sant Joan de Reus, IISPV, Rovira i Virgili University, 43201 Reus, Spain; jordi.salas@urv.cat
 - ¹¹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain
 - ¹² Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: alecube.lleida.ics@gencat.cat; Tel.: +34-973-70-51-83; Fax: +34-973-70-51-89
† Marta Sánchez and Enric Sánchez contributed equally to this work.

Received: 13 May 2019; Accepted: 14 June 2019; Published: 17 June 2019



Abstract: There is a close relationship between lifestyle behaviors and excess adiposity. Although body mass index (BMI) is the most used approach to estimate excess weight, other anthropometric indices have been developed to measure total body and abdominal adiposity. However, little is known about the impact of physical activity and adherence to a Mediterranean diet on these indices. Here we report the results of a cross-sectional study with 6672 middle-aged subjects with low to moderate cardiovascular risk from the Ilerda Vascular (ILERVAS) project. The participants' adherence to physical activity (International Physical Activity Questionnaire short form) and MedDiet (Mediterranean Diet Adherence Screener) was evaluated. Measures of total adiposity (BMI, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE), and Deurenberg's formula), central adiposity (waist and neck circumferences, conicity index, waist to height ratio, Bonora's equation, A body adiposity index, and body roundness index), and lean body mass (Hume formula) were

assessed. Irrespective of sex, lower indices of physical activity were associated with higher values of total body fat and central adiposity. This result was constant regardless of the indices used to estimate adiposity. However, the association between MedDiet and obesity indices was much less marked and more dependent on sex than that observed for physical activity. Lean body mass was influenced by neither physical activity nor MedDiet adherence. No joint effect between physical activity and MedDiet to lower estimated total or central adiposity indices was shown. In conclusion, physical activity is related to lower obesity indices in a large cohort of middle-aged subjects. MedDiet showed a slight impact on estimated anthropometric indices, with no joint effect when considering both lifestyle variables. ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459.

Keywords: adiposity; body fat; Mediterranean diet; obesity indices; physical activity; questionnaire

1. Introduction

Obesity trends are increasing progressively and are especially influenced by changes in the lifestyle behaviors, especially a decrease of total physical activity and increase of caloric intake [1,2]. Obesity's growing prevalence is associated with a high social and economic impact, and according to the World Health Organization, there are more than 2.8 million annual deaths associated with diseases related to excess body weight [3]. In fact, adiposity excess has been linked with a wide range of diseases, including cardiovascular (CV) disease, cancer, type 2 diabetes, and sleep apnea-hypopnea syndrome [4]. Positively, even in moderate interventions, changes towards healthy habits—such as balanced diet and regular physical activity—have been reported to decrease body fat mass, improve lean body mass, and reduce overweight and obesity [5,6].

The traditional dietary pattern from populations bordering the Mediterranean Sea is characterized by an abundant consumption of extra-virgin olive oil, vegetables, fruits, legumes, and nuts and moderate consumption of fish and seafood, fermented dairy products, poultry, and red wine [7,8]. This pattern, the so-called Mediterranean diet (MedDiet), exerts potential benefits for certain types of cancer, type 2 diabetes, and some neurodegenerative diseases [9–11] and also prevents mortality from cardiovascular diseases [12,13]. MedDiet has been associated with lower total and regional adiposity in reproductive-aged women as well as with lower visceral and subcutaneous abdominal fat tissue in the Italian population [14,15]. Also, Barrea et al. have recently reported a novel association between the adherence to the MedDiet and phase angle, a direct measure by bioelectrical impedance analysis (BIA) used as a marker of cell membrane integrity and predictor of morbidity and survival in many diseases [16]. However, less is known about the role of MedDiet on total body fat and abdominal adiposity. On the other hand, physical activity practice also reduced body fat in middle-aged subjects, showing to be a stronger contributor to the variability in body fat than dietary habits [5,6]. Nevertheless, the associative and synergistic impact of the MedDiet and physical activity on anthropometric indices related to body composition has not been previously evaluated.

In clinical and epidemiological studies, body mass index (BMI) is widely used to assess the presence of obesity. However, BMI classification is far from perfect for providing an accurate measurement of body fat amount and distribution [17,18]. However, the gold standard techniques to directly assess total adipose tissue and abdominal adiposity, such as dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) and magnetic resonance imaging, still show a limited widespread in clinical practice, largely because of their complexity, high cost, and time-consuming protocols [19]. For this reason, several mathematical indices that combine traditional anthropometric measures have been developed to estimate total body fat and abdominal adiposity [20–26]. However, little is known regarding the impact of MedDiet and physical activity on these estimated measurements.

On this basis, the main objective of this study was to appraise the associations between adherence to the MedDiet and intensity of physical activity practice, as well as their simultaneous influence on

adiposity estimated by different indices in a large cohort of middle-aged overweight participants. For this purpose, we applied two validated questionnaires, three indices of total adiposity, seven central adiposity measurements, and one lean body mass formula. The study was done according to sex, as its disparity of adiposity distribution and body fatness has been well documented [27].

2. Materials and Methods

2.1. Design of the Study and Description of the Study Population

A total of 6672 subjects were enrolled between 2015 and 2017 from 29 primary health care centers in the ongoing Ilerda Vascular (ILERVAS) study dealing with the subclinical atheromatous disease in Lleida, Catalonia, Spain (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459) [28]. Participants with an open history in the electronic primary care medical history database (e-CAP) were selected through simple randomization without replacement, within clusters defined by basic healthcare area. The participant selection process is shown in Supplemental Figure S1. The inclusion criteria were as follows: men and women between 45 and 70 years with at least one cardiovascular risk factor (hypertension, smoking, obesity, dyslipidemia, or having a first-degree relative with premature cardiovascular disease). The exclusion criteria were the presence of any type of diabetes, chronic kidney disease, cardiovascular disease (angina, myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease, heart failure, history of vascular surgery), active neoplasia, institutionalized population, a life expectancy of less than 18 months, and pregnancy. A severe functional limitation or a significant cognitive deterioration were not considered exclusion criteria except in the case that they prevented the participants from reaching the place where the anthropometric measures were performed or responding adequately to the administered questionnaires. The prescribed antihypertensive, lipid-lowering, and antithrombotic treatments were acquired from prescription- and pharmacy-invoicing databases provided by the Catalan Health Service, which are incorporated yearly into the information system for the development of research in primary care database.

2.2. Adherence to the Mediterranean Diet Assessment

To quantitatively assess the adherence to the MedDiet, the validated 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) was used. This questionnaire was developed to rapidly control the compliance with the dietary intervention in the *Prevención con Dieta Mediterránea* (PREDIMED) trial [19,29]. The frequencies of consumption of olive oil, wine, fruits, vegetables, fish, legumes, sofrito (a Mediterranean sauce made with virgin olive oil, tomato, onions, garlic, and species), and nuts were evaluated. The intake of meat or meat-products, butter, bakery products, and sweetened soft beverages per week was also involved in the composite score. Information was obtained through self-reported data, and the final score ranged from 0 to 14 and classified participants according to their level of adherence to MedDiet: high (score ≥ 11 points), moderate (7–10 points), and low (≤ 6 points) adherence [11].

2.3. Physical Activity Intensity and Type Assessment

The short version of The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was administered to all participants. This questionnaire was developed to evaluate physical activity and inactivity in adults [30]. The IPAQ short form asks questions about three detailed types of activity undertaken in four domains: leisure time, domestic and gardening, work-related, and transport-related physical activity. The detailed types of activity that were assessed were walking, moderate-intensity, and vigorous-intensity actions. The metabolic equivalent of task (METs)-min per week, a multiple of the resting metabolic rate, was assessed. Participants were classified following the IPAQ procedure into vigorous, moderate, and low physical activity [30]. The vigorous group was defined as those subjects with vigorous intensity activity on ≥ 3 days achieving a minimum total physical activity of at least 1500 MET-min per week, or ≥ 7 days of any combination of physical activity achieving ≥ 3000 MET-min per

week. Those who scored moderately on the IPAQ engaged in ≥ 3 days of vigorous intensity activity and/or walking of at least 30 min per day, or ≥ 5 days of moderate intensity activity and/or walking of at least 30 min per day, or ≥ 5 days of any combination achieving ≥ 600 METs min per week. Those participants with any of the criteria for either moderate or high levels of physical activity were classified as the low level of physical activity group [30].

2.4. Assessment of Obesity-Related Parameters

Weight and height were measured in light clothing and without shoes using standard equipment, to the nearest 0.5 kg and 1.0 cm, respectively. BMI was calculated as the ratio of body weight (kg) to the height (m) squared [31]. A non-stretchable tape with an accuracy of 0.1 cm was used to evaluate waist and neck circumferences. Waist circumference was measured midway between the lowest rib and the iliac crest on the horizontal plane with the subject in a standing position [32]. Neck circumference was measured in a plane as horizontal as possible, immediately below the laryngeal prominence, while standing erect with eyes facing forward [33]. All measurements were performed under strictly standardized conditions by one experienced nurse, using the same device to avoid inter-observer and inter-device variability. The relative intra-evaluator technical error measurement was lower than 1% for height, weight, waist, and neck circumferences. As the hip circumference was not measured in our population, anthropometric indices, including hip circumference, were not considered in our study.

Two equations were added to BMI to estimate total body fat: the Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) and the formula proposed by Deurenberg et al. [20,21]. The CUN-BAE was calculated as follow: $-44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$, where male is 0 and female is 1 for sex, and age in years. The Deurenberg equation assessed body fat using the formula: $(1.20 \times \text{BMI}) + (0.23 \times \text{age}) - (10.8 \times \text{sex}) - 5.4$, where sex is 0 for females and 1 for males.

Five equations were added to the waist and neck circumferences to estimate central adiposity: (i) the conicity index proposed by Valdez et al. in 1991, (ii) the waist to height ratio, (iii) the Bonora's equation, (iv) the A body adiposity index developed by Krakauer et al. in 2012, and (v) the body roundness index proposed more recently by Thomas et al. [22–26]. The conicity index is based on the hypothesis that people that accumulate abdominal fat have a silhouette like a double cone (that is, two cones sharing the same base, one positioned over the other), whereas subjects with less visceral fat have the shape of a cylinder [22]. Therefore, conicity index ranges from 1.73 (a perfect double cone) to 1.0 (a perfect cylinder) and was obtained following the next equation: $0.109^{-1} \times \text{waist circumference (m)} \times (\text{weight (kg)/height (m)})^{-1/2}$ [22].

The waist to height ratio was calculated as waist circumference (m) divided by height (m) [23]. The equation proposed by Bonora et al. uses different formulas according to gender: $-453.7 + (6.37 \times \text{waist circumference})$ for men, and $-370.5 + (4.04 \times \text{waist circumference}) + (2.62 \times \text{age})$ for women [24]. To obtain the A body shape index, the eccentricity of the body (ϵ) is determined first [25]. The ϵ is a non-dimensional value that quantifies the degree of circularity of an ellipse, ranges from zero (perfect circle) to one (a vertical line) and is calculated by the formula: $(1 - \pi^{-2} \times \text{waist circumference (m)}^2 \times \text{height (m)}^{-2})^{1/2}$. Subsequently, the next formula calculates the index: $364.2 - (365.5 \times \epsilon)$, in which values closer to 1 are related to rounder individuals, whereas lower values are associated with leaner individuals [25]. Finally, the body roundness index was calculated as: $\text{waist circumference (m)} / (\text{BMI}^{2/3} \times \text{height (m)}^{1/2})$ [26].

Finally, the Hume formula was applied to estimate lean body mass: $0.32810 \times \text{weight (kg)} + 0.33929 \times \text{height (cm)} - 29.5336$ (for males), and $0.29569 \times \text{weight (kg)} + 0.41813 \times \text{height (cm)} - 43.2933$ (for females) [34].

2.5. Covariates Assessment

The smoking status (*never/current/former*) was recorded. Smokers who stopped smoking ≥ 1 year prior to recruitment were considered former smokers. Blood pressure was measured in triplicate, after 5 min of rest using an automated device (Omron M6 Comfort HEM-7221-E (Omron Healthcare, Kyoto, Japan)) at 2-min intervals, and the mean of the last two was calculated. A dried capillary blood sample was used for the total cholesterol (mg/dL) measurement using a REFLOTRON[®] (Roche Diagnostics, GmbH, Germany).

2.6. Ethical Approval

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. The procedure was approved by the Arnau de Vilanova University Hospital ethics committee (CEIC-1410). Moreover, the study was also completed according to the ethical guidelines of the Helsinki Declaration and Spanish regulation concerning the protection of personal data.

2.7. Statistical Analysis

Subjects were classified based on the adherence to both MedDiet (low/moderate/high) and physical activity practice (low/moderate/vigorous). The normal distribution of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Given its skewed distribution, quantitative data were expressed as the median [interquartile range]. Baseline characteristics across categories were compared by the Kruskal-Wallis test (with a Bonferroni post-hoc analysis) and the Pearson's Chi-squared test for continuous and categorical variables, respectively. Also, two-way ANOVA was used to determine how obesity indices were affected by the adherence to both physical activity and MedDiet together. p -values < 0.05 were considered statistically significant. All statistical tests were done using the SSPS statistical package (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA).

3. Results

Most participants in the ILERVAS project showed a low physical activity practice (66.0%) and a moderate adherence to MedDiet (75.7%) (Tables 1 and 2). Subjects with low physical activity practice were mainly men, older, with a higher BMI, as well as a higher prevalence of hypertension and hypercholesterolemia than participants who referred to practice a vigorous physical activity (Table 1). In both genders, lower indices of physical activity were associated with higher values of total body fat and central adiposity (Table 3). This result was constant regardless of the indices used to estimate adiposity. However, physical activity practice was not related to lean body mass estimated by the Hume formula.

Participants with lower adherence to MedDiet were mainly men, younger, with a higher BMI, and a higher prevalence of smoking history than subjects who referred to higher adherence to diet (Table 2). Curiously, the lower adherence to MedDiet was also associated with a lower prevalence of hypertension and dyslipidemia. The association between adherence to MedDiet and obesity indices was much less marked and more dependent on sex than that observed when analyzing physical activity (Table 4). Male participants with higher adherence to MedDiet showed lower values of central adiposity (conicity index, waist to height ratio, A body shape index, and body roundness index) than participants with moderate adherence ($p \leq 0.036$ for all), without differences in total adiposity indices. Contrary, female participants with high adherence to MedDiet presented lower total (BMI and CUN-BAE) and central adiposity (waist to hip ratio and body roundness index) measurements in comparison to those females with moderate adherence to MedDiet.

