



OBESIDAD MÓRBIDA Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA

Isabel Megias Rangil

Dipòsit Legal: T 768-2015

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.

Isabel Megias Rangil

**OBESIDAD MÓRBIDA Y ARTERIOSCLEROSIS
SUBCLÍNICA**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Prof. Lluís Masana Marín



Departament de Medicina i Cirurgia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat Rovira i Virgili
2014



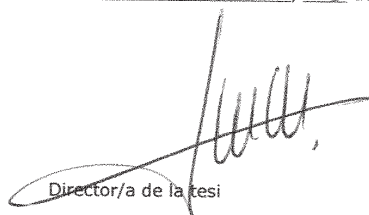
Autorització del director/a o codirector/s/a/es de la tesi doctoral

DADES IDENTIFICATIVES DE LA TESI DOCTORAL	
Títol de la tesi doctoral OBESITAT MÓRBIDA I ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA.	
Doctorand/a ISABEL CLARA MEGIAS RANGIL	
Programa de Doctorat / Programa Oficial de Postgrau NUTRICIÓ I METABOLISME	
Departament Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques	Grup de recerca RECERCA EN LÍPIDS I ARTERIOSCLEROSIS
Director/a LLUIS MASANA MARÍN	Correu electrònic del Director/a luis.masana@urv.cat
Codirector/a	Correu electrònic del/de la Codirector/a
Tutor/a (si s'escau)	Correu electrònic del/la Tutor/a

INFORME DEL DIRECTOR/A DE TESI		
El/s (co)director/s sotassignats emeten informe de la tesi doctoral presentada a tràmit de dipòsit, en base a la revisió dels següents elements de qualitat:		
	SÍ	NO
La tesi consisteix en un treball original de recerca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El títol reflecteix acuradament el contingut de la tesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les hipòtesis i/o els objectius de la tesi estan clarament formulats	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La metodologia està descrita	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hi consta el procediment	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hi consten els resultats i la discussió dels mateixos	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les conclusions de la tesi corresponen a les hipòtesis i/o objectius formulats	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La bibliografia està ben reflectida	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D'aquesta tesi es deriven les següents aportacions científiques:		
Merino J, Megias-Rangil I, Ferré R, Plana N, Girona J, Rabasa A, Aragonés G, Cabré A, Bonada A, Heras M, Masana L. Body weight loss by very-low-calorie diet program improves small artery reactive hyperemia in severely obese patients. <i>Obes Surg.</i> 2013 Jan;23(1):17-23.		
Megias-Rangil I, Merino J, Ferré R, Plana N, Heras M, Cabré A, Bonada A, Rabassa A, Masana L. Subclinical atherosclerosis determinants in morbid obesity. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> (in press).		
Altres comentaris sobre la qualitat de la tesi:		

I en conclusió, s'emet l'informe FAVORABLE pel tràmit de dipòsit de la tesi doctoral i posterior defensa pública.

REUS, 26 de JUNY de 2014


Director/a de la tesi

Codirector/a (si s'escau)

Codirector/a (si s'escau)

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.	11
2. INTRODUCCIÓN.....	15
2.1 Obesidad.	17
2.1.1 Clasificación.....	18
2.1.2 Epidemiología de la obesidad.	20
2.1.3 Abordaje terapéutico de la obesidad.	24
2.1.4 Riesgos atribuibles a la obesidad.	26
2.1.5 Obesidad, Factores de Riesgo y enfermedad cardiovascular.	27
2.2 Arteriosclerosis y arteriosclerosis subclínica.	34
2.2.1 Función endotelial	36
2.2.1.1 Valoración clínica de la función endotelial.	38
2.2.1.2 Función endotelial y enfermedad cardiovascular.....	43
2.2.1.3 Marcadores bioquímicos de la función endotelial.....	44
2.2.1.4 Función endotelial y obesidad.	46
2.2.2 Rigidez Arterial.	48
2.2.2.1 Valoración de la Rigidez Arterial.....	49
2.2.2.2 Rigidez Arterial y enfermedad cardiovascular.....	51
2.2.2.3 Rigidez Arterial y obesidad.	53
2.2.3 Grosor Íntima-Media carotídeo.	55
2.2.3.1 Medición del grosor Íntima-Media carotídeo.....	56
2.2.3.2 Grosor Íntima-Media carotídeo y enfermedad cardiovascular. .	57
2.2.3.3 Grosor Íntima-Media carotídeo y obesidad.....	62
3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	65
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	69
5. MATERIALES Y MÉTODOS.	75
5.1 Pacientes y diseño de los estudios.	77

5.2 Determinación del Grosor Íntima-Media carotídeo, función endotelial y rigidez arterial.	80
5.3 Determinaciones bioquímicas.	82
5.4 Análisis estadístico.	83
6. RESULTADOS.	85
7. DISCUSIÓN.	107
8. CONCLUSIONES.	117
9. BIBLIOGRAFÍA.	121

1. ABREVIATURAS.

ABREVIATURAS

AI	<i>Augmentation Index</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
CEV	Cambios en el Estilo de Vida
DE	Disfunción Endotelial
DORICA	Dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular en España
DRECE	Dieta y factores de riesgo cardiovasculares en España
ECV	Enfermedad cardiovascular
ENRICA	Estudio de Nutrición y riesgo cardiovascular en España
FABP	<i>Fatty acid-binding protein</i>
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FE	Función endotelial
FMD	Dilatación Mediada por Flujo
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
GIM	Grosor íntima-media
IAM	Infarto agudo de miocardio
IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MONICA	<i>Multinational Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease project</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Surveys</i>
ON	Óxido Nítrico
PAT	Pheripheral Arterial Tonometry
PCR	Proteína C reactiva
RA	Rigidez arterial
saRHI	Índice de Hiperemia Reactiva de pequeñas arterias

ABREVIATURAS

SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
VCAM1	Molécula de adhesión vascular 1
VOP	Velocidad de onda del pulso
VLCD	<i>Very Low Calorie Diets</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

2. INTRODUCCIÓN.

INTRODUCCIÓN

2.1 Obesidad.

La obesidad es una enfermedad caracterizada por un exceso de grasa corporal [1], que suele ir acompañada de un peso superior al considerado normal. Esta enfermedad afecta cada vez a un mayor porcentaje de población, tanto en países desarrollados como subdesarrollados. La obesidad se considera hoy día un problema de salud pública, tanto por el aumento de su prevalencia como por las comorbilidades asociadas, la morbimortalidad que conlleva y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que la sufren.

Dada la complejidad y el alto coste de la medición de la grasa corporal, los comités internacionales de expertos recomiendan las medidas antropométricas (IMC, perímetro de cintura) para definir y clasificar la obesidad [2]. El Índice de Masa Corporal (IMC) es una medida de fácil utilización, reproducible y es considerado el método de referencia para el diagnóstico de la obesidad. A pesar de esto, existen limitaciones en su uso en ancianos [3] y en deportistas o personas con elevada masa muscular.

Diversos factores etiopatogénicos han sido relacionados con la obesidad, aunque hasta el momento son en general todavía poco conocidos. Así pues, se cree que la obesidad es fruto de la interacción entre genotipo y ambiente. La sobrealimentación de las sociedades actuales, y la disminución de la actividad física de la población son dos de los factores más ampliamente relacionados con el aumento de la obesidad. Anormalidades en el gasto energético y en la oxidación de grasas podrían ser otros de los factores implicados, aunque se requiere mayor investigación en este campo para conocer todos los aspectos

INTRODUCCIÓN

relacionados con la etiopatogenia de la obesidad. Así pues, el desequilibrio del balance energético puede ser debido a una falta de control en la ingesta o en el gasto energético, a fallos en la regulación de las reservas lipídicas o a desajustes en la distribución de nutrientes entre los tejidos.

2.1.1 Clasificación.

Se acepta como punto de corte para definir obesidad un IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$. En la tabla 1 puede observarse la clasificación de obesidad según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO); y en la tabla 2 la clasificación propuesta por la *World Health Organization* (WHO).

Tabla 1. Clasificación de la obesidad según criterios SEEDO [1].

Categoría	Valores límite del IMC (Kg/m²)
Peso insuficiente	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sobrepeso grado I	25.0-26.9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27.0-29.9
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)	≥ 50

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Clasificación de la obesidad según WHO [4].

Clasificación	IMC
Infrapeso	<18.50
Normopeso	18.50-24.99
Sobrepeso:	≥25.00
Preobesidad	25.00-29.99
Obesidad grado I	30.00-34.99
Obesidad grado II	35.00-39.99
Obesidad grado III	≥40

Aunque estos son los puntos de corte internacionalmente reconocidos, existe cada vez un mayor debate sobre la posibilidad de establecer puntos de corte adicionales o diferentes que, en las distintas poblaciones, permitan delimitar con mayor exactitud el riesgo metabólico asociado al exceso de peso corporal [5-7].

El riesgo de morbimortalidad asociado a la obesidad dependerá del exceso de peso y también de la distribución de la grasa corporal. Así pues, la circunferencia o perímetro de la cintura es otro de los parámetros más utilizados en el sobrepeso y obesidad. Es una medida aparentemente de sencilla determinación; aunque puede resultar compleja en la práctica, puesto que las referencias anatómicas en pacientes obesos no son siempre de fácil localización; lo que favorece una gran variabilidad entre observadores. El perímetro de la cintura se correlaciona bien con el IMC [8]; y se relaciona de manera positiva con el riesgo de enfermedad cardiovascular y con la distribución de grasa abdominal [9-10]. Actualmente se considera que existe

INTRODUCCIÓN

obesidad central si el perímetro de cintura es ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres [11-13].

2.1.2 Epidemiología de la obesidad.

La prevalencia de obesidad está en aumento en todo el mundo [14]. Uno de los primeros países donde se observó el aumento de la prevalencia de obesidad fue Estados Unidos. El *National Health and Nutrition Examination Surveys I* (NHANES) llevado a cabo en Estados Unidos en los años 1971-1974 mostraba una prevalencia de obesidad ($IMC \geq 30$) del 12% para los hombres y el 16.7% para las mujeres. En el NHANES III (1988-1994) la prevalencia aumentó a un 19.7% para los hombres y un 24.7% para las mujeres [15]; y los últimos datos de 2009-2010 muestran una prevalencia de un 35.5% para los varones y un 35.8% para las mujeres [16].

El estudio WHO *Multinational Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease project* (WHO MONICA) [17] evaluó, entre otros factores de riesgo cardiovascular, el IMC en población de entre 35 a 64 años de edad de 26 países de alrededor del mundo. La primera recogida de datos se realizó entre los años 1979 a 1989; y se compararon los datos anteriores con los recogidos 10 años después en la misma población. En los datos iniciales la prevalencia de obesidad se situó entre un 3% (Pequín) y un 22% (República Checa) en los hombres; y entre un 10% (Pequín) y un 43 % (Rusia) en las mujeres. A los 10 años la prevalencia se situó entre un 4% (Pequín) y un 24% (Alemania rural) en los hombres; y un 8% (Pequín) y un 43% (Rusia) para las mujeres. En general, la prevalencia aumentó a los 10 años, produciéndose los mayores incrementos, de más de un 10%, en Escocia y California. Tan sólo en

INTRODUCCIÓN

algunas poblaciones se observó un descenso en la prevalencia de obesidad [18].

También en Europa las cifras han aumentado. Según la WHO el sobrepeso y la obesidad son un problema de salud serio en la región europea; situándose la prevalencia de sobrepeso ($IMC \geq 25$) entre el 32 y el 79% en los hombres, y entre el 28 y el 78% en las mujeres [19]. La prevalencia de obesidad en Europa varía desde un 4 a un 28% en los hombres, y desde un 6 a un 36% en las mujeres [20]. El centro, el este y el sur de Europa son las regiones de mayor prevalencia.