Table 1. Main clinical characteristics and comorbidities of the entire study population according to their physical activity practice.

	Low PA	Moderate PA	Vigorous PA	<i>p</i> *	<i>p</i> **
Number (%)	4408 (66.0)	1884 (28.2)	380 (5.6)	-	-
Women, <i>n</i> (%)	2137 (48.5)	1192 (63.3)	97 (25.5)	<0.001	<0.001
Age (years)	57 (52; 62)	59 (54; 64)	54 (50; 60)	<0.001	<0.001
Current or former smoker, <i>n</i> (%)	2704 (61.3)	992 (52.7)	220 (57.0)	0.186	0.062
Hypertension, <i>n</i> (%)	1764 (40.0)	778 (41.3)	125 (32.9)	0.006	0.002
Systolic blood pressure (mmHg)	131 (120; 142)	129 (119; 142)	127 (117; 137)	0.091	0.768
Diastolic blood pressure (mmHg)	82 (75; 88)	81 (75; 87)	81 (75; 87)	0.146	1.000
Antihypertensive drugs, <i>n</i> (%)	1464 (33.2)	660 (35.0)	101 (26.6)	0.008	0.001
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	2276 (51.6)	1031 (54.7)	203 (53.4)	0.503	0.642
Total cholesterol \geq 200 mg/dL, <i>n</i> (%)	2385 (54.1)	1086 (57.6)	196 (51.6)	0.343	0.030
Lipid-lowering agents, <i>n</i> (%)	797 (18.1)	381 (20.2)	71 (18.7)	0.770	0.494
Obesity, <i>n</i> (%)	1361 (30.9)	561 (29.8)	78 (20.5)	<0.001	<0.001
BMI (kg/m ²)	28.8 (25.9; 32.2)	28.3 (25.4; 31.6)	27.7 (25.1; 30.2)	<0.001	0.002
Antithrombotic drugs, <i>n</i> (%)	138 (3.1)	57 (3.0)	13 (3.4)	0.756	0.684

* High vs. Low PA ** High vs. Moderate PA. Data are expressed as median (interquartile range) or *n* (percentage). PA: Physical activity; BMI: body mass index. Antihypertensive drugs include angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, diuretics, angiotensin-II receptor antagonists (ARA II), beta-blockers, calcium antagonists, and other antihypertensives. Lipid-lowering treatments involve statins, fibrates, ezetimibe, and omega-3 fatty acids. Antithrombotic drugs include anticoagulants and antiplatelets.

Table 2. Main clinical characteristics and comorbidities of the study population according to their adherence to the Mediterranean diet.

	Low MedDiet	Moderate MedDiet	High MedDiet	<i>p</i> *	<i>p</i> **
Number (%)	1076 (16.1)	5054 (75.7)	542 (8.1)	-	-
Women, <i>n</i> (%)	419 (38.9)	2695 (53.3)	213 (57.6)	<0.001	0.060
Age (years)	55 (51; 60)	58 (53; 63)	58 (54; 64)	<0.001	0.240
Current or former smoker, <i>n</i> (%)	763 (70.9)	2896 (57.3)	257 (47.4)	<0.001	<0.001
Hypertension, <i>n</i> (%)	397 (36.9)	2036 (40.3)	234 (43.2)	0.015	0.193
Systolic blood pressure (mmHg)	129 (119; 142)	130 (120; 142)	129 (119; 137)	0.257	0.257
Diastolic blood pressure (mmHg)	82 (76; 88)	81 (75; 88)	80 (74; 87)	0.003	0.093
Antihypertensives, <i>n</i> (%)	333 (30.9)	1710 (33.8)	182 (33.6)	0.284	0.905
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	512 (47.6)	2686 (53.1)	312 (57.6)	<0.001	0.050
Total cholesterol \geq 200 mg/dL, <i>n</i> (%)	572 (53.2)	2781 (55.0)	314 (57.9)	0.069	0.196
Lipid-lowering agents, <i>n</i> (%)	187 (17.4)	958 (19.0)	104 (19.2)	0.371	0.895
Obesity, <i>n</i> (%)	213 (29.0)	3515 (30.5)	149 (27.5)	0.527	0.154
BMI (kg/m ²)	28.7 (25.5; 32.0)	28.7 (25.8; 32.0)	27.9 (25.2; 31.4)	0.041	0.001
Antithrombotic drugs, <i>n</i> (%)	35 (3.3)	158 (3.1)	15 (2.8)	0.594	0.647

* High vs. Low adherence to Mediterranean diet ** High vs. Moderate adherence to Mediterranean diet. Data are expressed as median [interquartile range] or *n* (percentage). MedDiet: Mediterranean diet; BMI: body mass index. Antihypertensive drugs include angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, diuretics, angiotensin-II receptor antagonists (ARA II), beta-blockers, calcium antagonists, and other antihypertensives. Lipid-lowering treatments involve statins, fibrates, ezetimibe, and omega-3 fatty acids. Antithrombotic drugs include anticoagulants and antiplatelets.

Finally, Table 5 exhibits the interactions between physical activity and MedDiet adherence with adiposity indices: a positive association was detected in both genders, but not observed when adherence of MedDiet was included in the joint analysis.

Table 3. Obesity indices in male and female participants according to their physical activity practice.

MALE SUBJECTS	Low PA	Moderate PA	Vigorous PA	<i>p</i> *	<i>p</i> **
<i>n</i>	2270	692	283	-	-
Total adiposity					
BMI (Kg/m ²)	29.0 (26.4; 32.0)	28.6 (26.0; 31.3)	27.8 (25.4; 30.2)	<0.001	0.004
CUN-BAE (%)	30.7 (27.3; 34.2)	30.2 (27.0; 33.8)	29.0 (25.8; 32.3)	<0.001	<0.001
Deurenberg (%)	31.4 (28.0; 35.0)	31.0 (27.8; 35.1)	29.3 (26.4; 32.8)	<0.001	<0.001
Central adiposity					
Waist circumference (cm)	102 (96; 110)	101 (94; 108)	98 (90; 104)	<0.001	<0.001
Conicity index	1.34 (1.30; 1.38)	1.33 (1.29; 1.38)	1.30 (1.25; 1.30)	<0.001	<0.001
Waist to height ratio	0.60 (0.56; 0.64)	0.59 (0.55; 0.64)	0.57 (0.53; 0.61)	<0.001	<0.001
Bonora (cm ²)	196 (158; 247)	190 (145; 234)	171 (120; 209)	<0.001	<0.001
A body shape index	0.083 (0.081; 0.085)	0.083 (0.081; 0.085)	0.081 (0.079; 0.084)	<0.001	<0.001
Body roundness index	5.34 (4.54; 6.34)	5.25 (4.36; 6.24)	4.63 (3.92; 5.61)	<0.001	<0.001
Neck circumference (cm)	41.0 (39.0; 43.0)	40.5 (39.0; 42.5)	40.0 (38.0; 42.0)	<0.001	0.048
Lean body mass					
Hume (kg)	56.4 (52.5; 60.4)	55.4 (51.6; 59.2)	55.6 (52.2; 59.6)	0.197	1
FEMALE SUBJECTS					
<i>n</i>	2137	1192	97	-	-
Total adiposity					
BMI (Kg/m ²)	28.7 (25.3; 32.5)	28.1 (25.2; 31.9)	27.0 (24.6; 30.1)	0.006	0.081
CUN-BAE (%)	42.5 (38.4; 46.4)	42.0 (38.4; 45.9)	40.4 (37.2; 43.6)	0.004	0.036
Deurenberg (%)	32.1 (27.7; 36.8)	31.6 (27.6; 36.1)	29.4 (26.6; 33.4)	0.003	0.018
Central adiposity					
Waist circumference (cm)	100 (92; 108)	98 (90; 106)	96 (89; 103)	0.008	0.312
Conicity index	1.36 (1.31; 1.41)	1.35 (1.30; 1.40)	1.33 (1.30; 1.39)	0.04	0.641
Waist to height ratio	0.64 (0.58; 0.69)	0.62 (0.58; 0.68)	0.60 (0.57; 0.65)	<0.001	0.046
Bonora (cm ²)	188 (153; 224)	183 (150; 218)	170 (140; 202)	0.004	0.051
A body shape index	0.085 (0.082; 0.088)	0.084 (0.081; 0.087)	0.084 (0.081; 0.087)	0.69	1
Body roundness index	6.17 (5.02; 7.46)	5.92 (4.87; 7.20)	5.45 (4.62; 6.60)	<0.001	0.046
Neck circumference (cm)	35.0 (33.5; 37.0)	35.0 (33.0; 36.5)	34.5 (33.0; 36.0)	0.043	0.586
Lean body mass					
Hume (kg)	43.3 (39.8; 46.8)	42.5 (39.3; 46.2)	42.4 (39.9; 46.1)	1	1

* Low vs. High PA ** Moderate vs. High PA. Data are expressed as a median [interquartile range]. PA: physical activity; BMI: body mass index; CUN-BAE: Clinica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator.

Table 4. Results of the obesity indices in male and female participants according to their adherence to the Mediterranean diet.

MALE SUBJECTS	Low MedDiet	Moderate MedDiet	High MedDiet	<i>p</i> *	<i>p</i> **
<i>n</i>	657	2359	230	-	-
Total adiposity					
BMI (Kg/m ²)	28.7 (25.9; 31.6)	28.9 (26.4; 31.7)	28.1 (25.8; 31.5)	1	0.101
CUN-BAE (%)	30.1 (26.6; 33.7)	30.6 (27.3; 34.0)	29.5 (26.6; 33.8)	1	0.138
Deurenberg (%)	30.5 (27.2; 34.5)	31.3 (28.0; 34.9)	30.2 (27.3; 34.9)	1	0.246
Central adiposity					
Waist circumference (cm)	101 (94; 109)	102 (96; 109)	100 (94; 107)	0.057	0.057
Conicity index	1.33 (1.29; 1.38)	1.33 (1.30; 1.38)	1.32 (1.28; 1.36)	0.164	0.015
Waist to height ratio	0.59 (0.55; 0.64)	0.60 (0.56; 0.64)	0.58 (0.55; 0.63)	0.592	0.023
Bonora (cm ²)	190 (145; 241)	196 (158; 241)	183 (145; 228)	0.06	0.06
A body shape index	0.083 (0.081; 0.085)	0.083 (0.081; 0.085)	0.082 (0.080; 0.085)	0.101	0.036
Body roundness index	5.22 (4.26; 6.23)	5.29 (4.49; 6.26)	4.97 (4.31; 6.13)	0.592	0.023
Neck circumference (cm)	40.5 (39.0; 42.5)	41.0 (39.0; 43.0)	40.5 (39.0; 43.0)	0.176	0.176
Lean body mass					
Hume (kg)	56.5 (52.3; 60.1)	56.0 (52.1; 60.2)	55.9 (52.6; 59.9)	0.594	0.594

Table 4. Cont.

FEMALE SUBJECTS					
<i>n</i>	419	2695	312	-	-
Total adiposity					
BMI (Kg/m ²)	28.5 (24.9; 32.8)	28.5 (25.3; 32.3)	27.8 (24.9; 31.1)	0.077	0.02
CUN-BAE (%)	42.3 (37.9; 46.6)	42.4 (38.5; 46.3)	41.7 (37.8; 45.3)	0.285	0.041
Deurenberg (%)	31.7 (26.9; 36.8)	32.0 (27.8; 36.6)	31.3 (27.1; 35.6)	0.07	0.07
Central adiposity					
Waist circumference (cm)	99 (90; 107)	99 (91; 107)	98 (90; 105)	0.087	0.087
Conicity index	1.35 (1.31; 1.40)	1.36 (1.30; 1.41)	1.36 (1.30; 1.40)	0.465	0.465
Waist to height ratio	0.63 (0.58; 0.68)	0.63 (0.58; 0.69)	0.62 (0.57; 0.68)	0.441	0.024
Bonora (cm ²)	182 (144; 218)	187 (153; 222)	182 (151; 215)	0.082	0.082
A body shape index	0.084 (0.081; 0.087)	0.085 (0.081; 0.088)	0.085 (0.082; 0.088)	0.156	0.156
Body roundness index	6.14 (4.84; 7.24)	6.07 (5.00; 7.38)	5.73 (4.79; 7.14)	0.441	0.024
Neck circumference (cm)	35.0 (33.5; 37.0)	35.0 (33.5; 37.0)	34.5 (33.0; 36.5)	0.015	0.149
Lean body mass					
Hume (kg)	43.7 (39.8; 47.0)	42.9 (39.6; 46.5)	41.9 (39.5; 46.3)	0.095	0.095

* Low vs. High PA ** Moderate vs. High PA. Data are expressed as a median (interquartile range). MedDiet: Mediterranean diet; BMI: body mass index; CUN-BAE: Clinica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator.

Table 5. Disjoin and join effects of physical activity and the Mediterranean diet in obesity indices according to gender.

MALE SUBJECTS	Physical Activity	Mediterranean Diet	Physical Activity and Mediterranean Diet
Total adiposity			
BMI (kg/m ²)	0.003	0.774	0.509
CUN-BAE (%)	<0.001	0.424	0.518
Deurenberg (%)	<0.001	0.237	0.606
Central adiposity			
Waist circumference (cm)	<0.001	0.697	0.538
Conicity index	<0.001	0.328	0.889
Waist to height ratio	<0.001	0.295	0.77
Bonora (cm ²)	<0.001	0.721	0.584
A body shape index	<0.001	0.405	0.917
Body roundness index	<0.001	0.287	0.783
Neck circumference (cm)	0.079	0.887	0.369
Lean body mass			
Hume (kg)	0.383	0.436	0.216
FEMALE SUBJECTS			
Total adiposity			
BMI (kg/m ²)	0.061	0.435	0.808
CUN-BAE (%)	0.067	0.385	0.835
Deurenberg (%)	0.045	0.304	0.837
Central adiposity			
Waist circumference (cm)	0.01	0.161	0.335
Conicity index	0.023	0.051	0.243
Waist to height ratio	0.008	0.106	0.436
Bonora (cm ²)	0.007	0.044	0.442
A body shape index	0.198	0.073	0.503
Body roundness index	0.008	0.125	0.461
Neck circumference (cm)	0.192	0.508	0.612
Lean body mass			
Hume (kg)	0.39	0.295	0.511

Two-way ANOVA was used for all *p*-values. BMI: body mass index; CUN-BAE: Clinica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator.

4. Discussion and Conclusions

The present study compares the impact of physical activity and adherence to MedDiet on different equations used to estimate total body fat and abdominal adiposity in a middle-aged and overweight Caucasian cohort. Our data support the concept that physical activity is related to low adiposity in both genders, showing a positive association in almost all of the assessed indices. However, and contrary to expected, the ability of the MedDiet to modulate the amount of total and central adiposity was small in magnitude. Also, in our population, it is noteworthy that there was no association between combined physical activity and MedDiet adherence and obesity indices.

Our results, together with the continuing worldwide increase in body weight and the favorable impact of regular exercise for reducing the morbidity and mortality associated with cardiovascular disease and diabetes, suggest that the physical activity is a critical behavior among lifestyle strategies, aiming to prevent excess weight and reduce fat mass in overweight subjects [35,36]. In the Look AHEAD trial, among 2240 subjects with type 2 diabetes and obesity, lower physical activity measured with an accelerometry was associated with higher values of BMI [37]. Recently, in a senior Spanish cohort at high cardiovascular disease, greater time spent on moderate to vigorous physical activity and fewer on sedentary behaviors was inversely associated with the prevalence of obesity and some components of the metabolic syndrome [38]. Similarly, in the 2003–2006 National Health and Nutrition Examination Survey, the moderate-to-vigorous physical activity assessed by accelerometers was strongly and negatively associated with BMI and waist circumference, but also with triceps and subscapular skinfolds [39]. However, data about the impact of physical activity on other parameters of total body fat or abdominal adiposity are scarce. Another cross-sectional study of 1009 men aged 71–91 years from primary care centers in the UK showed that each daily additional 30 min of moderate-to-vigorous physical activity was associated with a 0.60 reduction in the fat mass index [40]. More recently, Cameron et al. have demonstrated that moderate-to-vigorous physical activity was negatively associated with percent body fatness and visceral adipose tissue assessed by DXA in 298 overweight adults [41]. In this study, the inverse relationship between physical activity and percentage of body fat was stronger for non-Latinos than for Latinos, a fact that introduces the possibility that differences in diet and eating habits might modulate the impact of physical activity on anthropometric indices [41]. The positive impact of physical activity on weight and abdominal fat reduction also appears without dietary restriction [42,43].

The underlying mechanisms driving the positive impact of physical activity on anthropometric indices are poorly understood, but they might involve the higher sensitivity to lipolytic stimulation and less to insulin suppression of visceral adipose tissue relative to subcutaneous fat [44,45]. Also, skeletal muscles secrete interleukin (IL)-6 into the circulatory system during intensive exercise, an interleukin that acts as both a pro-inflammatory cytokine and an anti-inflammatory myokine, which has also been identified as a lipolytic agent [46,47]. Finally, the role of irisin, a novel myokine secreted in response to physical activity, needs to be considered. Irisin exerts its major action by increasing the expression of mitochondrial uncoupling protein 1, which facilitates the conversion of white adipose tissue into beige adipose tissue [48]. Under resting conditions, serum irisin concentrations do not relate to body fat or lean body mass assessed by DXA in healthy humans [49]. However, 8-week endurance-training intervention increased circulating irisin levels in middle-aged adults, and this change occurred concomitantly with reductions in whole-body fat mass and abdominal visceral adipose tissue area [50].

Combined with current evidence, our findings indicate that physical activity needs to be at least moderate in intensity to influence body weight and levels of adiposity. Additionally, preservation of total skeletal muscle mass with a significant reduction in total and abdominal adipose tissue measured by magnetic resonance imaging was detected independent of exercise amount or intensity in 103 adults with abdominal obesity [51]. Similarly, our data also failed to detect differences in lean body mass across physical activity categories.

MedDiet is a dietary pattern that has been praised for its success in promoting weight loss and reducing long-term weight gain if energy restriction exists [52]. However, contradictory findings have been reported between MedDiet adherence and changes in weight or overweight/obesity risk [53,54]. The number of calories of MedDiet components, such as olive oil, whole cereals, and nuts, might explain why we failed to detect differences in obesity indices across MedDiet categories, suggesting that participants in the ILERVAS trial with higher adherence to MedDiet failed to achieve a negative energy balance. In fact, the traditional nutritional pattern that characterizes MedDiet can exert its effect through dissimilar pathophysiological mechanisms not related with weight loss, such as improving the lipid profile, modulating inflammation, enhancing its anti-oxidant properties, and reducing blood pressure and insulin resistance, among others [55,56].

Randomized clinical trials and meta-analyses support that physical activity added to dietary intervention further enhances the amount of weight loss achieved [57]. Contrary to expected, our findings in a large overweight population with moderate cardiovascular risk failed to demonstrate a positive interaction between physical activity practice and MedDiet adherence and adiposity indices. It is well known that lifestyle interventions on diet and exercise promotion are especially effective at reducing weight in those individuals with obesity, whereas participants in the ILERVAS project were especially overweight.

Potential limitations must be highlighted in our study. First, we lack the true percentage and distribution of body fat determined with a gold standard tool. Also, we have not evaluated other obesity indices that include the hip circumference, such as abdominal volume index, body adiposity index, and waist to hip ratio. Therefore, we are not sure whether the inclusion of hip circumference would modify our results. However, the close relationship between obesity indices and adiposity has been well established, and remarkable differences between these were not detected in our large population. Second, as an observational and cross-sectional study, a causal relationship between physical activity practice and adherence to the Mediterranean dietary pattern and excess body adiposity cannot be established. Third, the time of physical activity and food consumption was self-reported by participants. Since the study did not use the triaxial accelerometer or doubly labeled water to accurately determine physical activity level or energy expenditure, neither a weighing dietary record to obtain a detailed dietary pattern, this is an important limitation of the study. Fourth, information about socio-demographic and lifestyle characteristics, which have been related to body composition, was not available from the participants included in the study, as well as information about whether participants performed hypocaloric diets or had taken protein supplements in previous months [58,59]. Finally, results from this study cannot be extrapolated to other populations, since our population comprised of Spanish middle-age individuals that were overweight and at low-to-moderate cardiovascular risk.

In conclusion, our records demonstrate that moderate to vigorous physical activity practice is related to lower obesity indices in a large sample of middle-aged subjects. However, MedDiet showed a slight impact on anthropometric indices. There are also no joint associations between physical activity and MedDiet with lower adiposity measurements. In a world, where most adults are performing less than the recommended intensities of physical activity, our results encourage the inclusion of physical activity as an important lifestyle behavior for regulating body composition and minimizing the comorbidities associated with excess body fat [60].

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/11/6/1359/s1>, Figure S1: Flow chart of the study population.

Author Contributions: Conceptualization, A.L., M.S., E.S.; Data curation, M.S., E.S., M.M.-A., E.M., M.P.-O., and M.J.; Formal analysis M.S., E.S., A.L., and G.T.; Funding acquisition, E.F.; Investigation, M.S., E.S., and A.L.; Methodology, M.H., J.G., F.P., F.R., R.P., C.F.-S., E.B., G.A., A.V., S.B., M.O.-B, and L.G.-C.; Project administration, A.L.; Resources, E.F.; Supervision, M.B.-L., J.S., J.M.V., P.G., M.J., M.M.-A., E.M., E.C., and J.S.-S.; Visualization, M.S., E.S., S.C.; Writing—original draft, M.S., E.S.; Writing—review & editing, A.L. All authors approved the final version of the manuscript to be published.

Funding: This study was partially supported by grants from the *Diputació de Lleida, Generalitat de Catalunya* (2017SGR696 and SLT0021600250). CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, CIBER de Nutrición y Obesidad, and CIBER de Enfermedades Respiratorias are initiatives of the Instituto de Salud Carlos III.

Acknowledgments: The authors would also like to thank *Fundació Renal Jaume Arnó*, the nurses' staff, and the Primary Care members for recruiting subjects and their work in the accurate progress of the ILERVAS project (see Appendix A).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Appendix A

Author List and Affiliations of ILERVAS Project collaborators:

Ferran Barbé ^{1,2}, José Manuel Valdivielso ³, Gloria Arqué ⁴, Silvia Barril ^{1,2}, Ana Vena ⁴, Pere Godoy ^{5,6}, Mariona Jové ⁷, Montserrat Martínez-Alonso ⁸, Eva Miquel ^{9,10}, Marta Ortega-Bravo ^{5,9}, Manel Portero-Otin ⁷, Serafín Cambray ³, Gerard Torres ^{1,2} and Eva Castro ³

- ¹ Respiratory Department, Arnau de Vilanova-Santa Maria University Hospital, Translational Research in Respiratory Medicine, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain.
- ² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.
- ³ Vascular and Renal Translational Research Group, IRBLleida, RedinRen-ISCIII, Lleida, Spain.
- ⁴ Stroke Unit. University Hospital Arnau de Vilanova, Clinical Neurosciences Group, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain.
- ⁵ Applied Epidemiology Research Group, IRBLleida, Agència de Salut Pública de Catalunya, Lleida, Spain.
- ⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).
- ⁷ Department of Experimental Medicina, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Spain.
- ⁸ Systems Biology and Statistical Methods for Biomedical Research Group, Biostatistics Unit, IRBLleida, Universitat de Lleida, Lleida, Spain.
- ⁹ Unitat de Suport a la Recerca Lleida, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain.

References

1. Inoue, Y.; Qin, B.; Poti, J.; Sokol, R.; Gordon-Larsen, P. Epidemiology of obesity in adults: Latest trends. *Curr. Obes. Rep.* **2018**, *7*, 276–288. [CrossRef] [PubMed]
2. Pearson, N.; Biddle, S.J. Sedentary behavior and dietary intake in children, adolescents, and adults. A systematic review. *Am. J. Prev. Med.* **2011**, *41*, 178–188. [CrossRef]
3. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) Data. Obesity. Available online: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/> (accessed on 15 October 2017).
4. Upadhyay, J.; Farr, O.; Perakakis, N.; Ghaly, W.; Mantzoros, C. Obesity as a disease. *Med. Clin. N. Am.* **2018**, *102*, 13–33. [CrossRef] [PubMed]
5. Mohammadi, H.R.; Khoshnam, M.S.; Khoshnam, E. Effects of different modes of exercise training on body composition and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged men. *Int. J. Prev. Med.* **2018**, *9*, 9. [PubMed]
6. Drenowatz, C.; Shook, R.P.; Hand, G.A.; Hébert, J.R.; Blair, S.N. The independent association between diet quality and body composition. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 4928. [CrossRef] [PubMed]
7. Castro-Quezada, I.; Román-Viñas, B.; Serra-Majem, L. The mediterranean diet and nutritional adequacy: A review. *Nutrients* **2014**, *6*, 231–248. [CrossRef] [PubMed]
8. Davis, C.; Bryan, J.; Hodgson, J.; Murphy, K. Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review. *Nutrients* **2015**, *7*, 9139–9153. [CrossRef]
9. Serra-Majem, L.; Roman, B.; Estruch, R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: A systematic review. *Nutr. Rev.* **2006**, *64*, S27–S47. [CrossRef]
10. Godos, J.; Zappalà, G.; Bernardini, S.; Giambini, I.; Bes-Rastrollo, M.; Martínez-González, M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: A meta-analysis of observational studies. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2017**, *68*, 138–148. [CrossRef]

11. Valls-Pedret, C.; Sala-Vila, A.; Serra-Mir, M.; Corella, D.; De la Torre, R.; Martínez-González, M.Á. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: A randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* **2015**, *175*, 1094–1103. [[CrossRef](#)]
12. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 1279–1290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Itsiopoulos, C.; Kucianski, T.; Mayr, H.L.; van Gaal, W.J.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Vally, H.; Kingsley, M.; Kouris-Blazos, A.; Radcliffe, J.; Segal, L.; et al. The AUstralian MEDiterranean diet heart trial (AUSMED heart trial): A randomized clinical trial in secondary prevention of coronary heart disease in a multi-ethnic Australian population: Study protocol. *Am. Heart J.* **2018**, *203*, 4–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Boghossian, N.S.; Yeung, E.H.; Mumford, S.L.; Zhang, C.; Gaskins, A.J.; Wactawski-Wende, J.; Schisterman, E.F.; BioCycle Study Group. Adherence to the Mediterranean diet and body fat distribution in reproductive aged women. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 289–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Bertoli, S.; Leone, A.; Vignati, L.; Bedogni, G.; Martínez-González, M.Á.; Bes-Rastrollo, M.; Spadafranca, A.; Vanzulli, A.; Battezzati, A. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with visceral abdominal tissue in Caucasian subjects. *Clin. Nutr.* **2015**, *34*, 1266–1272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Barrea, L.; Muscogiuri, G.; Macchia, P.E.; Di Somma, C.; Falco, A.; Savarelli, M.C.; Colao, A.; Savastano, S. Mediterranean Diet and Phase Angle in a Sample of Adult Population: Results of a Pilot Study. *Nutrients* **2017**, *9*, 151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Blundell, J.E.; Dulloo, A.G.; Salvador, J.; Frühbeck, G.; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI—Phenotyping the obesities. *Obes. Facts* **2014**, *7*, 322–328. [[CrossRef](#)]
18. Gómez-Ambrosi, J.; Silva, C.; Galofré, J.C.; Escalada, J.; Santos, S.; Millán, D.; Vila, N.; Ibañez, P.; Gil, M.J.; Valentí, V.; et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int. J. Obes.* **2012**, *36*, 286–294. [[CrossRef](#)]
19. Kelly, T.L.; Wilson, K.E.; Heymsfield, S.B. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e7038. [[CrossRef](#)]
20. Gómez-Ambrosi, J.; Silva, C.; Catalán, V.; Rodríguez, A.; Galofré, J.C.; Escalada, J.; Valentí, V.; Rotellar, F.; Romero, S.; Ramírez, B.; et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* **2012**, *35*, 383–388. [[CrossRef](#)]
21. Deurenberg, P.; Weststrate, J.A.; Seidell, J.C. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex-specific prediction formulas. *Br. J. Nutr.* **1991**, *65*, 105–114. [[CrossRef](#)]
22. Valdez, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J. Clin. Epidemiol.* **1991**, *44*, 955–956. [[CrossRef](#)]
23. Ashwell, M.; Gunn, P.; Gibson, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* **2012**, *13*, 275–286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bonora, E.; Micciolo, R.; Ghiatas, A.A.; Lancaster, J.L.; Alyassin, A.; Muggeo, M.; DeFronzo, R.A. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* **1995**, *44*, 1617–1625. [[CrossRef](#)]
25. Krakauer, N.Y.; Krakauer, J.C. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e39504. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Thomas, D.M.; Bredlau, C.; Bosy-Westphal, A.; Mueller, M.; Shen, W.; Gallagher, D.; Maeda, Y.; McDougall, A.; Peterson, C.M.; Ravussin, E.; et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity* **2013**, *21*, 2264–2271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Després, J.P.; Couillard, C.; Gagnon, J.; Bergeron, J.; Leon, A.S.; Rao, D.C.; Skinner, J.S.; Wilmore, J.H.; Bouchard, C. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**, *20*, 1932–1938. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Betriu, À.; Farràs, C.; Abajo, M.; Martínez-Alonso, M.; Arroyo, D.; Barbé, F.; Buti, M.; Lecube, A.; Portero, M.; Purroy, F.; et al. Randomised intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease and its impact on morbidity and mortality: The ILERVAS project. *Nefrología* **2016**, *36*, 389–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