En España, el estudio DORICA se llevó a cabo a partir de un conjunto de datos configurado por estudios epidemiológicos nutricionales y de factores de riesgo cardiovascular realizados entre 1990 y 2000 sobre muestras aleatorias y representativas de la población de Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, País Vasco y Comunidad valenciana [21]. Estos datos muestran una prevalencia de obesidad del 15.5% (entre los 25 y 60 años), con una prevalencia más elevada en las mujeres (17.5%) que en hombres (13.2%) [22]. En la tabla 3 puede observarse la prevalencia de diferentes grados de obesidad en España.

INTRODUCCIÓN

Tabla 3. Prevalencia de diferentes grados de obesidad en España (población de 25-60 años) [1].

Grados de obesidad	Prevalencia (%)	Intervalo confianza 95%
Total	15,56	15,3-15,90
IMC 30-34	12,92	12,68-13,17
IMC 35-39	2,01	1,90-2,12
IMC \geq 40	0,63	0,59-0,67
Hombres	13,27	12,83-13,72
IMC 30-34	12,18	11,84-12,52
IMC 35-39	0,79	0,66-0,95
IMC \geq 40	0,30	0,24-0,38
Mujeres	17,56	17,08-18,05
IMC 30-34	13,57	13,23-13,93
IMC 35-39	3,07	2,90-3,24
IMC \geq 40	0,92	0,86-0,98

Según el estudio DRECE (Dieta y Factores de Riesgo Cardiovasculares en España) actualmente España es uno de los países con tasas más altas de obesidad en Europa occidental [23]. Los datos de DRECE muestran, tras 14 años de seguimiento de una cohorte española, que, en los sujetos de entre 20-60 años, la obesidad se ha incrementado del 17 al 24%, siendo más frecuente en mujeres (27.9%) que en hombres (19.5%).

El estudio ENRICA [24], llevado a cabo entre 2008-2010, observó una prevalencia de obesidad (IMC \geq 30Kg/m²) de 22.9% (24.4% en hombres y 21.4% en mujeres); y una prevalencia de obesidad abdominal (perímetro de cintura >102cm en hombres y >88cm en mujeres) de 36% (32% en hombres y 39% en mujeres). En el estudio Di@bet.es [25] se hallaron datos similares,

INTRODUCCIÓN

con una prevalencia de obesidad del 26.6% y de obesidad abdominal del 40.5%.

La prevalencia de obesidad en población española de más de 65 años es también alta: 35% (31.5% en hombres y 40.8% en mujeres); siendo aún más importante el número de ancianos que presentan obesidad central, definida como un perímetro de cintura >102cm en los hombres y >88cm en las mujeres: un 48.4% de los hombres y un 78.4% de las mujeres la presentan [26].

Cabe destacar, el elevado incremento de población infanto-juvenil que padece sobrepeso u obesidad en España, lo que hace sospechar que el incremento de prevalencia de obesidad en adultos en el futuro todavía pueda ser más acelerado. Según datos del estudio enKid la prevalencia de obesidad en niños y jóvenes de 2 a 24 años es del 13.9%, siendo mayor en varones (15.6%) que en mujeres (12%) [27]. Si se comparan los datos del enKid con datos de estudios anteriores en población infantojuvenil española (estudio Paidos, 1984; estudio Ricardin, 1992), se observa que el IMC en niños de 10 años ha pasado de 18.1 Kg/m² en 1984, a 18.5 en 1992 y 18.8 en 1998-2000 [27].

El grado de obesidad de los individuos obesos también está cambiando; puesto que cada vez es mayor el número de pacientes que presentan obesidad mórbida. Así pues, la prevalencia de obesidad mórbida (IMC≥40) en Estados Unidos se sitúa según datos del NHANES 2007-2008 en un 4.2% para los hombres y un 7.2% para las mujeres mayores de 20 años de edad [16]; mientras que en el NHANES 2003-2004 era de 2.8% para los hombres y 6.9%

INTRODUCCIÓN

para las mujeres [28]. En España, desde 1993 a 2006 la prevalencia de obesidad mórbida aumentó en más de un 200%, pues pasó de 1.8 a 6.1/1000 habitantes [29].

2.1.3 Abordaje terapéutico de la obesidad.

El tratamiento de la obesidad sigue hoy día siendo un auténtico desafío. En primer lugar, los cambios en el estilo de vida son siempre la primera elección. Sin embargo, los resultados a largo plazo resultan en ocasiones desalentadores. Es en estas ocasiones cuando se plantea el uso de los pocos fármacos que hoy día existen para el tratamiento de esta enfermedad; o, en última instancia, el tratamiento quirúrgico de la misma.

Los CEV constituyen el pilar fundamental del tratamiento de la obesidad. Conseguir un mayor gasto energético mediante un aumento de la actividad física y realizar una dieta hipocalórica son las herramientas fundamentales para conseguir una pérdida de peso eficaz y mantenida en el tiempo. Sin embargo, los criterios de intervención variarán según el IMC, distribución de la grasa corporal, existencia de comorbilidades y la presencia o no de sedentarismo.

En primer lugar estaría recomendada una restricción energética de 500-1000Kcal/día respecto a la dieta habitual del individuo [1] mediante la estructuración de una dieta moderadamente hipocalórica; con lo que se consiguen pérdidas ponderales de aproximadamente 500g/semana; lo que puede representar un promedio de un 8-10% del peso corporal a lo largo de unos 6 meses. Esta restricción no debería comportar un aporte calórico por

INTRODUCCIÓN

debajo de 1.000-1.200 kcal/día en mujeres y 1.200-1.600 kcal/día en hombres.

La composición de la dieta debe basarse en los principios de la dieta saludable; aunque existe hoy día una gran controversia sobre los porcentajes en macronutrientes más adecuados para este tipo de dietas. Clásicamente se han utilizado dietas hipocalóricas, de entre 800-1500Kcal/día, que proporcionan un 10-20% del aporte calórico total (ACT) en forma de proteínas, un 50-65% del ACT en forma de hidratos de carbono y un 25-35% del ACT en forma de grasas. Sin embargo, las dietas hipocalóricas clásicas se asocian a recuperación de peso a largo plazo; debido en parte a la falta de adherencia al tratamiento dietético. Esto ha motivado la aparición de otros tipos de dietas con distintos porcentajes en macronutrientes, con la finalidad teórica de optimizar la pérdida de peso. Así pues, las dietas bajas en carbohidratos y ricas en proteínas y grasas han gozado de gran popularidad por su eficacia en la pérdida de peso. Varios ensayos clínicos muestran su gran eficacia para lograr la pérdida de peso a corto plazo, aunque su efectividad a largo plazo (más de 12 meses) está todavía cuestionada.

En general, está ampliamente demostrado que existe una relación directa entre el aporte calórico de la dieta hipocalórica y la pérdida de peso, sea cual sea la proporción en macronutrientes de la dieta. Sin embargo, a largo plazo se produce una falta de adscripción a las recomendaciones dietéticas que provoca una recuperación ponderal. Así pues el plan de alimentación debe ser individualizado para respetar los gustos personales y conseguir la reducción calórica dentro de los hábitos del individuo.

INTRODUCCIÓN

Las dietas de muy bajo contenido calórico o también conocidas como **Very Low calorie Diets (VLCD)** son aquellas que aportan entre 400 y 800Kcal/día. Habitualmente se basan en preparados comerciales que aseguran el aporte proteico y los requerimientos en vitaminas y minerales de individuos adultos sanos. Su uso se reserva para pacientes con obesidad mórbida o pacientes con comorbilidades en los que interesa una reducción ponderal rápida. Deben utilizarse bajo la indicación de un médico o dietista-nutricionista, y su uso debe restringirse a un máximo de 16 semanas. Los estudios realizados hasta el momento con este tipo de dietas muestran una mayor reducción ponderal que con dietas moderadamente hipocalóricas; pero también se muestra una recuperación ponderal progresiva cuando se abandona la VLCD; de manera que la pérdida ponderal a largo plazo (1 año) no difiere de la conseguida con dietas hipocalóricas convencionales.

Los productos destinados a VLCD también suelen utilizarse en dietas de sustitución, en las que se sustituye alguna comida por este tipo de preparados. Su uso será indicado por el médico o el dietista-nutricionista según las características y evolución de cada paciente.

2.1.4 Riesgos atribuibles a la obesidad.

La obesidad confiere un aumento del riesgo de morbimortalidad.

En general, los datos actuales muestran una relación positiva entre el peso corporal y la mortalidad total; puesto que la mayoría de los estudios confirman un aumento del riesgo de mortalidad con el aumento de peso, mostrando asociaciones en forma de *J* o *U* entre el peso y la mortalidad; de manera que el riesgo de mortalidad incrementa con bajos y elevados valores de IMC (<23

INTRODUCCIÓN

o >28) [30, 31]. Según datos del *Women's Health Initiative Observational Study*, comparados con los pacientes con un IMC de normopeso, los individuos obesos presentan un riesgo de mortalidad un 18% mayor, un 49% mayor en los pacientes con obesidad grado II y más del 50% para los pacientes con obesidad mórbida [32]. Estudios recientes muestran una mayor tasa de mortalidad por todas las causas en individuos con un $IMC \geq 35$, respecto a individuos con normopeso [33].

La obesidad supone un aumento del riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión, enfermedad coronaria y cerebrovascular, colelitiasis, osteoartrosis, insuficiencia cardíaca, síndrome de apneas del sueño, algunos tipos de cáncer, alteraciones menstruales, esterilidad y alteraciones psicológicas [1].

2.1.5 Obesidad, Factores de Riesgo y enfermedad cardiovascular.

El acumulo de grasa a nivel intraabdominal se ha relacionado con alteraciones metabólicas, protrombóticas, diabetogénicas y aterogénicas.

Así pues, la obesidad abdominal se asocia a un incremento del riesgo de **diabetes tipo 2** [34]. Un meta análisis reciente muestra que el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 para las personas obesas es 7 veces mayor al de las personas en normopeso; y es 3 veces mayor para aquellas personas que presentan sobrepeso [35]. En otro meta análisis previo, *Hartemik* mostró que el riesgo relativo de diabetes incrementaba 1.18 por unidad de IMC [36].

Otra de las alteraciones metabólicas ligada a la obesidad es el conocido **síndrome metabólico**. El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones

INTRODUCCIÓN

metabólicas y vasculares que promueven el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Existe controversia sobre la definición más adecuada de síndrome metabólico. En 1998, la *WHO* propuso una primera definición en la que consideró que la resistencia a la insulina era el factor etiológico más importante de este síndrome, de manera que para el diagnóstico debía mostrarse resistencia a la insulina (test de sobrecarga oral a la glucosa alterado, diagnóstico de diabetes o disminución de la sensibilidad a la insulina) y 2 de los otros factores de riesgo adicionales (obesidad abdominal, hipertrigliceridemia o valores bajos de HDL colesterol, hipertensión o microalbuminúria) [37]. En el 2001 El *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* introdujo una nueva clasificación [38] que modificó más tarde en 2005 [11] en la que no era imprescindible presentar un factor de riesgo concreto para definir el síndrome metabólico, sino presentar 3 de los 5 siguientes: elevado perímetro de cintura (≥ 102 cm en los hombres y ≥ 88 cm en las mujeres), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL o tratamiento con fármacos para control de triglicéridos), bajos niveles de colesterol HDL (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento para el control del colesterol HDL), hipertensión (≥ 130 mmHg de tensión arterial sistólica o ≥ 85 mmHg de tensión arterial diastólica o uso de fármacos antihipertensivos) o hiperglucemia en ayunas (glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o medicación hipoglicemiante). En 2005, la *International Diabetes Foundation (IDF)* [39] publicó nuevos criterios diagnósticos, y consideró que la obesidad abdominal estaba muy relacionada con la resistencia a la insulina de manera que la presencia de obesidad abdominal (perímetro de cintura incrementado; ≥ 94 cm en los hombres y ≥ 80 cm en las mujeres para población europea) era necesaria para el diagnóstico de síndrome metabólico. Además, el paciente

INTRODUCCIÓN

debía presentar 2 de los siguientes: hipertrigliceridemia ($\geq 150\text{mg/dL}$ o tratamiento con fármacos para control de triglicéridos), bajos niveles de colesterol HDL ($< 40\text{mg/dL}$ en hombres y $< 50\text{mg/dL}$ en mujeres o tratamiento para el control del colesterol HDL), hipertensión (≥ 130 mmHg de tensión arterial sistólica o ≥ 85 mmHg de tensión arterial diastólica o uso de fármacos antihipertensivos) o hiperglucemia en ayunas (glucosa en ayunas $\geq 100\text{mg/dL}$ o diabetes). En la tabla 4 puede observarse una comparativa de la definición de síndrome metabólico según la ATP III y la IDF.