29. Schröder, H.; Fitó, M.; Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Lamuela-Raventós, R.; Ros, E.; Salaverria, I.; Fiol, M.; et al. A short screener is valid for assessing mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J. Nutr.* **2011**, *14*, 1140–1145. [[CrossRef](#)]
30. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjöström, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.F.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2003**, *35*, 1381–1395. [[CrossRef](#)]
31. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*; Report of a WHO Consultation; WHO Technical Report Series; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000; pp. 1–252.
32. Ma, W.Y.; Yang, C.Y.; Shih, S.R.; Hsieh, H.J.; Hung, C.S.; Chiu, F.C.; Lin, M.S.; Liu, P.H.; Hua, C.H.; Hsein, Y.C.; et al. Measurement of Waist Circumference: Midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care* **2013**, *36*, 1660–1666. [[CrossRef](#)]
33. Ben-Noun, L.L.; Laor, A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp. Clin. Cardiol.* **2006**, *11*, 14–20. [[PubMed](#)]
34. Hume, R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J. Clin. Pathol.* **1966**, *19*, 389–391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Nystoriak, M.A.; Bhatnagar, A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front. Cardiovasc. Med.* **2018**, *5*, 135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Villareal, D.; Aguirre, L.; Gurney, B.; Waters, D.L.; Sinacore, D.R.; Colombo, E.; Armamento-Villareal, R.; Qualls, C. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 1943–1955. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Jakicic, J.M.; Gregg, E.; Knowler, W.; Kelley, D.E.; Lang, W.; Miller, G.D.; Pi-Sunyer, F.X.; Regensteiner, J.G.; Rejeski, W.J.; Ridisl, P.; et al. Activity patterns of obese adults with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2010**, *42*, 1995–2005. [[CrossRef](#)]
38. Rosique-Esteban, N.; Díaz-López, A.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Goday, A.; Martínez, J.A.; Romaguera, D.; Vioque, J.; Arós, F.; Garcia-Rios, A.; et al. Leisure-time physical activity, sedentary behaviors, sleep, and cardiometabolic risk factors at baseline in the PREDIMED-PLUS intervention trial: A cross-sectional analysis. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0172253. [[CrossRef](#)]
39. Wolff-Hughes, D.L.; Fitzhugh, E.C.; Bassett, D.R.; Churilla, J.R. Total activity counts and bouts of moderate-to-vigorous physical activity: Relationships with cardiometabolic biomarkers using 2003–2006 NHANES. *J. Phys. Act Health* **2015**, *12*, 694–700. [[CrossRef](#)]
40. Jeffers, B.J.; Parsons, T.J.; Sartini, C.; Ash, S.; Lennon, L.T.; Wannamethee, S.G.; Lee, I.M.; Whincup, P.H. Does duration of physical activity bouts matter for adiposity and metabolic syndrome? A cross-sectional study of older British men. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **2016**, *13*, 36. [[CrossRef](#)]
41. Cameron, N.; Godino, J.; Nichols, J.F.; Wing, D.; Hill, L.; Patrick, K. Associations between physical activity and BMI, body fatness, and visceral adiposity in overweight or obese Latino and non-Latino adults. *Int. J. Obes.* **2017**, *41*, 873–877. [[CrossRef](#)]
42. Ross, R.; Dagnone, D.; Jones, P.J.; Smith, H.; Paddags, A.; Hudson, R.; Janssen, I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Ann. Intern. Med.* **2000**, *133*, 92–103. [[CrossRef](#)]
43. Mourier, A.; Gautier, J.F.; De Kerviler, E.; Bigard, A.X.; Villette, J.M.; Garnier, J.P.; Duvallet, A.; Guezennec, C.Y.; Cathelineau, G. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* **1997**, *20*, 385–391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Fried, S.K.; Leibel, R.L.; Edens, N.K.; Kral, J.G. Lipolysis in intraabdominal adipose tissue of obese women and men. *Obes. Res.* **1993**, *1*, 443–448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Meek, S.E.; Nair, K.S.; Jensen, M.D. Insulin regulation of regional free fatty acid metabolism. *Diabetes* **1999**, *48*, 10–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Petersen, A.M.W.; Pedersen, B.K. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J. Physiol. Pharmacol.* **2006**, *57* (Suppl. 10), 43–51. [[PubMed](#)]
47. Petersen, E.W.; Carey, A.L.; Sacchetti, M.; Steinberg, G.R.; Macaulay, S.L.; Febbraio, M.A.; Pedersen, B.K. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2005**, *288*, 155–162. [[CrossRef](#)]

48. Buscemi, S.; Corleo, D.; Vasto, S.; Buscemi, C.; Massenti, M.F.; Nuzzo, D.; Lucisano, G.; Barile, A.M.; Rosafio, G.; Maniaci, V.; et al. Factors associated with circulating concentrations of irisin in the general population cohort of the ABCD study. *Int. J. Obes.* **2018**, *42*, 398–404. [CrossRef] [PubMed]
49. Biniaminov, N.; Bandt, S.; Roth, A.; Haertel, S.; Neumann, R.; Bub, A. Irisin, physical activity and fitness status in healthy humans: No association under resting conditions in a cross-sectional study. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0189254. [CrossRef]
50. Miyamoto-Mikami, E.; Sato, K.; Kurihara, T.; Hasegawa, N.; Fujie, S.; Fujita, S.; Sanada, K.; Hamaoka, T.; Tabata, I.; Iemitsu, M. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0120354. [CrossRef]
51. Cowan, T.E.; Brennan, A.M.; Stotz, P.J.; Clarke, J.; Lamarche, B.; Ross, R. Separate Effects of Exercise Amount and Intensity on Adipose Tissue and Skeletal Muscle Mass in Adults with Abdominal Obesity. *Obesity* **2018**, *26*, 1696–1703. [CrossRef]
52. Ulian, M.D.; Aburad, L.; da Silva Oliveira, M.S.; Poppe, A.C.M.; Sabatini, F.; Perez, I.; Gualano, B.; Benatti, F.B.; Pinto, A.J.; Roble, O.J.; et al. Effects of health at every size® interventions on health-related outcomes of people with overweight and obesity: A systematic review. *Obes. Rev.* **2018**, *19*, 1659–1666. [CrossRef]
53. Anton, S.D.; Hida, A.; Heekin, K.; Sowalsky, K.; Karabetian, C.; Mutchie, H.; Leeuwenburgh, C.; Manini, T.M.; Barnett, T.E. Effects of Popular Diets without Specific Calorie Targets on Weight Loss Outcomes: Systematic Review of Findings from Clinical Trials. *Nutrients* **2017**, *9*, 822. [CrossRef] [PubMed]
54. Mancini, J.G.; Filion, K.B.; Atallah, R.; Eisenberg, M.J. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am. J. Med.* **2016**, *129*, 407–415. [CrossRef] [PubMed]
55. Casas, R.; Sacanella, E.; Estruch, R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* **2014**, *14*, 245–254. [CrossRef] [PubMed]
56. Salas-Salvadó, J.; Becerra-Tomás, N.; García-Gavilán, J.F.; Bulló, M.; Barrubés, L. Mediterranean diet and cardiovascular disease prevention: What do we know? *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2018**, *61*, 62–67. [CrossRef] [PubMed]
57. Goodpaster, B.H.; DeLany, J.P.; Otto, A.D.; Kuller, L.; Vockley, J.; South-Paul, J.E.; Thomas, S.B.; Brown, J.; McTigue, K.; Hames, K.C.; et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: A randomized trial. *JAMA* **2010**, *304*, 1795–1802. [CrossRef] [PubMed]
58. Nang, E.E.; van Dam, R.M.; Tan, C.S.; Mueller-Riemenschneider, F.; Lim, Y.T.; Ong, K.Z.; Ee, S.; Lee, J.; Tai, E.S. Association of television viewing time with body composition and calcified subclinical atherosclerosis in Singapore Chinese. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0132161. [CrossRef]
59. López-Sobaler, A.M.; Rodríguez-Rodríguez, E.; Aranceta-Bartrina, J.; Gil, Á.; González-Gross, M.; Serra-Majem, L.; Varela-Moreiras, G.; Ortega, R.M. General and abdominal obesity is related to physical activity, smoking and sleeping behaviours and mediated by the educational level: Findings from the ANIBES Study in Spain. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0169027. [CrossRef]
60. Ozemek, C.; Lavie, C.J.; Rognmo, Ø. Global physical activity levels—Need for intervention. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2019**, *62*, 102–107. [CrossRef]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DISCUSIÓN GENERAL

En esta tesis hemos valorado la potencial utilidad de diversas fórmulas matemáticas utilizadas para estimar la adiposidad corporal, total y visceral, con el objetivo final de profundizar en la posibilidad de utilizarlas en la práctica clínica habitual. Así, hemos evaluado: **(1)** su capacidad para detectar la presencia de prediabetes, una entidad que aumenta el riesgo de evolucionar a diabetes y que ya forma parte del síndrome metabólico; **(2)** su relación con la ateromatosis subclínica, un claro y directo predictor de riesgo cardiovascular; **(3)** su asociación con los productos finales de la glicosilación avanzada medidos mediante autofluorescencia cutánea, prueba sencilla capaz de detectar el estado proinflamatorio del individuo; y **(4)** el impacto que la adherencia a la dieta mediterránea y la actividad física tienen sobre la composición corporal.

1.- PRIMER ESTUDIO: relación de los índices de adiposidad con la prediabetes.

El exceso de peso corporal y el depósito de tejido adiposo visceral están estrechamente relacionados con anomalías del metabolismo hidrocarbonado. Estudios que han utilizado para su medición DEXA o RM han demostrado la significativa relación entre la grasa corporal, especialmente el depósito abdominal, con la intolerancia a la glucosa ⁽¹⁹⁴⁾.

A pesar de la evidencia que relaciona el tejido adiposo visceral con el síndrome metabólico, los datos presentes en la bibliografía sobre los principales índices antropométricos y la prediabetes son controvertidos. Así, estudios que valoraron el riesgo de prediabetes a 10 años no encontraron relación ni con el IMC ni con el perímetro de cintura al inicio del estudio ⁽¹⁹⁵⁾. Diversos estudios que han evaluado el papel del ABSI tampoco han mostrado que este índice sea de utilidad para estimar la presencia de prediabetes en la población general ⁽¹⁹⁶⁾. Por otra parte, el estudio español PREDAPS (Estudio de Cohortes en Atención Primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes) mostró una mayor circunferencia de cintura y una mayor ratio cintura-cadera en aquellos sujetos con prediabetes ⁽³⁶⁾. El índice de redondez corporal también ha llegado a asociarse con la presencia de prediabetes, incluso con mejor área bajo la curva ROC que el IMC ⁽¹⁹⁶⁾.

En nuestra cohorte, los participantes con prediabetes mostraron un aumento significativo en la grasa corporal y abdominal total estimada. Cabe destacar que los diferentes índices de adiposidad general mostraron similar poder predictivo en ambos sexos, sin mejoría de la capacidad predictiva al evaluar los índices de obesidad abdominal. Sin embargo, la asociación con la prediabetes fue débil y ninguno de los índices evaluados mostró suficiente capacidad predictiva para identificar a los sujetos con prediabetes en nuestra población. Tan solo hay que destacar que, en nuestra población de estudio sin pacientes con diabetes, la

circunferencia de cuello fue la que mostró mayor correlación con la HbA1c entre todos los índices antropométricos, aunque con un área bajo la curva ROC similar a la del IMC.

Así, el principal hallazgo de nuestro trabajo fue la ausencia de diferencias entre los índices relacionados con la adiposidad corporal total o abdominal en la categorización de la prediabetes. Además, el área total bajo la curva ROC indica que ninguno de ellos fue suficientemente útil para la toma de decisiones clínicas en la población del proyecto ILERVAS. En consecuencia, ningún índice de obesidad aislado parece ser el biomarcador perfecto para usar en la práctica clínica si queremos detectar a los sujetos en riesgo de prediabetes, abriendo la puerta a estudios adicionales que combinen de forma simultánea diversos índices y añadan a la ecuación otros factores relacionados con las anomalías del metabolismo hidrocarbonado, como por ejemplo la actividad física o el fenotipo del paciente.

2.- SEGUNDO ESTUDIO: relación con la ateromatosis subclínica

La enfermedad cardiovascular se relaciona claramente con el tejido adiposo visceral, pudiéndose medir éste mediante pruebas de imagen o medidas antropométricas de obesidad abdominal como el PCi ⁽³⁶⁾. Por otro lado, la ateromatosis subclínica se presenta como un claro predictor de enfermedad cardiovascular sintomática ⁽⁷⁴⁾. Con este motivo, en este estudio quisimos valorar la relación de los índices de adiposidad con la presencia de ateromatosis subclínica.

Así, en nuestra cohorte encontramos una significativa relación entre los índices de adiposidad con la presencia de al menos 1 placa de ateroma en alguna de las 12 áreas estudiadas. Sin embargo, el área bajo la curva ROC máximo para cualquiera de ellas fue de 0,566, por lo que ninguna puede considerarse, de manera aislada, como buena prueba de cribado.

En este estudio debemos destacar la diferencia entre sexos, debido probablemente al impacto que ejerce este factor sobre la diferente distribución de los depósitos del tejido adiposo. En varones, todos los índices son más elevados en aquellos sujetos con enfermedad ateromatosa subclínica. En mujeres, solo la fórmula de Deurenberg, de entre los 3 índices de adiposidad total, y 4 de los índices de obesidad abdominal mostraron relación significativa con la presencia de ateromatosis. Resaltar que entre ellos no se encuentran ni el IMC ni el PCi. Estos resultados van acordes con el estudio de Rossi et al, realizado en una cohorte de 1.299 pacientes en los que no encontraron relación del IMC con la ateromatosis coronaria; sin embargo, a largo plazo el IMC sí que se correlacionó con la aparición de nuevos eventos

coronarios, probablemente por su propia correlación con la hipertensión arterial y la dislipemia (197).

Entre los índices que fueron coincidentes en ambos sexos encontramos el índice de conicidad, cuya correlación con la ateromatosis es controvertida en la literatura. Su medición en 414 hombres jóvenes de Nigeria o en 909 pacientes de China no mostró correlación significativa con el índice aterogénico, lo que se intenta justificar porque el peso podría diluir la influencia de la talla en la fórmula (198,199). Otra de las mediciones que mostraron correlación con la ateromatosis subclínica en ambos sexos fue el índice de redondez corporal, ya relacionado en estudios previos con eventos cardiovasculares a largo plazo (200,201). También el índice de forma corporal (ABSI) se correlacionó en ambos sexos con la ateromatosis, en línea con los resultados procedentes de Reino Unido en el que su aumento se relacionó directamente con el riesgo de mortalidad durante los 20 años de seguimiento (161).

Por último, la circunferencia del cuello ha mostrado relación en ambos sexos con la ateromatosis. Sin embargo, nuestros datos tampoco lograron identificarla como un mejor predictor de aterosclerosis subclínica que el resto de los índices de obesidad.

En conclusión, nuestra investigación muestra cómo, especialmente entre los varones, todos los índices evaluados para estimar la grasa corporal total y la grasa abdominal están elevados en aquellos con ateromatosis subclínica en comparación con aquellos sin lesión vascular. Sin embargo, no pudimos encontrar ninguno que merezca reemplazar al IMC en la práctica clínica habitual con este objetivo.

3.- TERCER ESTUDIO: Relación con los AGEs

En este estudio quisimos valorar la relación de los productos finales de la glicosilación avanzada con la obesidad, pero no observamos aumento significativo de los AGEs respecto a la obesidad general ni abdominal. Sin embargo, sí encontramos diferencias cuando comparamos por factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad y sobrepeso en ambos sexos. La bibliografía al respecto es controvertida. Algunos estudios han reportado aumento de los AGEs con el IMC; sin embargo, otros no han demostrado la disminución con el descenso de peso e IMC ni tan siquiera tras la cirugía bariátrica (191,201).

Nuestros resultados están en línea con los de Koyama et al, quienes encontraron una relación significativa entre los receptores de AGE y los factores de riesgo cardiovascular (202). La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico se han asociado con el estrés oxidativo, probablemente en parte debido a una mayor activación del sistema inmunológico y la

secreción de citocinas proinflamatorias, que favorecen la formación de AGEs y su depósito en diferentes tejidos ^(203,204). Se ha demostrado que el tejido adiposo visceral tiene una mayor capacidad inflamatoria, por lo que sería lógico pensar que esto le confiere un mayor estrés oxidativo y, en consecuencia, mayores niveles de AGEs ⁽²⁰⁵⁾. A pesar de esto, Den Engelsen et al. no observaron diferencias significativas en aquellos con obesidad central medida por la circunferencia de la cintura, similar a nuestros resultados. No obstante, demostraron una progresión desde aquellos con normopeso saludable [$1,63 \pm 0,37$ Unidades arbitrarias (UA)], aumentando en aquellos con obesidad central ($1,74 \pm 0,44$ UA), y siendo aún mayor en sujetos con obesidad central y comorbilidades ($1,87 \pm 0,43$ UA; $p < 0,001$) ⁽¹⁹²⁾.

Paralelamente, estudios basados en encuestas dietéticas con baja ingesta de AGE exógenos se han asociado con menor resistencia a la insulina (HOMA-IR) y menor actividad proinflamatoria ⁽²⁰⁶⁾. De hecho, la adherencia a la dieta mediterránea, un patrón alimentario asociado a menor actividad proinflamatoria, se ha asociado de forma independiente con los AGE ⁽²⁰⁷⁾.

En conclusión, tanto la obesidad como los AGEs se asocian con aumento del riesgo cardiovascular, aunque la relación entre ellos no está clara. Nuestra cohorte muestra correlación entre los AGE y los factores de riesgo cardiovascular asociados con las comorbilidades de la obesidad, por lo que la medición de SAF puede ser útil para identificar a aquellos pacientes con obesidad no saludable y esto podría abrir la puerta a un nuevo manejo de la obesidad en la práctica clínica.

4.- CUARTO ESTUDIO: valorar el impacto del ejercicio físico y la dieta mediterránea

En este estudio valoramos el impacto de la adherencia a la dieta mediterránea y el ejercicio físico, recomendaciones habituales en la prevención y tratamiento del exceso de peso, sobre los índices que estiman la adiposidad corporal y abdominal. Por una parte, nuestros datos apoyan el concepto de que la actividad física está relacionada con la baja adiposidad en ambos sexos, mostrando una asociación inversa en casi todos los índices evaluados. Sin embargo, y contrariamente a lo esperado, la influencia de la dieta fue de pequeña magnitud. Además, en nuestra población, vale la pena destacar que no hubo efecto aditivo ni sinergia entre la actividad física y la adherencia a la dieta mediterránea.

Nuestros resultados refuerzan la idea de que el refuerzo de la actividad física es un procedimiento crítico que debe utilizarse en todas las estrategias destinadas a prevenir la ganancia ponderal y el acúmulo de tejido adiposo ^(178,179). En el ensayo LookAHEAD, la actividad física se asoció inversamente con el IMC, al igual que las conductas sedentarias se

asocian con la prevalencia de la obesidad ⁽¹⁶⁸⁾. De forma similar, diversos estudios poblacionales han objetivado que aquellos países del norte de Europa con mayor uso de bicicleta en lugar del transporte público son también aquellos con menor prevalencia de obesidad ^(208,169). Nuestros hallazgos también indican que, para influir en el peso corporal y los niveles de adiposidad, la actividad física debe ser al menos de intensidad moderada, independientemente de la existencia o no de restricción calórica ^(209,210). Los beneficios demostrados podrían deberse a la estimulación lipolítica y la diferente secreción de mioquinas favoreciendo el desarrollo de un estado más antiinflamatorio ⁽²¹¹⁾.

Por otra parte, la dieta mediterránea ha sido elogiada por su éxito en la prevención del riesgo cardiovascular, además de promover la pérdida de peso y reducir las tasas de reganancia a largo plazo ante una restricción calórica ⁽²¹²⁾. Además, aquellos con mayor adherencia a la dieta mediterránea presentan con frecuencia un mejor perfil lipídico, valores de tensión arterial y resistencia a la insulina, modulando también de forma más eficaz la inflamación crónica, potenciando sus propiedades antioxidantes ^(212,213). Sin embargo, en nuestra cohorte no hemos observado diferencias significativas entre los índices de obesidad y los diferentes grados de adherencia a la dieta mediterránea, lo que quizás podría explicarse por la ausencia de restricción calórica en nuestro estudio. Resultados contradictorios entre la adherencia a la dieta mediterránea, las variaciones en el peso corporal y el riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad también han sido reportados previamente en la literatura ^(212, 214). Finalmente, y en contra de lo inicialmente propuesto, no logramos demostrar una interacción positiva entre la práctica de actividad física y la adherencia a dieta mediterránea y los índices de adiposidad.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la práctica de actividad física, de intensidad moderada a vigorosa, está relacionada con menores índices de adiposidad en una amplia muestra de sujetos de mediana edad y bajo riesgo cardiovascular. Sin embargo, la dieta mediterránea solo muestra un ligero impacto en los índices antropométricos. Nuestros resultados alientan la inclusión de la actividad física como una recomendación de estilo de vida ineludible para regular la composición corporal y minimizar las comorbilidades asociadas con el exceso de grasa corporal.

LIMITACIONES

Cabe señalar algunas limitaciones en el conjunto de nuestra investigación:

- En primer lugar, si bien las fórmulas utilizadas para estimar la adiposidad corporal total y abdominal han sido previamente validadas en diversas poblaciones, en nuestra cohorte carecemos del verdadero porcentaje y distribución de la grasa corporal. De todas formas, creemos que la amplia muestra evaluada en todos y cada uno de los estudios descritos hacía poco factible plantear un estudio similar evaluando la composición corporal con una DEXA o una RM.
- En segundo lugar, no hemos incluido la medida del perímetro de cadera, ni utilizado otros índices que utilizan este parámetro, como el índice de volumen abdominal o la relación cintura-cadera. No estamos seguros, por tanto, de si la inclusión de esta medida podría haber modificado nuestros resultados.
- En tercer lugar, en el estudio de la prediabetes, hemos utilizado el valor de la HbA1c como herramienta de diagnóstico, al no disponer del valor de glucemia en ayunas ni, aún menos, de una sobrecarga oral a la glucosa. Sabemos que, aunque pueden utilizarse las 3 medidas para su diagnóstico, cada una de ellas identifica poblaciones con distintas características. Desconocemos si la utilización de otro método diagnóstico hubiera podido modificar nuestros resultados.
- En cuarto lugar, la población de nuestro estudio se caracteriza por tener al menos un factor de riesgo cardiovascular, por lo que no se puede generalizar a población habitual; si bien esta es una característica intrínseca del diseño del estudio ILERVAS.
- En quinto lugar, en el estudio de adherencia a la dieta mediterránea y actividad física, los resultados fueron auto reportados por los participantes. No han sido corroborados con diarios de ingesta, encuestas alimentarias ni uso de dispositivos como acelerómetros.
- Finalmente, al tratarse de un estudio transversal y observacional, no se puede establecer una relación causal entre el exceso de adiposidad corporal con los factores estudiados.

CONCLUSIONES

- 1.- La adiposidad corporal puede estimarse mediante fórmulas matemáticas fáciles de utilizar en la práctica clínica habitual, y aplicables tanto de forma individual como a grandes poblaciones.
- 2.- Los índices antropométricos utilizados para estimar la adiposidad se asocian positivamente con la presencia de prediabetes, sin grandes diferencias entre aquellos que evalúan la grasa corporal total o la adiposidad visceral.
- 3.- Los índices antropométricos utilizados para estimar la adiposidad corporal total y la adiposidad visceral se asocian positivamente con la ateromatosis subclínica, siendo la significancia clínica mayor en varones.
- 4.- Ninguno de los índices antropométricos evaluados ha demostrado mejoría predictiva en las patologías subclínicas estudiados respecto al IMC o el perímetro de cintura.
- 5.- El cumplimiento de la dieta mediterránea por sí misma no ha demostrado eximir del riesgo de presentar sobrepeso u obesidad.
- 6.- La práctica de actividad física de forma habitual se asocia a menor adiposidad en sujetos de mediana edad, aunque precisa ser al menos de intensidad moderada.
- 7.- La medición de la autofluorescencia cutánea, aunque no se asocie con la medición de tejido adiposo total ni abdominal, podría ser una herramienta clínica útil para la diferenciación de aquellos pacientes con comorbilidades asociadas a la obesidad.

¿Y AHORA QUÉ?

Ser capaces de estratificar a la población y ser capaces de predecir la aparición de nuevas enfermedades es un auténtico reto para el sistema sanitario. En este sentido, las fórmulas matemáticas que nos permiten fenotipar mejor a los pacientes son una herramienta que debe ser considerada por su rapidez de uso, facilidad, aplicabilidad, precio y reproducibilidad.

Nos quedan diversos estudios por realizar tomando como base la estimación de la composición corporal y la población del proyecto ILERVAS.

Con un diseño transversal estamos actualmente trabajando en la relación entre la composición corporal estimada, la función pulmonar y la respiración durante el sueño. Este abordaje se entronca directamente con una línea activa de nuestro Grupo de Investigación dirigida al estudio del impacto negativo de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado sobre la función respiratoria y el sueño. Disponemos para ello de las pruebas espirométricas y registros de poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria de más de 1,000 participantes.

Con un diseño prospectivo, y siendo probablemente los trabajos más interesantes, queremos evaluar la capacidad predictiva de la composición corporal estimada en: **(i)** el paso de un metabolismo hidrocarbonado normal a prediabetes y diabetes mellitus tipo 2; **(ii)** la identificación de la población con normopeso que evoluciona a preobesidad y obesidad; **(iii)** la aparición de un primer evento cardio y cerebro-vascular; y **(iv)** la mortalidad por cualquier causa. Para ello disponemos de un seguimiento clínico, analítico y antropométrico durante un mínimo de 5 años de la población reclutada en el proyecto ILERVAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
2. A Tejera C, Enriquez L. Capítulo 2: La obesidad. Historia, definición y clasificación. En: *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid. 2015: 29-43.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre datos y cifras de Obesidad y Sobrepeso. Citado el 22/05/2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Global Status Report on non-communicable diseases 2014. Ginebra: World Health Organization; 2014.
5. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Dec;6(12):944-953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389323; PMCID: PMC6249991.
6. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211-9. doi: 10.1056/NEJMoa1000367. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Sep 1;365(9):869. PMID: 21121834; PMCID: PMC3066051.
7. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372
8. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 14;333(11):677-85. doi: 10.1056/NEJM199509143331101. PMID: 7637744.
9. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1876-85. doi: 10.1056/NEJMoa1010112. PMID: 22087679.
10. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Apr 19;14(4):435. doi: 10.3390/ijerph14040435. PMID: 28422077; PMCID: PMC5409636.
11. Goettler A, Grosse A, Sonntag D. Productivity loss due to overweight and obesity: a systematic review of indirect costs. *BMJ Open*. 2017 Oct 5;7(10):e014632. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014632. PMID: 28982806; PMCID: PMC5640019.