Tabla 4. Definición de síndrome metabólico según los criterios ATP III y la IDF.

ATP III	IDF
<p>3 o más de los siguientes factores:</p> <p>Obesidad central, definida por elevado perímetro de cintura ($\geq 102\text{cm}$ en los hombres y $\geq 88\text{cm}$ en las mujeres)</p> <p>Hipertrigliceridemia ($\geq 150\text{mg/dL}$ o tratamiento con fármacos para control de triglicéridos)</p> <p>Bajo colesterol HDL ($< 40\text{mg/dL}$ en hombres y $< 50\text{mg/dL}$ en mujeres o tratamiento para el control del colesterol HDL)</p> <p>Hipertensión (≥ 130 mmHg de tensión arterial sistólica o ≥ 85 mmHg de tensión arterial diastólica o uso de fármacos antihipertensivos)</p> <p>Aumento de la glucosa plasmática en ayunas (glucosa en ayunas $\geq 100\text{mg/dL}$ o medicación hipoglicemiante)</p>	<p>Obesidad central, definida por elevado perímetro de cintura ($\geq 94\text{cm}$ en los hombres y $\geq 8\text{cm}$ en las mujeres); junto a 2 de los siguientes:</p> <p>Hipertrigliceridemia ($\geq 150\text{mg/dL}$ o tratamiento con fármacos para control de triglicéridos)</p> <p>Bajo colesterol HDL ($< 40\text{mg/dL}$ en hombres y $< 50\text{mg/dL}$ en mujeres o tratamiento para el control del colesterol HDL)</p> <p>Hipertensión (≥ 130 mmHg de tensión arterial sistólica o ≥ 85 mmHg de tensión arterial diastólica o uso de fármacos antihipertensivos)</p> <p>Aumento de la glucosa plasmática en ayunas (glucosa en ayunas $\geq 100\text{mg/dL}$ o medicación hipoglicemiante)</p>

El síndrome metabólico se acompaña de otras alteraciones, que aunque no forman parte de los criterios diagnósticos, sí confieren al paciente mayor

INTRODUCCIÓN

riesgo, tales como la elevación de factores protrombóticos como el fibrinógeno, PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) u otros factores de coagulación; la aparición de un estado proinflamatorio, con elevación de citoquinas (*Tumor Necrosis Factor- α* , Interleuquina-6) o reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno); o la aparición de otros factores aterogénicos como incrementos en la Apo B y la aparición de partículas LDL pequeñas y densas [1, 11].

Así pues, a pesar de las dificultades para definir el síndrome metabólico como entidad, hoy día se acepta que la obesidad abdominal y sus complicaciones son una de sus formas más prevalentes [11, 39-41].

La obesidad abdominal se asocia a la resistencia a la insulina y a las otras alteraciones metabólicas ligadas al síndrome metabólico, aunque los posibles mecanismos de acción no están todavía demostrados. Probablemente la capacidad del tejido adiposo de actuar como órgano endocrino, segregando citoquinas inflamatorias que promueven la resistencia a la insulina y que actúan como agentes proinflamatorios, protrombóticos y prohipertensivos sea uno de los factores implicados. Por otro lado, existe la posibilidad de que la incapacidad del tejido graso subcutáneo de almacenar la grasa, en los individuos obesos, promueva su acumulo a nivel visceral. Además, el estado lipolítico del tejido adiposo resistente a la insulina, expone al hígado a concentraciones elevadas de ácidos grasos libres, limitando la capacidad metabólica de este, y promoviendo la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y la hipertrigliceridemia [40].

La obesidad aumenta además la frecuencia de otros **factores de riesgo cardiovascular**. En España, el estudio DORICA muestra una mayor frecuencia

INTRODUCCIÓN

de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes obesos respecto a los normopeso. El 58.8% de los pacientes obesos presentaban, al menos, un factor de riesgo asociado. El 34% de los obesos presentaban bajos valores de colesterol HDL, un 31% presentaba hipertrigliceridemia, un 22% presentaba valores elevados de glicemia basal y un 77% presentaba cifras de tensión arterial consideradas como normal-alta o hipertensión [21].

En el *Framingham Heart Study* [42] se halló un riesgo de hipertensión elevado en los individuos con sobrepeso y obesidad; mientras que el riesgo de hipercolesterolemia y diabetes mellitus estaba menos relacionado con el exceso de adiposidad. Datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* muestran que con el sobrepeso y la obesidad se produce un aumento de la prevalencia de hipertensión (18.1% en normopeso, 52.3% en obesidad grado III), diabetes (2.4% para normopeso, 14.2% para obesidad grado III), dislipemia (8.9% para normopeso, 19.0% para obesidad grado III) y síndrome metabólico (13.6% para normopeso, 39.2% para obesidad grado III). Los individuos obesos presentaban, comparados con los normopeso, mayor riesgo de hipertensión, diabetes, dislipemia y síndrome metabólico [43]. Meta análisis posteriores han demostrado un mayor riesgo de hipertensión arterial y diabetes tipo II en los individuos con sobrepeso y obesidad [44]. Por todo ello, la mayoría de publicaciones observan que el riesgo de enfermedad cardiovascular se encuentra incrementado de manera significativa en los individuos con sobrepeso y obesidad; no sólo por el aumento de riesgo de otras comorbilidades, sino por el riesgo que el exceso de grasa corporal conlleva.

INTRODUCCIÓN

Existe una relación bien documentada entre la obesidad, la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares y la **mortalidad por enfermedad cardiovascular**.

La enfermedad cardiovascular es una entidad patológica que incluye las enfermedades cardíacas, la enfermedad cardiovascular y enfermedades de los vasos sanguíneos. La enfermedad cardiovascular debida a la arteriosclerosis incluye la enfermedad isquémica coronaria, el accidente vascular cerebral o ictus, el aneurisma de aorta abdominal y la enfermedad vascular periférica.

En un estudio llevado a cabo en más de 115.000 enfermeras norteamericanas [45] se observó que, comparadas con las mujeres con un IMC <21, aquellas con un IMC entre 25-29 presentaban un riesgo relativo de enfermedad coronaria (infarto de miocardio fatal y no fatal) de 2.06; y de 3.56 aquellas con un IMC \geq 29. Aun ajustando por distintos factores de riesgo cardiovascular, el exceso de peso demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de **enfermedad coronaria**. Además, el aumento de peso en el tiempo (12 a 25 años) también se relacionó con un aumento del riesgo: aquellas que ganaron de 5-7.9Kg presentaron un riesgo relativo de 1.25, respecto a las que ganaron menos de 5Kg; y las que ganaron \geq 20Kg presentaron un riesgo relativo de 2.65. De igual forma, en un análisis conjunto de 2 cohortes norteamericanas, la *Health Professionals Follow-up Study* y la *Nurses' Health Study*, se observó que el riesgo relativo de enfermedad coronaria de los individuos con un IMC \geq 30, comparado con aquellos con un IMC de 18.5 a 22.9Kg/m², era de 2.13 para los hombres y de 2.48 para las mujeres [46]. Según los autores de este estudio, más de un tercio de la enfermedad coronaria en estados unidos

INTRODUCCIÓN

podría ser atribuida al exceso de peso. En el *Women's Health Study* se estudió la incidencia de enfermedad coronaria en más de 38.000 mujeres [47]. Se observó que el riesgo de enfermedad coronaria incrementaba a la vez que aumentaba el IMC, incluso después de ajustar por factores confusores: el riesgo de enfermedad coronaria era de 1.64 para las mujeres con sobrepeso y de 2.13 para las mujeres obesas. En España, el 42.5% de la enfermedad coronaria en los varones es atribuida al sobrepeso; y un 36.5% en las mujeres [48].

La obesidad es también un factor de riesgo de **accidente cerebrovascular y mortalidad por ictus**. Así pues, en el *Nurse's Health Study* se observó un incremento del riesgo de AVC isquémico a medida que aumentaba el grado de obesidad; de manera que, comparadas con las mujeres de un $IMC < 21 \text{ Kg/m}^2$, el Riesgo relativo de las mujeres de IMC entre 27 y 28.9 Kg/m^2 era de 1.75; de 1.90 para las de IMC entre 29 y 31.9 Kg/m^2 ; y de 2.37 para aquellas con un $IMC \geq 32 \text{ Kg/m}^2$. No se halló en cambio una relación significativa entre obesidad y AVC hemorrágico [49]. En el *Seventh-day Adventists Study* se halló una tendencia significativa entre aumento de mortalidad y aumento de IMC [50]. Cuando se comparó el riesgo de enfermedad cerebrovascular de los individuos del quintil más bajo de IMC (menos de 22.3 Kg/m^2) con los del quintil de mayor IMC (más de 27.5 Kg/m^2) se halló que el riesgo relativo era de 0.60. De igual forma, *Winter* y colaboradores [51] hallaron una asociación gradual y significativa entre el riesgo de accidente cerebrovascular y marcadores de obesidad abdominal tales como el perímetro de la cintura y la relación cintura/cadera. Metaanálisis posteriores muestran que el sobrepeso y la obesidad están asociados a un incremento del riesgo de ictus isquémico [52].

INTRODUCCIÓN

No obstante, algunos estudios han hallado una menor morbimortalidad cardiovascular en los pacientes obesos, describiendo la conocida como **paradoja de la obesidad**.

Así pues, *Curtis* y colaboradores hallaron una asociación entre menor riesgo de mortalidad y elevado IMC en pacientes con fallo cardíaco crónico y obesidad o sobrepeso [53]. *Romero-Corral* observó que los pacientes obesos no presentaban un aumento del riesgo de mortalidad total ni mortalidad cardiovascular; y los pacientes con obesidad mórbida no presentaban un aumento de la mortalidad total pero sí un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular [54]. Sin embargo, existe todavía una gran controversia acerca de la existencia de esta paradoja, puesto que no todos los estudios confirman una menor morbimortalidad cardiovascular de los pacientes obesos; por lo que hace falta más investigación para esclarecer si la paradoja de la obesidad existe realmente o no. La mayoría de autores parecen ponerse de acuerdo en que, por el momento, la mortalidad por enfermedad cardiovascular tendría forma de U, con una mortalidad mayor en los pacientes caquéticos, más baja en pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad leve, y elevada de nuevo en pacientes con obesidad severa [55, 56]. Los estudios realizados en pacientes con obesidad mórbida tampoco respaldan la existencia de esta paradoja de la obesidad [32].

2.2 Arteriosclerosis y arteriosclerosis subclínica.

La arteriosclerosis es el proceso progresivo de acumulación de lípidos, componentes del sistema inmunitario y elementos de fibrosis en la pared de la arteria que provoca progresivamente oclusión de la luz de los vasos. Distintos

INTRODUCCIÓN

estudios muestran que es una enfermedad multifactorial siendo el resultado de diferentes factores genéticos y ambientales.

La arteriosclerosis, es decir, la formación de placas fibro-adiposas en la pared arterial es un proceso lento. Este proceso ocasiona la pérdida de elasticidad y funcionalidad de los vasos sanguíneos y a la vez puede provocar una disminución del diámetro de las arterias en las que ocurre. El proceso arteriosclerótico comienza con la lesión del endotelio vascular por diferentes causas de manera que ocurre un cambio en la permeabilidad de este endotelio y la consecuente infiltración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la íntima arterial, donde tienden a oxidarse. Ciertos factores inflamatorios están relacionados con esta entrada de las LDL a la íntima: el TNF- α o factor de necrosis tumoral, la interleukina I (IL-I) o el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Las LDL oxidadas provocan la liberación de citoquinas y promueven un aumento de las moléculas de adhesión. Se produce entonces una adhesión de leucocitos, sobretodo monocitos y linfocitos T, a la célula endotelial, que posteriormente migran hacia la íntima. Los monocitos se transforman en macrófagos que fagocitan las LDL oxidadas y comienzan a transformarse en las llamadas células espumosas, que a la vez estimulan la liberación de citoquinas, otras moléculas de adhesión y moléculas inflamatorias. Si el proceso continúa puede evolucionar hacia lesiones más agudas o placas de ateroma, más ricos en grasas y restos celulares. Además, las placas pueden llegar a ser cada vez más complejas, con calcificación, ulceración de la superficie luminal y presencia de lesiones hemorrágicas. Aunque las lesiones avanzadas pueden producir síntomas de isquemia como resultado de una progresiva oclusión de la luz vascular, la complicación clínica

INTRODUCCIÓN

más importante es la ruptura de una placa de ateroma y la formación de trombos, que pueden desembocar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular [57].

La evaluación del riesgo cardiovascular se basa hoy día en cálculos sobre la presencia de factores de riesgo clásicos, principalmente la edad, sexo, tabaquismo, presencia de diabetes, tensión arterial y niveles de colesterol; y hace referencia a la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular mayor en los próximos 10 años de vida cuando se utilizan ecuaciones predictivas del riesgo como la de Framingham, o de mortalidad a los 10 años como las europeas SCORE. Sin embargo, la valoración de la arteriosclerosis subclínica es una herramienta que, como se verá a continuación, ayuda a estratificar el riesgo cardiovascular de manera independiente a los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

2.2.1 Función endotelial.

El endotelio, la capa más interna de la pared vascular, es una monocapa de células aplanadas altamente especializadas. El endotelio ha dejado de considerarse únicamente una barrera que separa el plasma y las células de la sangre de la pared arterial; hoy día se considera que es un órgano indispensable para la regulación del tono vascular y el mantenimiento de la homeostasis vascular. Entre otras funciones, el endotelio actúa como barrera selectiva entre la sangre y el espacio extravascular, regula el tono vasomotor y regula el crecimiento de las células musculares lisas, la respuesta inflamatoria y la coagulación y fibrinólisis.

INTRODUCCIÓN

La DE se relaciona con la etiopatogenia de múltiples estados patológicos, entre los que cabe destacar la arteriosclerosis; puesto que podría ser una vía importante por la que los factores de riesgo promuevan el desarrollo de la enfermedad vascular. El endotelio cumple un papel homeostático importante, pero bajo situaciones patológicas el endotelio no regula de manera correcta sus funciones y deja de cumplir su papel homeostático.

El sistema endotelial *L-Arginina-Óxido Nítrico (ON)* es uno de los mediadores más importantes de la dilatación endotelio-dependiente. La ON sintasa produce ON a través del aminoácido *L-Arginina*; que es liberado y, estimulado por el flujo sanguíneo, activa la *guanilato ciclasa* produciendo vasodilatación. Este sistema es constantemente activado, en parte por la tensión de cizallamiento que causa el flujo sanguíneo en el endotelio, para mantener las arterias en un estado de dilatación. El ON derivado del endotelio no sólo promueve la vasodilatación, sino que también posee efectos antitrombóticos y antiinflamatorios; de manera que previene el desarrollo de la lesión arteriosclerótica [58]. El endotelio también produce sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina, prostanoïdes vasoconstrictores, angiotensina II, que pueden verse incrementados en situaciones patológicas. En el endotelio sano se encuentra un balance entre sustancias dilatadoras y constrictoras; pero bajo situaciones patológicas como la hipercolesterolemia, hipertensión, etc, el endotelio puede perder su capacidad de síntesis de ON y aumentar su producción de sustancias vasoconstrictoras, empeorando así la dilatación dependiente del endotelio.

INTRODUCCIÓN

Otros estímulos como la bradiquinina o acetilcolina pueden estimular también la síntesis de ON, de manera que han sido ampliamente utilizados para evaluar la vasodilatación dependiente del endotelio.

El endotelio sano también inhibe la formación de trombos, puesto que protege el flujo sanguíneo de las sustancias protrombóticas subendoteliales y libera mediadores, entre ellos el ON, que previenen la activación, adhesión y agregación de las plaquetas.

Por tanto, la DE la constituyen una serie de alteraciones que afectan a una o varias funciones vasculares reguladas por los agentes liberados por las células endoteliales. Dado que la característica común de todos los factores de riesgo es la disfunción vasomotora, caracterizada generalmente por una disminuida relajación dependiente del endotelio, se tiende a utilizar el término DE para esta alteración concreta. Se habla pues de DE cuando en presencia de un endotelio morfológicamente normal, este no responde a una dilatación normal o completa ante un estímulo, como por ejemplo ante sustancias como la acetilcolina o la bradiquinina, que ejercen su efecto vasodilatador a través de la liberación de ON.

La DE se considera hoy día un marcador de arteriosclerosis precoz, puesto que varios estudios han demostrado que su presencia aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares [59-61].

2.2.1.1 Valoración clínica de la función endotelial.

Las mediciones de la FE se basan en la respuesta del endotelio a una situación de estrés que provoque una vasodilatación reactiva. Una de las más usadas, y

INTRODUCCIÓN

utilizada como “*gold standard*” es la que mide el cambio del diámetro y del flujo sanguíneo de la arteria coronaria después de la infusión de acetilcolina. El estudio se basa en la práctica de un angiograma funcional, siendo por tanto una técnica invasiva pues requiere cateterización cardíaca y la infusión intraarterial de diferentes agentes farmacológicos. La respuesta a la acetilcolina servirá como marcador de la biodisponibilidad de ON. Un aumento de más del 50% en el flujo coronario respecto al basal con las infusiones de acetilcolina es considerado una respuesta normal [62, 63].

Otra de las técnicas más usadas en el estudio de la DE es el estudio de los cambios provocados en el diámetro de grandes arterias periféricas (braquial, femoral o radial) en respuesta a una hiperemia reactiva. La Dilatación Mediada por el Flujo (*Flow-Mediated Dilatation*, FMD) es un proceso dependiente del endotelio que refleja la relajación de la arteria cuando se expone a un incremento del flujo y, aumenta por tanto la tensión de cizallamiento. A medida que aumenta esta tensión, se segregan vasodilatadores, entre ellos el ON [64]. La técnica más popular es la descrita en 1992 por *Celermajer* [65], que utiliza un manguito inflado hasta tensión arterial supra-sistólica para ocluir el flujo sanguíneo. Esta oclusión produce una isquemia, y posteriormente una hiperemia reactiva cuando se desinfla el balón. Las imágenes del diámetro de las arterias deben tratarse adecuadamente con un equipo de ultrasonidos de alta resolución. Mediante el cambio de diámetro en la arteria postisquemia se obtienen datos de la dilatación dependiente del endotelio. El estudio también analiza la capacidad intrínseca del vaso sanguíneo de dilatarse, es decir, la dilatación que se produce de manera independiente del endotelio mediante el análisis de la dilatación post administración de nitroglicerina sublingual. Esta

INTRODUCCIÓN

técnica se ha utilizado mucho en estudios de investigación pero hay que tener en cuenta que es una técnica difícil de llevar a cabo y muy dependiente de la experiencia del investigador; y que los resultados pueden verse afectados por diversos factores fisiológicos, relacionados con el equipamiento y relacionados con el observador [64]. Debido a esto, es una técnica que no se utiliza en la práctica clínica.

Dadas las limitaciones de los métodos anteriores han surgido nuevos métodos menos invasivos y de resultados y medidas independientes del operador y del personal que interpreta los resultados.

Uno de estos métodos es el PAT, que evalúa de forma no invasiva el tono arterial en la circulación periférica (*Peripheral Arterial Tonometry*, PAT) a través de unos biosensores colocados en las yemas de los dedos. Estos sensores, con forma de dedal, imparten una presión uniforme en toda la superficie distal del dedo, y recogen todos los cambios de volumen pulsátil. Las señales de cambios de presión son posteriormente filtradas, amplificadas y guardadas.

El PAT mide los cambios en el tono vascular endotelio-dependientes, ocasionados tras una oclusión de 5 minutos en la arteria braquial provocada con un manguito de presión arterial. Cuando el manguito se desinfla, el flujo sanguíneo causa una dilatación mediada por flujo endotelio-dependiente y una hiperemia reactiva. PAT capta los cambios de volumen en los pulsos arteriales durante la hiperemia reactiva y estos cambios son enviados al software que calculará un índice de función endotelial.

La validez de PAT como medida de la función endotelial ha sido altamente probada. *Bonetti* y colaboradores compararon en 94 individuos los resultados

INTRODUCCIÓN

obtenidos mediante angiografía coronaria (método valorado como *gold standard*) y PAT [66]. Los pacientes con un índice PAT más elevado eran aquellos que presentaban una FE normal según angiografía coronaria, comparados con los que presentaban DE. Existía una relación significativa entre el índice PAT y el flujo sanguíneo coronario en respuesta a la acetilcolina. El método también ha sido comparado con las medidas obtenidas en la arteria braquial mediante la FMD. *Kuvin* y colaboradores en el 2003 [67] hallaron una relación lineal entre las medidas obtenidas por PAT y las obtenidas por FMD en un mismo episodio de hiperemia reactiva en 89 voluntarios, demostrando de nuevo que PAT es un método válido para estudiar la FE en la periferia vascular. En 2007, de nuevo *Kuvin* y colaboradores [68] compararon los resultados de la FMD en arteria braquial con los resultados del índice PAT en 60 individuos con FRCV. Los individuos con 2 o más factores de riesgo, comparados con aquellos que presentaban de 0 a 2 FRCV, presentaron una menor FMD y una menor hiperemia medida por PAT, con diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes. Los individuos con enfermedad coronaria arterial presentaron también peor FMD e índice PAT, comparados con los individuos sin enfermedad coronaria. Existió una relación significativa entre la FMD y el índice PAT, tanto en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria arterial (CAD) como en el grupo no CAD. *Dhindsa* y colaboradores [69] estudiaron en 40 individuos sanos diferentes medidas de reactividad micro y macrovascular postisquemia. La FMD resultó estar asociada de manera significativa y positiva con el índice de hiperemia reactiva PAT.

Sin embargo, *Hamburg* y colaboradores [70] no hallaron relación significativa entre la respuesta hiperémica medida por PAT y la FMD, sugiriendo que estas

INTRODUCCIÓN

dos medidas de la FE reflejan distintos aspectos de la función vascular: la respuesta hiperémica medida por PAT representa la dilatación que ocurre en las arterias digitales de pequeño tamaño, mientras que la FMD mide la vasodilatación de la arteria braquial. Estos dos territorios vasculares podrían tener diferentes respuestas fisiológicas a la isquemia.

El uso de la tecnología PAT es sencillo, y no requiere personal especializado, mientras que en la FMD se requiere un técnico en ultrasonidos, que esté además especializado, puesto que la técnica es altamente dependiente del investigador tanto en la obtención de las imágenes como en su posterior análisis. El análisis de los datos obtenidos mediante PAT se realiza mediante un software específico y es por tanto independiente del operador.

Varios autores han analizado también la reproducibilidad del índice PAT. *Selamet* y colaboradores [71] evaluaron la función endotelial con PAT en 30 adolescentes sanos, medida en 2 días diferentes separados no más de 7 días. La diferencia entre los 2 tests realizados no fue significativa y el coeficiente de correlación intraclase entre los 2 días fue de 0.78. De manera similar, *Liu* y colaboradores [72] observaron que las distintas medidas realizadas a la misma hora en 3 días consecutivos no presentaban diferencias significativas.