12. Kim DD, Basu A. Estimating the Medical Care Costs of Obesity in the United States: Systematic Review, Meta-Analysis, and Empirical Analysis. *Value Health*. 2016 Jul-Aug;19(5):602-13. doi: 10.1016/j.jval.2016.02.008. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27565277.
13. Biener A, Cawley J, Meyerhoefer C. The High and Rising Costs of Obesity to the US Health Care System. *J Gen Intern Med*. 2017 Apr;32(Suppl 1):6-8. doi: 10.1007/s11606-016-3968-8. PMID: 28271429; PMCID: PMC5359159.
14. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, Goday A, Bellido D, Lurbe E, García-Almeida JM, Tinahones FJ, García-Luna PP, Palacio E, Gargallo M, Bretón I, Morales-Conde S, Caixàs A, Menéndez E, Puig-Domingo M, Casanueva FF. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Mar;64 Suppl 1:15-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.002. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27543006.
15. Costa CS, Del-Ponte B, Assunção MCF, Santos IS. Consumption of ultra-processed foods and body fat during childhood and adolescence: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2018 Jan;21(1):148-159. doi: 10.1017/S1368980017001331. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28676132.
16. Tran L, Tran P, Tran L. A cross-sectional examination of sociodemographic factors associated with meeting physical activity recommendations in overweight and obese US adults. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Jan-Feb;14(1):91-98. doi: 10.1016/j.orcp.2020.01.002. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31948822.
17. van der Schaft N, Schoufour JD, Nano J, Kiefte-de Jong JC, Muka T, Sijbrands EJG, Ikram MA, Franco OH, Voortman T. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes mellitus, prediabetes and insulin resistance: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2019 Sep;34(9):853-861. doi: 10.1007/s10654-019-00548-9. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399939; PMCID: PMC6759671.
18. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012 Oct 11;367(15):1387-96. doi: 10.1056/NEJMoa1203039. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998338; PMCID: PMC3518794.
19. Corder K, Winpenny EM, Foubister C, Guagliano JM, Hartwig XM, Love R, Clifford Astbury C, van Sluijs EMF. Becoming a parent: A systematic review and meta-analysis of changes in BMI, diet, and physical activity. *Obes Rev*. 2020 Apr;21(4):e12959. doi: 10.1111/obr.12959. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31955517; PMCID: PMC7078970.
20. Gregory JW. Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 1;10:669. doi: 10.3389/fendo.2019.00669. PMID: 31632348; PMCID: PMC6779866.
21. Krzysztozek J, Laudańska-Krzemińska I, Bronikowski M. Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. *Ann Agric Environ Med*. 2019 Jun 17;26(2):341-349. doi: 10.26444/aaem/97226. Epub 2018 Nov 26. PMID: 31232069.

22. Sangrós FJ, Torrecilla J, Giráldez-García C, Carrillo L, Mancera J, Mur T, Franch J, Díez J, Goday A, Serrano R, et al. Association of General and Abdominal Obesity With Hypertension, Dyslipidemia and Prediabetes in the PREDAPS Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Mar;71(3):170-177. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.035. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789915.
23. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, Mozaffarian D, Swinburn B, Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):231-240. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30704950; PMCID: PMC7360432.
24. health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
25. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012 Apr;13(4):388-92. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22151906.
26. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jun;69(6):579-87. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2016.02.009. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27133458.
27. Pérez-Rodrigo C, Gianzo Citores M, Hervás Bárbara G, Aranceta-Bartrina J. Prevalence of obesity and abdominal obesity in Spanish population aged 65 years and over: ENPE study. *Med Clin (Barc)*. 2022 Jan 21;158(2):49-57. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.10.025. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33509603.
28. Medero Canela R, Carrero Morera M, López Torres CR, Gil Barcenilla B. Prevalencia del exceso de peso en la gestación en Andalucía. *Aten Primaria*. 2021 May;53(5):102018. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102018. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33756256; PMCID: PMC8020412.
29. Jiménez Candel MI, Carpena Lucas PJ, Mondéjar Jiménez J, García Pérez R, Gómez Navarro AJ. [The influence of a healthy lifestyle on body mass index in a sample of 12-14 year old individuals in Murcia (Spain)]. *An Sist Sanit Navar*. 2021 Apr 28;44(1):33-40. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.0883. PMID: 33853217.
30. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30253139..
31. García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler AM, Ruiz-Álvarez M, Bermejo López LM, Aparicio A, García-López MA, Yusta-Boyo MJ, Robledo de Dios T, Villar Villalba C, Dal Re Saavedra MÁ. Situación ponderal de la población escolar de 6 a 9 años en España: resultados del estudio ALADINO 2019. *Nutr Hosp*. 2021 Oct 13;38(5):943-953. Spanish. doi: 10.20960/nh.03618. PMID: 34304573.

32. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab.* 2013 Apr 19;2(3):133-41. doi: 10.1016/j.molmet.2013.04.001. PMID: 24049728; PMCID: PMC3773837.
33. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Apr;20(4):242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z. PMID: 30610207.
34. Omran F, Christian M. Inflammatory Signaling and Brown Fat Activity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 24;11:156. doi: 10.3389/fendo.2020.00156. PMID: 32265845; PMCID: PMC7105810.
35. Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. *Diabetologia.* 2019 Feb;62(2):223-232. doi: 10.1007/s00125-018-4777-x. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30465066; PMCID: PMC6324990.
36. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61(2):103-113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29964067..
37. Sulc J, Winkler TW, Heid IM, Kutalik Z. Heterogeneity in Obesity: Genetic Basis and Metabolic Consequences. *Curr Diab Rep.* 2020 Jan 22;20(1):1. doi: 10.1007/s11892-020-1285-4. PMID: 31970540.
38. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6):2094-101. doi: 10.1172/JCI45887. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21633177; PMCID: PMC3104761.
39. Villarroya F, Gallego-Escuredo JM, Giralt M. Capítulo 8: Investigación básica en obesidad: biología de la célula adiposa. En: *Sobrepeso y Obesidad.* Madrid. 2015: 29-43.
40. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev.* 2015 Feb;16 Suppl 1(Suppl 1):45-54. doi: 10.1111/obr.12255. PMID: 25614203; PMCID: PMC4371661.
41. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1549-1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896. Epub 2020 May 21. PMID: 32437299; PMCID: PMC7250139.
42. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):1-4. doi: 10.1172/JCI92035. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28045402; PMCID: PMC5199709.
43. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):74-82. doi: 10.1172/JCI88883. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28045400; PMCID: PMC5199684.
44. Hwang I, Kim JB. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metab J.* 2019 Dec;43(6):752-762. doi: 10.4093/dmj.2019.0174. PMID: 31902145; PMCID: PMC6943255.

45. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):254-266. doi: 10.1056/NEJMra1514009. PMID: 28099824.
46. Dragoljevic D, Westerterp M, Veiga CB, Nagareddy P, Murphy AJ. Disordered haematopoiesis and cardiovascular disease: a focus on myelopoiesis. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Sep 5;132(17):1889-1899. doi: 10.1042/CS20180111. PMID: 30185612.
47. Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Jonsson S, Lind P, Janzon L, Lindgärde F. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Aug;24(8):1498-502. doi: 10.1161/01.ATV.0000134293.31512.be. Epub 2004 Jun 3. PMID: 15178569.
48. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2028-37. doi: 10.1001/jama.298.17.2028. PMID: 17986696.
49. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009 Mar 25;9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88. PMID: 19320986; PMCID: PMC2667420.
50. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, Meigs JB, Sutherland P, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Nov;18(11):2191-8. doi: 10.1038/oby.2010.59. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339361; PMCID: PMC3033570.
51. Giráldez-García C, Franch-Nadal J, Sangrós FJ, Ruiz A, Carramiñana F, Goday A, Villaró M, García-Soidán FJ, Serrano R, Regidor E; PREDAPS Study Group. Adiposity and Diabetes Risk in Adults with Prediabetes: Heterogeneity of Findings Depending on Age and Anthropometric Measure. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Sep;26(9):1481-1490. doi: 10.1002/oby.22256. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30070055.
52. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Dec;13(10):423-44. doi: 10.1089/met.2015.0095. PMID: 26569333; PMCID: PMC4808277.
53. Malone JL, Hansen BC. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? *Pediatr Diabetes*. 2019 Feb;20(1):5-9. doi: 10.1111/pedi.12787. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30311716.
54. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM*. 2018 Jul 1;111(7):437-443. doi: 10.1093/qjmed/hcx152. PMID: 29025162.
55. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2020, p. 12-15. Descargado el 17/02/2021

56. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88-93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21987347; PMCID: PMC3228950.
57. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol*. 2002 Oct 1;90(7):697-701. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02592-4. PMID: 12356380.
58. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug;84(2):427-33. doi: 10.1093/ajcn/84.1.427. PMID: 16895894.
59. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021. Descargado el 30/01/2022 www.diabetesatlas.org
60. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
61. Leonardi O, Mints G, Hussain MA. Beta-cell apoptosis in the pathogenesis of human type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2003 Aug;149(2):99-102. doi: 10.1530/eje.0.1490099. PMID: 12887285.
62. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Jun;241(12):1323-31. doi: 10.1177/1535370216654227. PMID: 27302176; PMCID: PMC4950274.
63. Bahar A, Makhloogh A, Yousefi A, Kashi Z, Abediankenari S. Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephrourol Mon*. 2013 Spring;5(2):741-4. doi: 10.5812/numonthly.7646. Epub 2013 Mar 30. PMID: 23841037; PMCID: PMC3703132.
64. Kirthi V, Nderitu P, Alam U, Evans J, Nevitt S, Malik RA, Jackson TL. Prevalence of retinopathy in prediabetes: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Jan 7;11(1): e040997. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040997. PMID: 33414145; PMCID: PMC7797244.
65. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021 Apr 1;42:59-77. doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644. Epub 2021 Dec 23. PMID: 33355476; PMCID: PMC8026645.
66. Esquivel Zuniga R, DeBoer MD. Prediabetes in Adolescents: Prevalence, Management and Diabetes Prevention Strategies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Nov 25;14:4609-4619. doi: 10.2147/DMSO.S284401. PMID: 34858039; PMCID: PMC8629936.
67. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*.

- 2020 Feb 1;174(2):e194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31790544; PMCID: PMC6902249.
68. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 29;10(10):CD012661. doi: 10.1002/14651858.CD012661.pub2. PMID: 30371961; PMCID: PMC6516891.
69. Davidson MB. Metformin Should Not Be Used to Treat Prediabetes. *Diabetes Care.* 2020 Sep;43(9):1983-1987. doi: 10.2337/dc19-2221. PMID: 32936780
70. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
71. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Mitchell TL, Cooper KH, FitzGerald SJ. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol.* 2008 Sep 15;102(6):689-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.010. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18773989.
72. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Timpson NJ. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001212. doi: 10.1371/journal.pmed.1001212. Epub 2012 May 1. PMID: 22563304; PMCID: PMC3341326.
73. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2557-62. doi: 10.1001/archinte.162.22.2557. PMID: 12456227.
74. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Moco-roa A, Mendiguren J, Martínez de Vega V, García L, Molina J, Sánchez-González J, Guzmán G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovás JM, Sanz G, Jiménez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation.* 2015 Jun 16;131(24):2104-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25882487.
75. Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS, Folsom AR, Polak JF, Lima JA, Bluemke DA. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology.* 2014 May;271(2):381-9. doi: 10.1148/radiol.14131020. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24592924; PMCID: PMC4263652
76. Betriu A, Farràs C, Abajo M, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Barbé F, Buti M, Lecube A, Portero M, Purroy F, Torres G, Valdivieso JM, Fernández E. Estudio de intervención aleatorizado para evaluar la prevalencia de enfermedad ateromatosa y renal ocultas y su

- impacto en la morbimortalidad: Proyecto ILERVAS. *Nefrologia* 2016; 36(4): 389–396. doi: 10.1016/j.nefro.2016.02.008.
77. Fantin F, Comellato G, Rossi AP, Grison E, Zoico E, Mazzali G, Zamboni M. Relationship between neck circumference, insulin resistance and arterial stiffness in overweight and obese subjects. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Sep;24(14):1532-1540. doi: 10.1177/2047487317721655. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28728486
78. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness Progression on the Risk of Overweight/Obesity and Elevated Blood Pressure/Hypertension: a Cross-Lagged Cohort Study. *Hypertension.* 2022 Jan;79(1):159-169. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18449. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34784721; PMCID: PMC8654123
79. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein:new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec 16;18(1):223. doi: 10.1186/s12944-019-1170-9. PMID: 31842884; PMCID: PMC6913018
80. Brewer HB Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med.* 2004 Apr 8;350(15):1491-4. doi: 10.1056/NEJMp048023. PMID: 15071124.
81. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendörfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation.* 2000 Feb 8;101(5):477-84. doi: 10.1161/01.cir.101.5.477. PMID: 10662743.
82. Sangrós FJ, Torrecilla J, Giráldez-García C, Carrillo L, Mancera J, Mur T, Franch J, Díez J, Goday A, Serrano R, García-Soidán FJ, Cuatrecasas G, Igual D, Moreno A, Millaruelo JM, Carramiñana F, Ruiz MA, Pérez FC, Iriarte Y, Lorenzo Á, González M, Álvarez B, Barutell L, Mayayo MS, Del Castillo M, Navarro E, Malo F, Cambra A, López R, Gutiérrez MÁ, Gutiérrez L, Boente C, Mediavilla JJ, Prieto L, Mendo L, Mansilla MJ, Ortega FJ, Borrás A, Sánchez LG, Obaya JC, Alonso M, García F, Gutiérrez ÁT, Hernández AM, Suárez D, Álvarez JC, Sáenz I, Martínez FJ, et al. Association of General and Abdominal Obesity With Hypertension, Dyslipidemia and Prediabetes in the PREDAPS Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Mar;71(3):170-177. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.035. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789915.
83. Guo F, Garvey WT. Trends in Cardiovascular Health Metrics in Obese Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2014. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jul 13;5(7):e003619. doi: 10.1161/JAHA.116.003619. PMID: 27413039; PMCID: PMC5015398.
84. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009. PMID: 24582089
85. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7. PMID: 15836891.

86. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Feb;64(2):140-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2010.10.010. PMID: 21277668.
87. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2359-64. doi: 10.2337/dc12-0515. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22829522; PMCID: PMC3476919.
88. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Mar;37(3):333-40. doi: 10.1038/ijo.2012.62. Epub 2012 May 1. PMID: 22546772.
89. Fernández Muñoz MJ, Basurto Acevedo L, Córdova Pérez N, Vázquez Martínez AL, Tepach Gutiérrez N, Vega García S, Rocha Cruz A, Díaz Martínez A, Saucedo García R, Zárate Treviño A, González Escudero EA, Degollado Córdova JA. Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Jun;67(6):436-41. doi: 10.1016/j.rec.2013.10.011. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24863591.
90. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2018 Sep 15;17(1):218. doi: 10.1186/s12944-018-0856-8. PMID: 30219068; PMCID: PMC6138918.
91. Katzmarzyk PT, Heymsfield SB, Bouchard C. Clinical utility of visceral adipose tissue for the identification of cardiometabolic risk in white and African American adults. *Am J Clin Nutr*. 2013 Mar;97(3):480-6. doi: 10.3945/ajcn.112.047787. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23364010; PMCID: PMC3578400.
92. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin B, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301983.
93. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, Taylor HA. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5419-26. doi: 10.1210/jc.2010-1378. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20843952; PMCID: PMC2999970.
94. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2015 Oct 27;132(17):1639-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26294660; PMCID: PMC4779497.
95. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jul-Aug;13(4):2409-2417. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.005. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31405652.

96. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693-700. doi: 10.1097/MCO.0b013e328312c37d. PMID: 18827572; PMCID: PMC2633408.
97. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):475-82. doi: 10.1093/ajcn/84.3.475. PMID: 16960159.
98. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015 Nov;80:115-125. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.008. PMID: 26453501; PMCID: PMC4657151.
99. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, Toplak H, Van Gossum A, Yumuk V, Vettor R. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. 2018;11(4):294-305. doi: 10.1159/000490361. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30016792; PMCID: PMC6189532.
100. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*. 2016 nov;31(6):1054-1060. doi: 10.3904/kjim.2016.193. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27809450; PMCID: PMC5094937.
101. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Feb;16(2):155-66. doi: 10.1111/ggi.12579. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26271226.
102. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 25;11:568. doi: 10.3389/fendo.2020.00568. PMID: 32982969; PMCID: PMC7477770..
103. Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 21;11:332. doi: 10.3389/fendo.2020.00332. PMID: 32508753; PMCID: PMC7253580.
104. Cheung CL, et al. Systematic review and meta-analysis of lean mass and mortality: Rationale and study description. *Osteoporos Sarcopenia*. 2021 Mar;7(Suppl 1):S3-S12. doi: 10.1016/j.afos.2021.01.001. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33997303; PMCID: PMC8088993.
105. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, Halford JGC, Farpour-Lambert NJ, Blaak EE, Woodward E, Toplak H. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*. 2019;12(2):131-136. doi: 10.1159/000497124. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30844811; PMCID: PMC6547280.
106. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
107. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7-48 DOI: 10.1016/S0025-7753(07)72531-9

108. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020062; PMCID: PMC7027970.
109. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009 Mar 25;9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88. PMID: 19320986; PMCID: PMC2667420.
110. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17576866.
111. Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *BMJ*. 2020 Sep 23;370:m3324. doi: 10.1136/bmj.m3324. PMID: 32967840; PMCID: PMC7509947.
112. Pereira JL, Guerrero R, García-Luna PP. Capítulo 111: obesidad y síndrome metabólico: enfoque diagnóstico y tratamiento dietético. En: *Manual de endocrinología y nutrición SEEN*. ec-europe - ISBN 978-84-606-8570-8 - 01/05/2021
113. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8838. doi: 10.1097/MD.00000000000008838. PMID: 29381992; PMCID: PMC5708991
114. Zhang J, Guo Q, Peng L, Li J, Gao Y, Yan B, Fang B, Wang G. The association of neck circumference with incident congestive heart failure and coronary heart disease mortality in a community-based population with or without sleep-disordered breathing. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 May 31;18(1):108. doi: 10.1186/s12872-018-0846-9. PMID: 29855261; PMCID: PMC5984387
115. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Vatten LJ. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*. 2016 Feb 16;133(7):639-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016801. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26746176.
116. Sommer I, Teufer B, Szelag M, Nussbaumer-Streit B, Titscher V, Klerings I, Gartlehner G. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Jul 29;10(1):12699. doi: 10.1038/s41598-020-69498-7. PMID: 32728050; PMCID: PMC7391719.
117. Zaciragic A, Elezovic M, Babic N, Avdagic N, Dervisevic A, Huskic J. Neck Circumference as an Indicator of Central Obesity in Healthy Young Bosnian Adults: Cross-sectional Study.

- Int J Prev Med. 2018 May 9;9:42. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_484_17. PMID: 29899880; PMCID: PMC5981223
118. Ferretti Rde L, Cintra Ide P, Passos MA, de Moraes Ferrari GL, Fisberg M. Elevated neck circumference and associated factors in adolescents. *BMC Public Health*. 2015 Mar 1;15:208. doi: 10.1186/s12889-015-1517-8. PMID: 25880196; PMCID: PMC4351829
119. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, Meigs JB, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3701-10. doi: 10.1210/jc.2009-1779. Epub 2010 May 19. PMID: 20484490; PMCID: PMC2913042
120. Pei X, Liu L, Imam MU, Lu M, Chen Y, Sun P, Guo Y, Xu Y, Ping Z, Fu X. Neck circumference may be a valuable tool for screening individuals with obesity: findings from a young Chinese population and a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2018 Apr 20;18(1):529. doi: 10.1186/s12889-018-5448-z. PMID: 29678132; PMCID: PMC5910608
121. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015 Mar;35(2):81-97. doi: 10.1111/cpf.12152. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24735332.
122. Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(1):6-16. doi: 10.1159/000334879. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22179189.
123. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004 Dec;23(6):1430-53. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012. PMID: 15556267.
124. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Feb;73(2):194-199. doi: 10.1038/s41430-018-0335-3. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30297760.
125. Bellido V, López JJ, Bellido D. Capítulo 132: Composición corporal y gasto energético. En: *Manual de endocrinología y nutrición SEEN*. ec-europe - ISBN 978-84-606-8570-8 - 01/05/2021.
126. Bellido V, López JJ, Bellido D. Capítulo: Metabolismo energético y composición corporal. En: *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid. 2015: 29-43.
127. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, Dahlqvist Leinhard O. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018 Jun;66(5):1-9. doi: 10.1136/jim-2018-000722. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29581385; PMCID: PMC5992366.
128. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, Ergun DL. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jun;20(6):1313-8. doi: 10.1038/oby.2011.393. Epub 2012 Jan 26. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jul;20(7):1544. PMID: 22282048; PMCID: PMC3361068.

129. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, Vila N, Ibañez P, Gil MJ, Valentí V, Rotellar F, Ramírez B, Salvador J, Frühbeck G. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Feb;36(2):286-94. doi: 10.1038/ijo.2011.100. Epub 2011 May 17. PMID: 21587201.
130. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018 Mar 27;137(13):1391-1406. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617. PMID: 29581366; PMCID: PMC5875734.
131. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, Valentí V, Rotellar F, Romero S, Ramírez B, Salvador J, Frühbeck G. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):383-8. doi: 10.2337/dc11-1334. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22179957; PMCID: PMC3263863.
132. Fraile PZ, Lizancos A, Andía V, González C, Monereo S, Calvo S. Relación de la composición corporal medida por DEXA con el estilo de vida y la satisfacción con la imagen corporal en estudiantes universitarios. *Nutrición hospitalaria: Órgano oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*. 2019; 36(4): 919-925. Doi: 10.20960/nh.02103.
133. Martín V, Dávila-Batista V, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Soldevila N, Molina AJ, Fernandez-Villa T, Astray J, Castro A, González-Candelas F, Mayoral JM, Quintana JM, Domínguez A; CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group, Spain. Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes. *BMC Public Health*. 2016 Jan 27;16:82. doi: 10.1186/s12889-016-2728-3. PMID: 26817835; PMCID: PMC4730622.
134. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991 Mar;65(2):105-14. doi: 10.1079/bjn19910073. PMID: 2043597
135. Deurenberg P, Andreoli A, Borg P, Kukkonen-Harjula K, de Lorenzo A, van Marken Lichtenbelt WD, Testolin G, Vigano R, Vollaard N. The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations. *Eur J Clin Nutr*. 2001 Nov;55(11):973-9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601254. PMID: 11641746
136. Shannon CA, Brown JR, Del Pozzi AT. Comparison of Body Composition Prediction Equations with Air Displacement Plethysmography in Overweight and Obese Caucasian Males. *Int J Exerc Sci*. 2019 Nov 1;12(4):1034-1044. PMID: 31839847; PMCID: PMC6886611
137. Si S, Tewara MA, Ji X, Wang Y, Liu Y, Dai X, Wang Z, Xue F. Body surface area, height, and body fat percentage as more sensitive risk factors of cancer and cardiovascular disease. *Cancer Med*. 2020 Jun;9(12):4433-4446. doi: 10.1002/cam4.3076. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32342643; PMCID: PMC7300397.
138. Schneider HJ, Klotsche J, Silber S, Stalla GK, Wittchen HU. Measuring abdominal obesity: effects of height on distribution of cardiometabolic risk factors risk using waist

- circumference and waist-to-height ratio. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):e7. doi: 10.2337/dc10-1794. PMID: 21193616.
139. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):959-69. doi: 10.1093/aje/kws172. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23144362.
140. Qiao Q, Nyamdorj R. Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index? *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jan;64(1):30-4. doi: 10.1038/ejcn.2009.93. Epub 2009 Sep 2. PMID: 19724291
141. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012 Mar;13(3):275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22106927.
142. Bellido D, López de la Torre M, Carreira J, de Luis D, Bellido V, Soto A, Luengo LM, Hernández A, Vidal J, Becerra A, Ballesteros M. Índices antropométricos estimadores de la distribución adiposa abdominal y capacidad discriminante para el síndrome metabólico en población española. *Clin Investig Arterioscler*. 2013 Jul-Aug;25(3):105-9. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2013.05.007. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23916262.
143. Lee BJ, Yim MH. Comparison of anthropometric and body composition indices in the identification of metabolic risk factors. *Sci Rep*. 2021 May 11;11(1):9931. doi: 10.1038/s41598-021-89422-x. PMID: 33976292; PMCID: PMC8113511
144. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(9):955-6. doi: 10.1016/0895-4356(91)90059-i. PMID: 1890438.
145. Motamed N, Perumal D, Zamani F, Ashrafi H, Haghjoo M, Saeedian FS, Maadi M, Akhavan-Niaki H, Rabiee B, Asouri M. Conicity Index and Waist-to-Hip Ratio Are Superior Obesity Indices in Predicting 10-Year Cardiovascular Risk Among Men and Women. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):527-34. doi: 10.1002/clc.22437. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26418518; PMCID: PMC6490781
146. Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, DeFronzo RA. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism*. 1995 Dec;44(12):1617-25. doi: 10.1016/0026-0495(95)90084-5. PMID: 8786733.
147. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 May;19(5):1083-9. doi: 10.1038/oby.2011.38. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21372804; PMCID: PMC3275633.
148. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, González-Ruiz K, Vivas A, Triana-Reina HR, Martínez-Torres J, Prieto-Benavides DH, Carrillo HA, Ramos-Sepúlveda JA, Villa-González E, García-Hermoso A. Body Adiposity Index Performance in Estimating Body Fat Percentage in Colombian College Students: Findings from the FUPRECOL-Adults Study.

- Nutrients. 2017 Jan 17;9(1):40. doi: 10.3390/nu9010040. PMID: 28106719; PMCID: PMC5295084.
149. Bernhard AB, Scabim VM, Serafim MP, Gadducci AV, Santo MA, de Cleve R. Modified body adiposity index for body fat estimation in severe obesity. *J Hum Nutr Diet*. 2017 Apr;30(2):177-184. doi: 10.1111/jhn.12404. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27524683.
150. Fuster-Parra P, Bennasar-Veny M, Tauler P, Yañez A, López-González AA, Aguiló A. A comparison between multiple regression models and CUN-BAE equation to predict body fat in adults. *PLoS One*. 2015 Mar 30;10(3):e0122291. doi: 10.1371/journal.pone.0122291. PMID: 25821960; PMCID: PMC4379185.
151. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, González-Ruiz K, Vivas A, García-Hermoso A, Triana-Reina HR. Predictive Validity of the Body Adiposity Index in Overweight and Obese Adults Using Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *Nutrients*. 2016 Nov 30;8(12):737. doi: 10.3390/nu8120737. PMID: 27916871; PMCID: PMC5188406.
152. Geliebter A, Atalayer D, Flancbaum L, Gibson CD. Comparison of body adiposity index (BAI) and BMI with estimations of % body fat in clinically severe obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar;21(3):493-8. doi: 10.1002/oby.20264. PMID: 23592658; PMCID: PMC3470730.
153. Lara J, Siervo M, Bertoli S, Mathers JC, Battezzati A, Ferraris C, Tagliabue A. Accuracy of three novel predictive methods for measurements of fat mass in healthy older subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2014 Jun;26(3):319-25. doi: 10.1007/s40520-013-0169-8. Epub 2013 Nov 10. PMID: 24214485.
154. Thomas DM, Bredlau C, Bosity-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, Maeda Y, McDougall A, Peterson CM, Ravussin E, Heymsfield SB. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Nov;21(11):2264-71. doi: 10.1002/oby.20408. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23519954; PMCID: PMC3692604.
155. Rico-Martín S, Calderón-García JF, Sánchez-Rey P, Franco-Antonio C, Martínez Alvarez M, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Effectiveness of body roundness index in predicting metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020 Jul;21(7):e13023. doi: 10.1111/obr.13023. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32267621
156. Liu B, Liu B, Wu G, Yin F. Relationship between body-roundness index and metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Jun 19;12:931-935. doi: 10.2147/DMSO.S209964. PMID: 31354325; PMCID: PMC6590402
157. Almeida NS, Rocha R, Cotrim HP, Daltro C. Anthropometric indicators of visceral adiposity as predictors of non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Hepatol*. 2018 Oct 27;10(10):695-701. doi: 10.4254/wjh.v10.i10.695. PMID: 30386462; PMCID: PMC6206145
158. Motamed N, Rabiee B, Hemasi GR, Ajdarkosh H, Khonsari MR, Maadi M, Keyvani H, Zamani F. Body Roundness Index and Waist-to-Height Ratio are Strongly Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Hepat Mon*. 2016 Aug 14;16(9):e39575. doi: 10.5812/hepatmon.39575. PMID: 27822266; PMCID: PMC5091031.

159. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One*. 2012;7(7):e39504. doi: 10.1371/journal.pone.0039504. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22815707; PMCID: PMC3399847
160. Dhana K, Kavousi M, Ikram MA, Tiemeier HW, Hofman A, Franco OH. Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Jan;70(1):90-6. doi: 10.1136/jech-2014-205257. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26160362
161. Krakauer NY, Krakauer JC. Dynamic association of mortality hazard with body shape. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e88793. doi: 10.1371/journal.pone.0088793. PMID: 24586394; PMCID: PMC3930607.
162. Gomez-Peralta F, Abreu C, Cruz-Bravo M, Alcarria E, Gutierrez-Buey G, Krakauer NY, Krakauer JC. Relationship between "a body shape index (ABSI)" and body composition in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Mar 20;10:21. doi: 10.1186/s13098-018-0323-8. PMID: 29568333; PMCID: PMC5859756
163. Krakauer NY, Krakauer JC. Association of Body Shape Index (ABSI) with Hand Grip Strength. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 17;17(18):6797. doi: 10.3390/ijerph17186797. PMID: 32957738; PMCID: PMC7558329.
164. Ji M, Zhang S, An R. Effectiveness of A Body Shape Index (ABSI) in predicting chronic diseases and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2018 May;19(5):737-759. doi: 10.1111/obr.12666. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29349876
165. Carnevale V, Piscitelli PA, Minonne R, Castriotta V, Cipriani C, Guglielmi G, Scillitani A, Romagnoli E. Estimate of body composition by Hume's equation: validation with DXA. *Endocrine*. 2015 May;49(1):65-9. doi: 10.1007/s12020-014-0419-3. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25209892
166. Blundell JE, Baker JL, Boyland E, Blaak E, Charzewska J, de Henauw S, Frühbeck G, Gonzalez-Gross M, Hebebrand J, Holm L, Kriaucioniene V, Lissner L, Oppert JM, Schindler K, Silva AL, Woodward E. Variations in the Prevalence of Obesity Among European Countries, and a Consideration of Possible Causes. *Obes Facts*. 2017;10(1):25-37. doi: 10.1159/000455952. Epub 2017 Feb 11. Erratum in: *Obes Facts*. 2017;10 (2):64. PMID: 28190010; PMCID: PMC5644946.
167. Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health*. 2018 Apr 1;28(2):295-300. doi: 10.1093/eurpub/ckx143. PMID: 29036436.
168. Jakicic JM, Gregg E, Knowler W, Kelley DE, Lang W, Miller GD, Pi-Sunyer FX, Regensteiner JG, Rejeski WJ, Ridisl P, Walkup MP, Wolf DL. Activity patterns of obese adults with type 2 diabetes in the look AHEAD study. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Nov;42(11):1995-2005. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e054f0. PMID: 20386337; PMCID: PMC2945405.
169. Rosique-Esteban N, Díaz-López A, Martínez-González MA, Corella D, Goday A, Martínez JA, Romaguera D, Vioque J, Arós F, Garcia-Rios A, Tinahones F, Estruch R, Fernández-García JC, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Tur JA, Bueno-Cavanillas A, Vidal

- J, Delgado-Rodríguez M, Daimiel L, Vázquez C, Rubio MÁ, Ros E, Salas-Salvadó J; PREDIMED-PLUS investigators. Leisure-time physical activity, sedentary behaviors, sleep, and cardiometabolic risk factors at baseline in the PREDIMED-PLUS intervention trial: A cross-sectional analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 8;12(3):e0172253. doi: 10.1371/journal.pone.0172253. PMID: 28273154; PMCID: PMC5342184.
170. Garcia-Arellano A, Martínez-González MA, Ramallal R, Salas-Salvadó J, Hébert JR, Corella D, Shivappa N, Forga L, Schröder H, Muñoz-Bravo C, Estruch R, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Ros E, Rekondo J, Toledo E, Razquin C, Ruiz-Canela M; SUN and PREDIMED Study Investigators. Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1221-1231. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.003. Epub 2018 May 24. PMID: 30651193
171. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Yee G, Carter S, Cushman SW. Dietary weight loss in insulin-resistant non-obese humans: Metabolic benefits and relationship to adipose cell size. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Jan;29(1):62-68. doi: 10.1016/j.numecd.2018.09.014. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30497926; PMCID: PMC6410738
172. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. *Nutrients*. 2014 Jan 3;6(1):231-48. doi: 10.3390/nu6010231. PMID: 24394536; PMCID: PMC3916858.
173. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006 Feb;64(2 Pt 2):S27-47. doi: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00232.x. PMID: 16532897.
174. Godos J, Zappalà G, Bernardini S, Giambini I, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2017 Mar;68(2):138-148. doi: 10.1080/09637486.2016.1221900. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27557591.
175. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, Serra-Majem L, Wärnberg J, Romaguera D, Estruch R, Vidal J, Martínez JA, Arós F, Vázquez C, Ros E, Vioque J, López-Miranda J, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Tinahones FJ, Martín V, Lapetra J, Pintó X, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Gómez-Gracia E, Díez-Espino J, Babio N, Castañer O, Sorlí JV, Fiol M, Zulet MÁ, Bulló M, Goday A, Martínez-González MÁ; PREDIMED-Plus investigators. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019 May;42(5):777-788. doi: 10.2337/dc18-0836. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30389673.
176. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):407-415.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26721635
177. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-

- carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):229-41. doi: 10.1056/NEJMoa0708681. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Dec 31;361(27):2681. PMID: 18635428.
178. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Sep 28;5:135. doi: 10.3389/fcvm.2018.00135. PMID: 30324108; PMCID: PMC6172294.
179. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, Armamento-Villareal R, Qualls C. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1943-1955. doi: 10.1056/NEJMoa1616338. PMID: 28514618; PMCID: PMC5552187.
180. Wolff-Hughes DL, Fitzhugh EC, Bassett DR, Churilla JR. Total Activity Counts and Bouted Minutes of Moderate-to-Vigorous Physical Activity: Relationships With Cardiometabolic Biomarkers Using 2003-2006 NHANES. *J Phys Act Health*. 2015 May;12(5):694-700. doi: 10.1123/jpah.2013-0463. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25109602.
181. Schröder H, Cárdenas-Fuentes G, Martínez-González MA, Corella D, Vioque J, Romaguera D, Alfredo Martínez J, Tinahones FJ, Miranda JL, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Marcos A, Tur JA, Warnberg J, Serra-Majem L, Martín V, Vázquez C, Lapetra J, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Ros E, Castañer O, Lassale C, Ruiz-Canela M, Asensio EM, Basora J, Torres-Collado L, Garcia-Rios A, Abete I, Toledo E, Bullo M, Goday A, Fitó M, Salas-Salvadó J; PREDIMED-Plus investigators. Effectiveness of the physical activity intervention program in the PREDIMED-Plus study: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018 Nov 13;15(1):110. doi: 10.1186/s12966-018-0741-x. PMID: 30424822; PMCID: PMC6234632.
182. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S60-S82. doi: 10.2337/dc22-S005. PMID: 34964866.
183. Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, Montalvá JC, Lecube A, Fernández-García JM, Coriog R, Bellido D, Llisterri JL y Tinahones FJ. Documento de consenso de la Sociedad Española de obesidad (SEEDO) y de la sociedad española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) sobre la continuidad asistencial entre obesidad en Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalarias 2019. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155 (6): 267e1-267e11. Doi: 10.1016/j.medcli.2019.10.014
184. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging Dis*. 2018 Oct 1;9(5):880-900. doi: 10.14336/AD.2017.1121. PMID: 30271665; PMCID: PMC6147582
185. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med*. 2018 Nov 23;24(1):59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3. PMID: 30470170; PMCID: PMC6251169

186. Simó-Servat O, Planas A, Ciudin A, Simó R, Hernández C. Assessment of advanced glycation end-products as a biomarker of diabetic outcomes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018 Nov;65(9):540-545. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.06.003. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30077632
187. Snelson M, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*. 2019 Jan 22;11(2):215. doi: 10.3390/nu11020215. PMID: 30678161; PMCID: PMC6413015
188. Sánchez E, Betriu À, Yeramian A, Fernández E, Purroy F, Sánchez-de-la-Torre M, Pamplona R, Miquel E, Kerkeni M, Hernández C, Simó R, Lecube A; ILERVAS project; ILERVAS Project.; Hernández M, Rius F, Polanco D, Barbé F, Torres G, Suárez G, Portero-Otin M, Jové M, Colàs-Campàs L, Benabdelhak I, Farràs C, Ortega M, Manuel Valdivielso J, Bermúdez-López M, Martínez-Alonso M. Skin Autofluorescence Measurement in Subclinical Atheromatous Disease: Results from the ILERVAS Project. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Oct 1;26(10):879-889. doi: 10.5551/jat.47498. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30842389; PMCID: PMC6800392.
189. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med*. 2018 Nov 23;24(1):59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3. PMID: 30470170; PMCID: PMC6251169.
190. van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk JV, Graaff R, Paterson AD, Lutgers HL, Wolffenbuttel BH. Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study. *Eur J Clin Invest*. 2016 May;46(5):481-90. doi: 10.1111/eci.12627. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27002914; PMCID: PMC5111733.
191. Sánchez E, Baena-Fustegueras JA, de la Fuente MC, Gutiérrez L, Bueno M, Ros S, Lecube A. Productos finales de glicación avanzada en la obesidad mórbida y tras la cirugía bariátrica: cuando la memoria glucémica empieza a fallar. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 En; 64(1): 4-10. doi: 10.1016/j.endinu.2016.09.009. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28440769
192. den Engelsen C, van den Donk M, Gorter KJ, Salomé PL, Rutten GE. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence in a population with central obesity. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jan 1;4(1):33-38. doi: 10.4161/derm.17999. PMID: 22870350; PMCID: PMC3408990
193. Bermúdez-López M, Martínez-Alonso M, Castro-Boqué E, Betriu À, Cambray S, Farràs C, Barbé F, Pamplona R, Lecube A, Mauricio D, Purroy F, Valdivielso JM, Fernández E; ILERVAS project collaborators. Subclinical atheromatosis localization and burden in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the ILERVAS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Dec;74(12):1042-1053. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.015. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33162389.
194. Heber SD, Hetterich H, Lorbeer R, Bayerl C, Machann J, Auweter S, Storz C, Schlett CL, Nikolaou K, Reiser M, Peters A, Bamberg F. Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population

- without cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017 May 17;12(5):e0177154. doi: 10.1371/journal.pone.0177154. PMID: 28520813; PMCID: PMC5435170.
195. Zhang F, Wan Q, Cao H, Tang L, Li D, Lü Q, Yan Z, Li J, Yang Q, Zhang Y, Tong N. Identical anthropometric characteristics of impaired fasting glucose combined with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes: anthropometric indicators to predict hyperglycaemia in a community-based prospective cohort study in southwest China. *BMJ Open*. 2018 May 9;8(5):e019735. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019735. PMID: 29743321; PMCID: PMC5942465.
196. Zhao Q, Zhang K, Li Y, Zhen Q, Shi J, Yu Y, Tao Y, Cheng Y, Liu Y. Capacity of a body shape index and body roundness index to identify diabetes mellitus in Han Chinese people in Northeast China: a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2018 Nov;35(11):1580-1587. doi: 10.1111/dme.13787. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30059165.
197. Rossi R, Iaccarino D, Nuzzo A, Chiurlia E, Bacco L, Venturelli A, Modena MG. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Feb;21(2):86-93. doi: 10.1016/j.numecd.2009.09.001. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19939651
198. Ezeukwu AO, Agwubike EO. Anthropometric measures of adiposity as correlates of atherogenic index of plasma in non-obese sedentary Nigerian males. *Libyan J Med*. 2014 Jan;9(1):23798. doi: 10.3402/ljm.v9.23798. PMID: 28156286.
199. Zhou C, Peng H, Yuan J, Lin X, Zha Y, Chen H. Visceral, general, abdominal adiposity and atherogenic index of plasma in relatively lean hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2018 Aug 16;19(1):206. doi: 10.1186/s12882-018-0996-0. PMID: 30115010; PMCID: PMC6097306.
200. Nkwana MR, Monyeki KD, Lebelo SL. Body Roundness Index, A Body Shape Index, Conicity Index, and Their Association with Nutritional Status and Cardiovascular Risk Factors in South African Rural Young Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 1;18(1):281. doi: 10.3390/ijerph18010281. PMID: 33401502; PMCID: PMC7795753.
201. Gogas Yavuz D, Apaydin T, Imre E, Uygur MM, Yazici D. Skin Autofluorescence and Carotid Intima-Media Thickness Evaluation Following Bariatric Surgery in Patients with Severe Obesity. *Obes Surg*. 2021 Mar;31(3):1055-1061. doi: 10.1007/s11695-020-05077-z. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33123869
202. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Emoto M, Shoji T, Tamei H, Matsuki H, Sakurai S, Yamamoto Y, Yonekura H, Watanabe T, Yamamoto H, Nishizawa Y. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Dec;25(12):2587-93. doi: 10.1161/01.ATV.0000190660.32863.cd. Epub 2005 Oct 13. PMID: 16224056.
203. Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the "Common Soil" in Metabolic Disease. *Endocrinology*. 2020 Jan 1;161(1):bqz006. doi: 10.1210/endocr/bqz006. PMID: 31638645; PMCID: PMC7188081.

204. Gaens KH, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Advanced glycation endproducts and its receptor for advanced glycation endproducts in obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2013 Feb;24(1):4-11. doi: 10.1097/MOL.0b013e32835aea13. PMID: 23298958.
205. Son KH, Son M, Ahn H, Oh S, Yum Y, Choi CH, Park KY, Byun K. Age-related accumulation of advanced glycation end-products-albumin, S100 β , and the expressions of advanced glycation end product receptor differ in visceral and subcutaneous fat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Aug 19;477(2):271-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.06.056. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27301641.
206. Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, de Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2017 May 23;7(1):2266. doi: 10.1038/s41598-017-02268-0. PMID: 28536448; PMCID: PMC5442099.
207. Sánchez E, Betriu À, Salas-Salvadó J, Pamplona R, Barbé F, Purroy F, Farràs C, Fernández E, López-Cano C, Mizab C, Lecube A; ILERVAS project investigators. Mediterranean diet, physical activity and subcutaneous advanced glycation end-products' accumulation: a cross-sectional analysis in the ILERVAS project. *Eur J Nutr*. 2020 Apr;59(3):1233-1242. doi: 10.1007/s00394-019-01983-w. Epub 2019 May 7. PMID: 31065845.
208. Drenowatz C, Shook RP, Hand GA, Hébert JR, Blair SN. The independent association between diet quality and body composition. *Sci Rep*. 2014 May 12;4:4928. doi: 10.1038/srep04928. PMID: 24816165; PMCID: PMC4894392.
209. Cameron N, Godino J, Nichols JF, Wing D, Hill L, Patrick K. Associations between physical activity and BMI, body fatness, and visceral adiposity in overweight or obese Latino and non-Latino adults. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Jun;41(6):873-877. doi: 10.1038/ijo.2017.49. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28220040; PMCID: PMC5461184.
210. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 18;133(2):92-103. doi: 10.7326/0003-4819-133-2-200007180-00008. PMID: 10896648.
211. Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Tabata I, Iemitsu M. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0120354. doi: 10.1371/journal.pone.0120354. PMID: 25793753; PMCID: PMC4368602.
212. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):407-415.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26721635.
213. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, García-Gavilán JF, Bulló M, Barrubés L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 May-Jun;61(1):62-67. doi: 10.1016/j.pcad.2018.04.006. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29678447.

214. Anton SD, Hida A, Heekin K, Sowalsky K, Karabetian C, Mutchie H, Leeuwenburgh C, Manini TM, Barnett TE. Effects of Popular Diets without Specific Calorie Targets on Weight Loss Outcomes: Systematic Review of Findings from Clinical Trials. *Nutrients*. 2017 Jul 31;9(8):822. doi: 10.3390/nu9080822. PMID: 28758964; PMCID: PMC5579615.