La variabilidad de las mediciones del saRHI medido por PAT en nuestro laboratorio es similar a la variabilidad reportada por la empresa que comercializa Endopat 2000: fue del 17 %, con un coeficiente de correlación intraclase de 0,52 y una variación intrasujeto de 0,19% [73].

Así pues PAT proporciona una medida de la FE reproducible e independiente del investigador.

INTRODUCCIÓN

2.2.1.2 Función endotelial y enfermedad cardiovascular.

Dado que la DE es el proceso fisiológico previo a la arteriosclerosis, la presencia de DE se relaciona con distintos factores de riesgo cardiovascular.

Diversas publicaciones relacionan las alteraciones en el perfil lipídico con alteración en la FE. Así pues, *Sigiura, Okumura y Ferré*, entre otros, hallaron una relación entre distintos componentes del perfil lipídico (colesterol total/HDL, LDL o triglicéridos) y DE medida por FMD o PAT [74-76]. *Ferré* y colaboradores observaron que un aumento de la circunferencia de la cintura, la hipertrigliceridemia y el tabaco estaban inversamente relacionados con el índice de hiperemia reactiva medido por PAT; mientras que el colesterol HDL y los niveles de ApoA1 se correlacionaban con un aumento de la dilatación post hiperemia reactiva.

La presencia de hipercolesterolemia familiar o hiperlipemia familiar combinada también ha sido relacionada con alteración de la FE en revisiones sistemáticas de la literatura [77]. De igual modo, también la hipertensión [74, 78] o los valores de glucosa en ayunas [79] han sido relacionados con DE. El número total de factores de riesgo y su interacción también han demostrado ser potentes predictores de DE [80].

La DE ha sido igualmente relacionada con mayor formación de placa carotídea [81] confirmando su utilidad como marcador de arteriosclerosis preclínica, y como predictor de eventos cardiovasculares. En este sentido, diversas publicaciones han relacionado la presencia de DE medida por FMD o PAT con

INTRODUCCIÓN

la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con o sin ECV de base [82, 83]. Por este motivo, la medida de la FE se ha propuesto como un marcador más que puede contribuir a una mejor estratificación del riesgo cardiovascular [84].

2.2.1.3 Marcadores bioquímicos de la función endotelial.

Algunas moléculas presentes en el plasma sanguíneo son consideradas hoy día marcadores del estado del endotelio vascular. Destacan las moléculas de adhesión, un grupo de proteínas responsables de la adhesión entre diferentes tipos celulares como las células endoteliales, monocitos, linfocitos o plaquetas, entre las que se encuentran la VCAM1 y la E-selectina.

La VCAM1 (molécula de adhesión vascular 1) es una molécula de adhesión que facilita la adhesión endotelial y la migración de leucocitos circulantes al espacio subendotelial. Se expresa principal, aunque no exclusivamente, en las células del endotelio. La expresión de VCAM1 está aumentada en respuesta al estímulo de citoquinas inflamatorias y LDL oxidadas. Se han observado concentraciones plasmáticas elevadas de VCAM1 en individuos con enfermedad coronaria [85], incremento del GIMc [86] y diabetes [87]. Nuestro grupo ha descrito que las concentraciones de VCAM1 se relacionan de forma inversa con el índice de hiperemia reactiva en pacientes con riesgo cardiovascular moderado o alto [88].

La E-selectina es una proteína de adhesión celular que promueve la unión de los monocitos al endotelio durante la inflamación. Estudios previos han observado que la E-selectina se encuentra aumentada en pacientes con

INTRODUCCIÓN

enfermedad vascular, diabetes tipo 2, dislipemia o hipertensión arterial [89]. Estudios recientes de nuestro grupo muestran como las variaciones de E-selectina son un predictor independiente de la determinación clínica de la FE en pacientes con riesgo cardiovascular moderado o alto [88].

La inflamación tiene también un papel clave en el inicio y progresión de la arteriosclerosis, de manera que, estudiar las concentraciones plasmáticas de algunos mediadores de la inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) permite también una mejor estratificación del riesgo cardiovascular.

La PCR es una proteína inflamatoria de la fase aguda segregada por el hígado. Se ha demostrado que es una proteína proaterogénica puesto que está relacionada con la reducción de la producción de ON y con la estimulación de la producción de diversas moléculas de adhesión [90].

Las lipoproteínas oxidadas tienen un papel clave en el desarrollo del proceso arteriosclerótico. Las lipoproteínas circulantes, principalmente las LDL pueden atravesar el endotelio dañado, a causa del aumento de la permeabilidad vascular y acumularse en el espacio subendotelial. Allí son objeto de la acción de procesos oxidativos que modifican su conducta biológica estimulando su capacidad proinflamatoria y alterando la función endotelial. Las LDL oxidadas atraen a los monocitos hacia la íntima donde se diferencian en macrófagos, primer paso para la formación de placas de ateroma.

Aunque la FABP 4 es un marcador metabólico, nuestro grupo ha demostrado que se asocia a una peor función endotelial medida por saRHI [91]. La FABP4 es una de las proteínas responsables del transporte lipídico mejor

INTRODUCCIÓN

caracterizadas. Se expresa en el tejido adiposo y macrófagos. Su principal función parece ser como chaperona citoplasmática de ácidos grasos de cadena larga, los cuales son transportados a los compartimentos subcelulares para el metabolismo o la secreción después de la lipólisis [91]. En los últimos años diversos trabajos han observado que los niveles de FABP4 plasmática se asocian con la distribución de grasa corporal y que está incrementada en pacientes con obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 o dislipidemia aterogénica [92, 93].

2.2.1.4 Función endotelial y obesidad.

Dado que la obesidad y/o el exceso de peso comporta un mayor riesgo cardiovascular, es lógico pensar que puede afectar también a la correcta función del endotelio. Así pues, *Patel* y colaboradores [94] observaron que las mujeres con exceso de peso ($IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ e $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$) presentaban una peor FE, medida mediante FMD, que las mujeres con normopeso. Observaron además que el IMC, entre otros, era un factor predictor de DE. *Brook* estudió la FE mediante FMD en 32 individuos sanos con un $IMC \geq 27 \text{Kg/m}^2$ [95]. En estos pacientes un aumento del índice cintura/cadera resultó ser el único predictor significativo de la FMD. *Al-Suwaidi* halló también una menor respuesta en el flujo coronario durante la angiografía coronaria practicada a los pacientes obesos respecto a los normopeso [96].

En esta línea, diversas publicaciones han estudiado el efecto que la obesidad y el grado de obesidad podrían tener sobre la FE. La mayoría de estos estudios han observado que los pacientes obesos presentan una peor FE respecto a los sujetos con normopeso. *Arkin* y colaboradores [97] encontraron un efecto

INTRODUCCIÓN

acumulativo del exceso de peso corporal sobre la FMD, y también que el peso resultó el predictor independiente más potente de la FMD en una población de pacientes obesos. *Benjamin* y colaboradores [98] observaron que el IMC se correlacionaba con una menor FMD en una población de 2883 participantes del estudio Framingham. Diversos estudios han mostrado que el IMC o el peso corporal son factores determinantes de la FE, medida por FMD o PAT [99, 100].

Sin embargo, pocos estudios han analizado la FE en pacientes con obesidad mórbida, hallando datos discrepantes dado que alguno de ellos observó una conservación paradójica de la función vascular en este tipo de pacientes. *Biasucci* y colaboradores [101] evaluaron la FE mediante FMD en pacientes normopeso, obesos y pacientes con obesidad severa ($IMC \geq 40 \text{Kg/m}^2$) y observaron que la FMD era mejor en los pacientes con obesidad severa respecto a los obesos y normopeso. No obstante, *Arkin* y colaboradores [97] estudiaron una población de pacientes con obesidad severa, entre los cuales más de un 70% presentaban obesidad mórbida, y observaron que la FE resultó ser peor en los pacientes del tercil elevado de peso corporal, respecto a los del tercil de más bajo peso, respaldando la idea de que el grado de obesidad confiere también mayor riesgo cardiovascular por DE. Ningún estudio ha analizado la función endotelial mediante PAT en obesos mórbidos y la ha comparado con distintos grados de obesidad.

Algunos estudios han analizado el efecto que la pérdida de peso y los CEV podrían tener sobre la función endotelial de los pacientes obesos.

Pierce y colaboradores observaron en un grupo de 40 pacientes con sobrepeso/obesidad como mejoró la FMD tras reducción de la ingesta y pérdida

INTRODUCCIÓN

de un 10.5% del peso corporal [102]. Los CEV también han demostrado un efecto beneficioso sobre la FE. *Ferré* y colaboradores [103] hallaron una mejora de la FE medida por PAT en pacientes con obesidad abdominal y moderado riesgo cardiovascular. *Bigornia* y colaboradores [104] hallaron una mejora de la FE medida por FMD en aquellos pacientes obesos mórbidos que consiguieron reducir su peso en más de un 10% del peso corporal durante un período de 12 meses, comparados con aquellos individuos obesos que no consiguieron bajar peso.

Así pues, hasta el momento, la datos de que disponemos parecen apoyar el hecho de que la adiposidad y el exceso de peso, así como el acúmulo de grasa visceral, se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular y a mayor DE. Aunque la bibliografía actual sugiere también que la pérdida ponderal se asocia a mejoras en la FE, no todos los estudios de intervención han observado efectos positivos en este aspecto, por lo que hasta el momento no existe una evidencia consistente de los efectos de la pérdida de peso sobre la activación endotelial [105].

2.2.2 Rigidez Arterial.

Otro de los métodos no invasivos que se han desarrollado en los últimos años para profundizar en el estudio de las anomalías de la pared vascular es el estudio de la RA.

La RA de grandes arterias es una característica común del envejecimiento y puede exacerbarse por un elevado número de estados patológicos o FRCV tales como la hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo o la enfermedad renal.

INTRODUCCIÓN

Éstos provocan arteriosclerosis, que inicialmente se caracteriza no sólo por el depósito de colesterol en el espacio subendotelial sino también por cambios estructurales en la matriz extracelular, con degradación de la elastina y sustitución por fibras de colágeno, calcificación y proliferación y migración de células musculares lisas. Dichos cambios estructurales proporcionan una menor elasticidad arterial en arterias de mediano y gran calibre resultando en una menor capacidad compensadora frente al pico de presión arterial provocado por la sístole miocárdica. Este efecto tiene una especial importancia a nivel aórtico, ya que según el principio de Windkessel, la arteria aorta pierde su capacidad de actuar como "segunda bomba" en la propagación del flujo sanguíneo y además compromete la correcta irrigación de las arterias coronarias que se efectúa básicamente durante la diástole cardíaca, momento en el que la arteria aorta actúa como segundo reservorio. La mayor RA sistémica acentúa el pico sistólico de presión arterial en los distintos órganos, hecho que se ha relacionado con la aparición y rápida progresión de algunas presentaciones de enfermedad vascular como por ejemplo la enfermedad renal crónica o la lesión vascular cerebral de pequeño vaso.

El análisis de la RA pretende estudiar como los mecanismos de degeneración de las arterias afectan a las propiedades físicas de estas, de manera que se produce una disminución de la elasticidad arterial; y por tanto un aumento de su rigidez.

2.2.2.1 Valoración de la Rigidez Arterial.

Los métodos más usados para el estudio de la RA incluyen el estudio de: a) la velocidad de onda del pulso (VOP; *Pulse Wave Velocity, PWV*), b) el cambio en

INTRODUCCIÓN

el diámetro del vaso sanguíneo, y c) el análisis de la onda del pulso arterial; siendo las más importantes clínicamente la VOP y el índice de aumento [106, 107].

La **VOP** mide el tiempo de tránsito de la onda energética generada por la sístole miocárdica y que viaja por la pared arterial. La VOP arterial, especialmente la aórtica ha surgido como un predictor independiente importante de eventos cardiovasculares [108]. La onda de pulso arterial se registra en una arteria proximal como la carótida y en una arteria distal como la femoral. Se calcula mediante la determinación del tiempo requerido por la onda de pulso para pasar entre estos dos puntos situados a una distancia medida previamente sobre la superficie corporal, caracterizándose por tanto como una relación de distancia/tiempo (m/s). La forma más habitual de obtención de las ondas de pulso es mediante un tonómetro que a nivel transcutáneo recoge los registros de las ondas de pulso arterial bien en los 2 puntos simultáneos o bien en medidas separadas pero en relación a un punto fijo del ciclo cardíaco como la onda R del complejo QRS de un registro electrocardiográfico tomado durante el procedimiento. También pueden registrarse mediante ultrasonografía doppler o RMN. La VOP se considera patológica a partir de 12 m/s, si bien existen percentiles poblacionales de normalidad según edad y niveles de presión arterial y refleja en mayor cuantía la rigidez arterial central, de grandes arterias elásticas.

El **Índice de Aumento o Augmentation Index (Aix)** calculado a partir del análisis de la onda de pulso es un parámetro útil para cuantificar la RA sistémica y evaluar el riesgo cardiovascular. La onda de presión del pulso está

INTRODUCCIÓN

formada por la combinación de la onda incidente generada en cada pulso cardíaco por el ventrículo izquierdo durante la sístole y la onda reflejada en las divisiones arteriolares a lo largo del árbol arterial. El AIX es el tanto por cien de la presión de pulso central atribuible al aumento secundario de la presión sistólica, producido por la superposición de las ondas de presión reflejadas de manera temprana. El AIX se determina mediante tonometría. La tonometría detecta esta onda de presión de pulso mediante manometría, de forma que el vaso se comprime entre el sensor y las estructuras subyacentes transmitiéndose la presión de pulso intraarterial hacia el sensor. La onda se digitaliza, permitiendo calcular la presión central aórtica a través de la onda de presión de pulso carotídea o radial, mediante inferencia estadística de los datos obtenidos en múltiples estudios realizados donde se ha medido a la vez la onda periférica y en aorta ascendente mediante métodos invasivos. El AIX depende también de otros valores, como la frecuencia cardíaca y el tono vasomotor del sistema arterial, cosa que puede limitar su uso como marcador de la RA.

2.2.2.2 Rigidez Arterial y enfermedad cardiovascular.

La RA es hoy día reconocida como medida con valor predictivo de eventos cardiovasculares; y que aporta información adicional a la de los FRCV clásicos para valorar de manera más precisa el tratamiento y evolución en cada uno de los pacientes.

Así pues, sería lógico pensar que los pacientes con FRCV clásicos como la hipertensión o la dislipidemia podrían presentar una mayor RA. *Plana* y colaboradores [109] observaron un mayor AIX en pacientes con

INTRODUCCIÓN

hipercolesterolemia familiar comparados con sujetos sanos. Una presión arterial elevada podría producir cambios estructurales en los vasos sanguíneos que afectarían a la RA. Existen estudios que demuestran el poder predictivo de la VOP en pacientes hipertensos; en los que se demuestra un valor predictivo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad cardiovascular, después de ajustar por los FRCV clásicos con o sin ECV conocida [110].

La RA causa un retorno prematuro de las ondas reflejadas en la sístole tardía, generando un aumento de la presión central y de la carga sobre el ventrículo izquierdo, favoreciendo la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, un factor de riesgo conocido para la aparición de episodios coronarios. Además, la RA podría contribuir a la aparición de fenómenos de isquemia subendocárdica directa mediante la disminución de la presión arterial diastólica. De esta manera, varios estudios han relacionado la VOP con el desarrollo de eventos coronarios [111]. Algunos estudios han observado que la VOP se asocia a la muerte por ictus, de manera que podría ser una herramienta útil también para la evaluación del riesgo de aparición de enfermedad cerebrovascular. La RA, medida como VOP o AIX ha demostrado estar asociada con un incremento del riesgo cardiovascular en múltiples estudios [112, 113].

La DE y la RA coexistirían por lo tanto en pacientes con ECV; de hecho, parece ser que los distintos factores de riesgo podrían ejercer su efecto sobre la RA mediante la DE; puesto que es el endotelio un importante regulador de la RA de manera funcional y estructural. Algunos estudios muestran una buena correlación de los valores de FE con las medidas de RA.

INTRODUCCIÓN

2.2.2.3 Rigidez Arterial y obesidad.

La obesidad es un factor de riesgo modificable de enfermedad coronaria, que confiere un riesgo cardiovascular similar al asociado a la hipertensión, dislipemia, el tabaquismo o el estilo de vida sedentario. De ahí la importancia de evaluar la RA en la obesidad y los distintos grados de obesidad en este tipo de pacientes.

No muchos estudios han valorado la RA en los pacientes obesos.

Zebekakis y colaboradores [114] evaluaron la relación entre la RA medida por VOP y el IMC en una población de 1.306 individuos de entre 10 a 86 años de edad. Hallaron una relación positiva entre el IMC y la VOP en mujeres de mediana edad y mujeres mayores; pero no en todos los rangos de edad en los hombres; de manera que concluyeron que en una amplia gama de edad, la RA aumentaba con el IMC; pero que hacía falta más investigación para ver como la RA se comportaba en distintas edades según el género.

Wildman [115] investigó la relación entre distintas medidas de obesidad y adiposidad (Peso, IMC, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera e índice cintura-cadera) y la RA medida por VOP en adultos jóvenes y afroamericanos. Todas estas medidas antropométricas se relacionaron de manera positiva con la RA. Además, los pacientes obesos presentaban mayor RA que los no obesos (diferencias significativas).

Mitchell [116] analizó la RA mediante VOP en la población Framingham; y observó que la RA aumentaba con la edad. Ajustando por la edad, un aumento de la RA se correlacionó con la hipertensión, un mayor peso corporal y la diabetes y dislipemia.

INTRODUCCIÓN

Faintuch [117] y *Nordstrand* [118] analizaron la RA en pacientes con obesidad mórbida. *Faintuch* y colaboradores estudiaron la RA mediante VOP en una población de 29 obesos mórbidos candidatos a cirugía bariátrica ($IMC > 40 \text{Kg/m}^2$ o $IMC > 35 \text{Kg/m}^2$ con comorbilidades). Tanto la VOP como la IMT resultaron menos alteradas de lo esperado. No hallaron una correlación entre IMC y VOP. *Nordstrand* y colaboradores examinaron la VOP en 133 pacientes obesos (79% mórbidos, $IMC \geq 40 \text{Kg/m}^2$ y el resto con IMC entre 35 y 40Kg/m^2). En las mujeres se halló una relación positiva entre IMC y RA; sin embargo en los hombres la relación fue negativa.

Estudios de intervención en pacientes obesos han demostrado una reducción de la RA asociada a la pérdida ponderal. *Goldberg* [119] valoró la pérdida de peso y los cambios en la RA en 37 pacientes obesos sometidos durante 24 semanas a un programa de intervención nutricional y ejercicio. El IMC de los pacientes disminuyó en casi 4 puntos y mejoraron los índices de elasticidad arterial. *Rider* [120] halló resultados similares en 28 pacientes obesos sometidos a intervención dietética durante un año para perder peso. La pérdida de un 50% de su exceso de peso provocó una mejoría significativa de su RA medida por VOP.

Así pues, la obesidad y el exceso de peso se asocian a peor RA, aunque se requieren más estudios para dilucidar si esto ocurre así también en la obesidad mórbida; y para discernir cuáles son los determinantes de la RA en población general y población de riesgo cardiovascular. Aunque la pérdida ponderal parece relacionarse con una mejoría de la RA se necesitan más datos

INTRODUCCIÓN

experimentales para conocer los mecanismos implicados en esta mejoría de la RA.

2.2.3 Grosor Íntima-Media carotídeo.

El proceso arteriosclerótico se desarrolla a lo largo de la vida de manera asintomática. Es por ello, que es de gran interés identificar a los pacientes asintomáticos de elevado riesgo cardiovascular. La presencia de placa de ateroma incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares; de manera que identificar a individuos con arteriosclerosis subclínica podría ayudar a controlar la morbi y mortalidad cardiovascular.

En este sentido, la visualización de las arterias para valorar la presencia de arteriosclerosis subclínica es un método cada vez más utilizado, puesto que es seguro y relativamente fácil de realizar. El estudio ecográfico mediante transductores de alta frecuencia de arterias de localización superficial como las carótidas es un método sencillo y cada vez más utilizado para el estudio de arteriosclerosis subclínica.

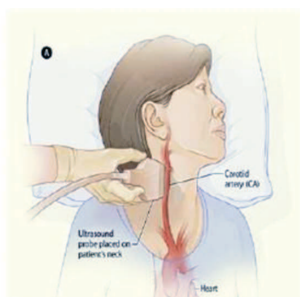


Figura 1. Toma de la medida del Grosor Íntima Media en la carótida.

INTRODUCCIÓN

2.2.3.1 Medición del grosor Íntima-Media carotídeo.

El primero en estudiar el grosor de las capas Íntima y Media carotídeas fue *Pignoli* [121]. Los autores demostraron que la medida del complejo íntima-media mediante ecógrafo era una medida válida y fiable, y que podía llevarse a cabo de manera precisa en estados avanzados de enfermedad cardiovascular, cuando otros métodos de screening todavía no pueden utilizarse.

A partir de estos estudios iniciales el grosor íntima-media (GIM) se ha utilizado como medida de la arterosclerosis subclínica, asumiendo que un mayor grosor de estas capas es debido a un aumento del depósito de grasa.

La determinación del GIM se obtiene realizando una ecografía doppler con una sonda vascular. Se localiza la línea que aparece en la interfase de la luz vascular y la íntima y la interfase entre la capa media y la adventicia. La distancia entre las dos líneas constituye el GIM.

Para facilitar la estandarización de la técnica, en la evaluación de la ecografía carotídea se valoran habitualmente todos los segmentos de ambas carótidas (carótida común, bulbo carotídeo y carótida interna. Véase Figura 2)

INTRODUCCIÓN

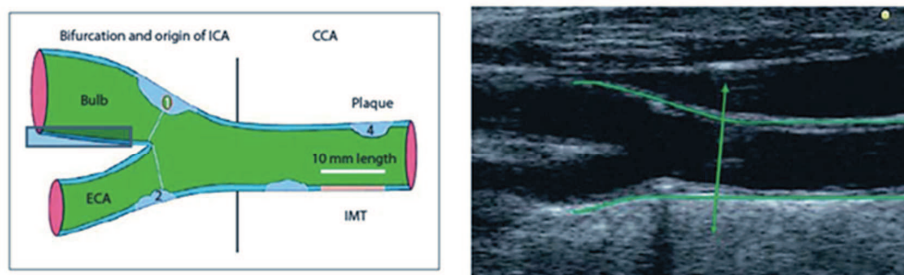


Figura 2. Representación gráfica y vista longitudinal de la carótida común y origen de la carótida interna para el estudio del GIM en la carótida [122].

La mayoría de estudios incluyen todos los segmentos visibles de la carótida común, bulbo carotídeo y carótida interna, obteniendo resultados de la media de todos los GIM medidos o la media de los GIM máximos. Otros estudios prestan atención tan sólo a la prevalencia, número o dimensión de las placas, como medidas de arteriosclerosis avanzada; aunque la definición de placa (magnitud del GIM para decir que se trata de una placa) es muy variable entre diferentes estudios (de 0.8 a 2mm). La digitalización y análisis de las imágenes a partir de un software ha facilitado la reproducibilidad de la técnica.

2.2.3.2 Grosor Íntima-Media carotídeo y enfermedad cardiovascular.

Varios estudios han demostrado la relación entre GIM carotídeo y los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

El estudio ARIC [123] fue uno de los primeros en determinar como el GIM se asociaba con el riesgo de enfermedad coronaria (EC) en individuos

INTRODUCCIÓN

asintomáticos. El estudio analizó en una cohorte de 7.289 mujeres y 5.552 hombres la incidencia de EC en 4-7 años de seguimiento. El riesgo de EC aumentaba en individuos con mayor GIM ($\geq 1\text{mm}$) y confirmó que los FRCV clásicos se relacionaban con el GIM. En el *Cardiovascular Health Study* (CHS) se evaluó también la relación entre el GIM y los FRCV en 5.201 hombres y mujeres de más de 65 años de edad [124]. FRCV como la hipertensión, el tabaco y la diabetes se relacionaron de manera positiva con las medidas del GIM carotídeo. La hipertensión, hipercolesterolemia y hábito tabáquico fueron relacionados con la presencia de placas en el estudio EVA (*Vascular Aging Study*), realizado en 1.010 individuos de entre 59 y 71 años [125].

Los estudios de *Prati* [126], con 1.348 sujetos de edades entre los 18 y 99 años, y los realizados en la ciudad de Suita [127], con 1.445 sujetos con edades entre los 50 y 79 años, confirmaron la asociación del GIM con los factores clásicos. El *Kuopio Ischemic Heart Disease* (KIHD) [128] asoció el GIM con la presencia de diabetes, además de los otros FRCV clásicos, y el estudio de *Crouse* relacionó el GIM con factores de riesgo de más reciente calificación como los triglicéridos y el cociente cintura-cadera [129].

El GIM también se ha postulado como marcador de riesgo independiente de eventos cardiovasculares.

En el *Cardiovascular Health Study* [124, 130], aparte de relacionarse el GIM con distintos factores de RCV, se valoró la asociación del GIM con la incidencia de nuevos infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares en 4.476 individuos sin enfermedad cardiovascular previa. La incidencia de eventos

INTRODUCCIÓN

cardiovasculares se correlacionó de manera positiva con el GIM. El riesgo relativo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular aumentaba con el GIM de manera significativa; y la asociación entre los eventos cardiovasculares y el GIM se mantuvo significativa después de ajustar por factores de riesgo tradicionales (véase Figura 3).

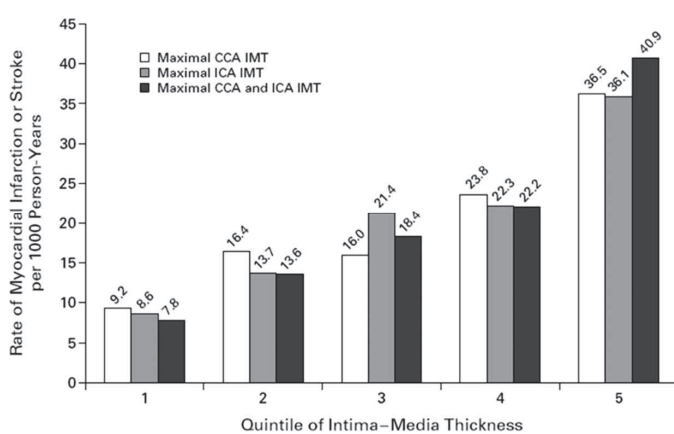


Figura 3. Ratio de infarto de miocardio o eventos cardiovasculares en el *Cardiovascular Health Study* [130].

INTRODUCCIÓN

Tal como se ha comentado anteriormente, el ARIC fue uno de los primeros en determinar como el GIM se asociaba con el riesgo de EC. Se estudiaron 7.865 mujeres y 6.349 hombres; y se halló que la tasa de riesgo de accidente cerebrovascular de los individuos con mayor GIM respecto a los de menor ($\geq 1\text{mm}$ versus $< 0.6\text{mm}$) fue de 8.5 para las mujeres y 3.6 para los hombres [123, 131].

En el estudio de Rotterdam, que incluyó 6.389 sujetos, el GIM y la presencia de placas en las carótidas demostraron ser buenos predictores de infarto de miocardio [132]. Los cocientes de riesgo de infarto de miocardio resultaron ser igual de altos para la presencia de placas carotídeas (1,83 [1,27-2,62], no placas versus severa arterosclerosis), y el GIM carotídeo elevado (1,95 [1.19 a 3.19]).

En el *Kuopio Ischemic Heart Disease* (KIHD) [128] se evaluó la relación entre el GIM máximo de la carótida común y el riesgo de IAM en 1.257 hombres. El riesgo de IAM aumentaba con la gravedad de la lesión arteriosclerótica. Considerando el GIM como una variable continua, por cada aumento de 0,1 mm, el riesgo de IAM aumentaba un 11%.

Otro gran estudio realizado en 1289 hombres japoneses de entre 60 a 74 años de edad sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular ni enfermedad coronaria valoró el GIM y la presencia de placas. Este estudio demostró que los sujetos en el cuartil superior del GIM (valores más elevados de la pared arterial) tenían hasta 4 veces (sin ajustar) y 3 veces (ajustado por los factores

INTRODUCCIÓN

de riesgo tradicionales) más riesgo de tener un AVC que los sujetos en los cuartiles inferiores del GIM.

En el estudio publicado por *Rosvall*, realizado en 5163 hombres y mujeres suecas de mediana edad sin infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular previo, el GIM en la carótida común, la placa carotídea y la estenosis carotídea fueron significativamente relacionados con futuros eventos de enfermedad coronaria [134].

En el *Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study*, investigaron el valor predictivo del GIM en la mortalidad cardiovascular en personas de edad avanzada [135]. Un aumento de 0,3 mm en el GIM izquierdo se asoció con un RR de 1,647 (1,075-2,524), y un aumento similar en el GIM derecho con un RR de 3,327 (1,429-7,746). Para la mortalidad cardiovascular, los valores de RR fueron 2,351 (1,029 a 5,372) y 2,890 (1,059 a 7,891), respectivamente. Así pues el GIM carotídeo evaluado por ecografía se asoció positivamente con un mayor riesgo de todas las causas de mortalidad cardiovascular.

Finalmente el *Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)*, con más de 5000 sujetos alemanes de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 19 y 90 años halló que el GIM en todos los segmentos de carótidas fue altamente predictivo de todos los puntos finales (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y mortalidad total) [136].

INTRODUCCIÓN

En general, las revisiones y meta análisis recientes concluyen que el GIM carotídeo es un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares [137].

2.2.3.3 Grosor Íntima-Media carotídeo y obesidad.

Diversas publicaciones han proporcionado datos sobre la relación entre GIM y peso corporal.

En el estudio de Rotterdam se observó que los individuos con valores del GIM que indicaban presencia de placas presentaban un mayor IMC [138]. Otro estudio que confirmó la correlación del GIM con el IMC aparte de los factores clásicos fue el *Tromso Heart Study* [139]. Se estudió el GIM carotídeo y los FRCV de un total de 6408 hombres y mujeres de 25 a 84 años residentes en Tromsø, Noruega. La edad, la presión arterial sistólica, el colesterol total, el colesterol HDL, el IMC y el tabaquismo fueron predictores independientes del GIM en ambos sexos.

Maher y colaboradores [140] hallaron una correlación positiva y significativa entre el GIM y el IMC y el perímetro de la cintura en 100 sujetos sanos no fumadores (71 mujeres y 29 hombres). En el modelo multivariado el IMC seguía correlacionado con el GIM de manera significativa. Siguiendo esta hipótesis, en una submuestra de 310 individuos del *Progetto ATENA study* [141] se observó un incremento gradual del GIM de la carótida común en las mujeres con sobrepeso u obesidad respecto a las mujeres delgadas. En los análisis multivariados el IMC y el índice cintura-cadera fueron predictores significativos del GIM, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular como la edad, tensión arterial, perfil lipídico o insulina en ayunas. Muchos otros estudios han destacado el poder predictor de la obesidad en el GIM [142, 143].

INTRODUCCIÓN

También se ha hallado una asociación significativa entre el GIM y el peso corporal e IMC en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad [144].

No existen estudios concluyentes sobre el papel de la obesidad mórbida sobre el GIM.

Los CEV han demostrado tener impacto sobre el GIM. Nuestro equipo evaluó el efecto de una intervención global intensiva sobre factores como la dieta y la actividad física en 150 pacientes con obesidad abdominal [103]. Se observó una menor progresión del GIM después de un año de seguimiento en comparación a una intervención convencional sobre estos factores.

Cooper y colaboradores [145] observaron como en pacientes con obesidad severa ($IMC \geq 35$) se reducía el GIM, aunque no de manera significativa, tras un programa de pérdida de peso intensivo de 6 meses. Aquellos individuos que perdieron más del 5% de su peso corporal experimentaron una reducción significativa del GIM. Además, el cambio en el GIM se correlacionaba de manera positiva con los cambios en el IMC.

Estudios realizados sobre el efecto que la cirugía bariátrica y la consecuente pérdida de peso tiene sobre marcadores estructurales de arteriosclerosis han demostrado también un efecto positivo sobre el GIM [146, 147].

Así pues, parece que existe una asociación independiente y gradual entre la obesidad medida por IMC y el GIM; aunque el efecto de la obesidad mórbida está todavía por delimitar.

3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.

JUSTIFICACIÓN

Justificación de la tesis

La prevalencia de obesidad está en aumento en todo el mundo [14]. Además, el grado de obesidad de los pacientes obesos también está cambiando; puesto que cada vez es mayor el número de pacientes que presentan obesidad mórbida. La obesidad confiere un aumento del riesgo de morbimortalidad. En general, los datos actuales muestran una relación positiva entre el peso corporal y la mortalidad total. La obesidad supone también un aumento del riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión, enfermedad coronaria y cerebrovascular; entre otros [1].

La DE se considera hoy día un marcador de arteriosclerosis precoz, puesto que varios estudios han demostrado que su presencia aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares [59-61]. Diversas publicaciones han estudiado el efecto que la obesidad y el grado de obesidad podrían tener sobre la FE. La mayoría de estos estudios han observado que los pacientes obesos presentan una peor FE respecto a los normopeso. Ningún estudio ha analizado la FE mediante PAT en obesos mórbidos y la ha comparado con distintos grados de obesidad.

Aunque la bibliografía actual sugiere también que la pérdida ponderal se asocia a mejoras en la FE, no todos los estudios de intervención han observado efectos positivos en este aspecto, por lo que hasta el momento no existe una evidencia consistente de los efectos de la pérdida de peso sobre la FE.

JUSTIFICACIÓN

La RA es hoy día reconocida como medida con valor predictivo de eventos cardiovasculares. La obesidad y el exceso de peso se asocian a peor RA, aunque mayor investigación se requiere para dilucidar si esto ocurre así también en la obesidad mórbida. Aunque la pérdida ponderal parece relacionarse con una mejoría de la RA mayor investigación es necesaria para conocer los mecanismos implicados en esta mejora de la RA.

Diversas publicaciones han proporcionado datos sobre la relación entre GIM y peso corporal, hallando una relación positiva entre ellos. No existen estudios concluyentes sobre el papel de la obesidad mórbida sobre el GIM. Los CEV han demostrado tener un impacto beneficioso sobre el GIM.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El exceso de peso está relacionado con distintos marcadores funcionales y estructurales de arteriosclerosis.

La DE se considera hoy día un marcador de arteriosclerosis precoz. Los pacientes con obesidad mórbida presentan una peor FE medida por PAT. La pérdida de peso corporal mediante un programa de VLCD mejora la hiperemia reactiva de pequeñas arterias.

La RA es hoy día reconocida como medida con valor predictivo de eventos cardiovasculares. Los pacientes con obesidad mórbida tienen una RA aumentada.

La obesidad, en concreto la obesidad mórbida, se relaciona con mayor GIM carotídeo.

Los determinantes de arteriosclerosis subclínica en obesidad mórbida difieren de los factores de riesgo clásicos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Objetivos

1. Estudiar marcadores de arteriosclerosis subclínica como el Grosor Íntima-media de la carótida (GIMc), FE y RA medidas por PAT en pacientes con obesidad y obesidad mórbida y determinar si existen diferencias en estos marcadores según el grado de obesidad.
2. Estudiar los determinantes del GIMc en pacientes con obesidad y obesidad mórbida.
3. Estudiar los determinantes de la FE y RA en pacientes obesos; y observar si existen diferencias en los determinantes de los pacientes con obesidad y obesidad mórbida.
4. Investigar los cambios antropométricos, bioquímicos y vasculares tras la pérdida de peso producida por un programa de VLCD en pacientes con obesidad severa.
5. Estudiar los determinantes de la mejora de la FE tras la pérdida de peso producida por un programa de VLCD.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los objetivos 1, 2 y 3 fueron abordados en el estudio 2, y los objetivos 4 y 5 en el estudio 1.

Estudio 1. La pérdida de peso corporal mediante un programa VLCD mejora la hiperemia reactiva de pequeñas arterias.

Estudio 2. Determinantes de arteriosclerosis subclínica en obesidad mórbida.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

5.1 Pacientes y diseño de los estudios.

Estudio 1. La pérdida de peso corporal mediante un programa VLCD mejora la hiperemia reactiva de pequeñas arterias.

Se trata de un estudio prospectivo de intervención.

Se reclutaron 34 hombres y mujeres candidatos a programa VLCD del Hospital Sant Joan de Reus. Todos los pacientes fueron visitados en consultas externas de la Unidad de Dietética y Nutrición del Hospital Sant Joan de Reus. Los criterios de inclusión fueron obesidad severa, definida como $IMC \geq 40 \text{Kg/m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{Kg/m}^2$ con comorbilidades como diabetes tipo 2, hipertensión o dislipemia asociadas y con fracaso al tratamiento dietético y/o farmacológica sobre la pérdida de peso. No se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular previa, enfermedad renal, hepática o pulmonar, enfermedades neurodegenerativas, antecedentes de neoplasias u otras enfermedades crónicas severas; o aquellos pacientes que fueran incapaces de seguir el programa VLCD o de permanecer hospitalizados durante el estudio.

Los pacientes ingresaban en el hospital durante 3 semanas. Eran sometidos a una evaluación física completa que incluía evaluación antropométrica (peso corporal, circunferencia de la cintura y tensión arterial) y estudio bioquímico y vascular, incluyendo PAT. Los pacientes se sometían a dieta altamente hipocalórica (800Kcal/día; Optifast, Nestlé HealthCare Nutrition, Iberia) durante 3 semanas. La dieta altamente hipocalórica era proporcionada en forma de solución líquida de 4 sustitutos de comida al día (200Kcal por comida). Durante las 3 semanas de ingreso los pacientes eran controlados

MATERIALES Y MÉTODOS

continuamente. Los fines de semana los sustitutos de comida eran proporcionados al paciente junto con instrucciones detalladas de para su uso en el domicilio. La composición en macronutrientes de la intervención dietética era la siguiente: 35% de proteínas (70g proteína/día), 45% de carbohidratos y 20% de grasas. La dieta contenía 15g de fibra/día y todos los micronutrientes recomendados por las RDA. Durante el ingreso los pacientes recibían educación dietética y se instauraba un plan de actividad física personalizado diario.

Para minimizar el posible impacto directo de la restricción dietética sobre la reactividad vascular, la valoración vascular final se realizaba 1 semana después del alta hospitalaria, cuando los pacientes se hallaban sometidos a una dieta hipocalórica de mantenimiento. En ese momento, los pacientes eran sometidos a nuevo estudio vascular y nueva valoración antropométrica y bioquímica.

El tratamiento farmacológico de los pacientes fue registrado antes de su participación en el programa VLCD; y los cambios en el tratamiento post VLCD fueron registrados.

Los datos de estos pacientes fueron comparados con datos de pacientes obesos y no obesos atendidos en las consultas de la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo y la Unidad de Dietética y Nutrición del Hospital Sant Joan de Reus. Se utilizaron grupos control con igual proporción de hombres y mujeres e igual edad para su comparación con pacientes obesos y no obesos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio 2. Determinantes de arteriosclerosis subclínica en obesidad mórbida.

Se trata de un estudio transversal diseñado para evaluar la arteriosclerosis subclínica y su correlación con el grado de obesidad.

194 pacientes de elevado riesgo cardiovascular, hombres y mujeres, fueron reclutados de la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo y la Unidad de Dietética y Nutrición del Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Todos los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad (OO, IMC entre 25-39,99 kg/m²) con comorbilidades asociadas (habitualmente diabetes, hipertensión o dislipemia) u obesidad mórbida (MO, BMI≥40kg/m²), con o sin comorbilidades asociadas.

Se definieron tres grupos para el estudio: pacientes con obesidad mórbida (MOP, BMI≥40 kg/m², n=110), pacientes con obesidad (OP, IMC 30-39,99kg/m²; n=51) y pacientes con sobrepeso (OwP, IMC 25-29,99kg/m²; n=33). Para disponer de un tamaño muestral suficiente, el estudio de los determinantes de arteriosclerosis subclínica se llevó a cabo definiendo dos grupos de estudio: pacientes obesos mórbidos (n=110) y pacientes con sobrepeso/obesidad (n=84).

Los criterios de exclusión fueron enfermedad crónica renal, hepática o pulmonar o cáncer. Se realizó un examen físico completo, incluyendo el peso corporal y el IMC, circunferencia de cintura y la presión arterial. El tratamiento farmacológico habitual se registró en todos los pacientes. Se obtuvieron datos clínicos y bioquímicos, incluyendo marcadores bioquímicos de DE. Se llevaron a cabo pruebas funcionales y estructurales vasculares en todos los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los voluntarios se sometían a una evaluación física completa que incluía evaluación antropométrica (peso corporal e IMC, circunferencia de la cintura y tensión arterial) y estudio bioquímico y vascular, que incluía GIM de la carótida, estudio de la FE y RA.

Ambos estudios se llevaron a cabo siguiendo las guías clínicas de buena práctica aprobadas en la declaración de Helsinki y todas las intervenciones y procedimientos que se realizaron fueron aprobados por el comité ético y de investigación clínica del Hospital. Todos los participantes firmaron consentimiento informado de participación.

5.2 Determinación del Grosor Íntima-Media carotídeo, función endotelial y rigidez arterial.

Determinación del Grosor Íntima-Media carotídeo.

La determinación del GIM carotídeo se realizó con el aparato de ultrasonidos Esaote My-Lab 60 equipado con una sonda de 8L5 de 5-12MHz. Se identificaron tres territorios de estudio en la arteria carótida derecha e izquierda: la arteria carótida común (1cm a nivel proximal de la bifurcación), el bulbo carotídeo (en la bifurcación) y la arteria carótida interna (1 cm distal a la bifurcación). Se obtuvieron y digitalizaron las imágenes de cada paciente y se calculó la media, definida como cIMT media, a partir de las determinaciones en los seis territorios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las determinaciones del GIM carotídeo se realizaron por el mismo investigador y se siguió el procedimiento metodológico de referencia [148]. Se definió el cIMT patológico utilizando los intervalos de referencia propuestos por *Engelen* [149].

Determinación de la función endotelial y rigidez arterial.

La FE se analizó mediante el Índice de Hiperemia Reactiva de pequeñas arterias (saRHI) mediante la tecnología PAT (EndoPAT-2000, Itamar Medical Ltd., Israel). Las mediciones se realizaron en un ambiente tranquilo, con una temperatura controlada (22-24 °C) después de 12 h de ayuno y sin fumar ni ejercicio extenuante durante las 24 h previas. Los sujetos se tumbaban en un ambiente relajado, tranquilo e iluminado de manera uniforme mientras el dispositivo registraba los cambios en las ondas del pulso en las arterias digitales.

Se colocaban los dos sensores mecánicos en forma de dedal en los dedos índices del paciente y el manguito de presión arterial en un brazo. Después de 5 minutos basales en que el aparato registraba los cambios de la onda de pulso mediante los dedales neumáticos, se inflaba el manguito de la presión 40mmHg por encima de la presión arterial sistólica del paciente para producir una isquemia sobre un brazo.

Después de una oclusión de 5 minutos se liberaba de nuevo la presión del manguito y se registraban los cambios en la onda de pulso y el flujo distal durante 5 minutos. Las medidas del flujo de los dos dedos, una del brazo de estudio y la otra del brazo control, se comparaban después de un período de

MATERIALES Y MÉTODOS

estabilización, y se toma una segunda comparación después de los 5 minutos de la isquemia inducida. Los resultados son procesados por un software específico que calcula la isquemia vasodilatadora observada en el brazo estudio (antes y después de la isquemia) en comparación con los datos registrados en el brazo control. El valor generado se llama saRHI.

La variabilidad de las mediciones del saRHI medido por PAT en nuestro laboratorio es similar a la variabilidad reportada por la empresa que comercializa Endopat 2000: fue del 17 %, con un coeficiente de correlación intraclase de 0,52 y una variación intrasujeto de 0,19% [73].

La RA, medida como Índice de Aumento (AIx), se determinó durante el mismo procedimiento y se procesó por el software específico para analizar las diferencias en la amplitud de la onda del pulso antes y después de la isquemia en comparación con el brazo de control. A continuación se calculó el IA ajustado a 75 latidos por minuto (AIx75).

5.3 Determinaciones bioquímicas.

Las muestras de sangre se recogieron el mismo día que se realizaron los estudios vasculares.

El colesterol total, colesterol LDL directo (cLDL), colesterol HDL, la apolipoproteína A1 (ApoA1), apolipoproteína B100 (ApoB), triglicéridos (TG), glucosa, GGT, GOT, GPT y proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) se midieron usando ensayos enzimáticos e inmunoturbidimétricos (Spinreact SA, España) adaptados a un autoanalizador Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics,

MATERIALES Y MÉTODOS

España). La insulina, LDL oxidada, molécula de adhesión celular vascular (VCAM) y los niveles de E-selectina se evaluaron utilizando kits ELISA comerciales (Mercodia, Suecia y R&D Systems, España). La resistencia a la insulina se calculó mediante el índice HOMA, que se calculó como la glucosa en ayunas (en mmol/L) multiplicado por la insulina en ayunas (en mUI/L) dividido por 22,5. Los niveles de FABP4 se determinaron con kits comerciales ELISA (Bio Vendor Medicina de Laboratorio INC, República Checa).

Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron después de un mínimo de 10h de ayunas.

5.4 Análisis estadístico.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa SPSS de la versión 17.0 a la 20.0. La significación estadística mínima para cada test se consideró a partir de $P < 0,05$.

Se utilizaron métodos estándar (Kolmogorov-Smirnov) para comprobar si las variables seguían una distribución normal.

Las diferencias entre grupos se analizaron con el test t-Student (paramétrico) o con el test U-Mann-Whitney (no paramétrico).

Las diferencias entre el seguimiento de las variables se analizaron con el test de datos apareados t-Student (paramétrico) o con el test de Wilcoxon (no paramétrico).

Para evaluar el grado de asociación entre dos variables se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson (paramétrico) y Spearman (no paramétrico) o el test de Kruskal Wallis (categórico).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se crearon modelos de regresión logística múltiple o regresión lineal para estimar la capacidad de grupos de variables para predecir las variables estudiadas.

6. RESULTADOS.

RESULTADOS

Resumen de los resultados

Publicados en:

Estudio 1:

Merino J, Megias-Rangil I, Ferré R, Plana N, Girona J, Rabasa A, Aragonés G, Cabré A, Bonada A, Heras M, Masana L. Body weight loss by very-low-calorie diet program improves small artery reactive hyperemia in severely obese patients. *Obes Surg.* 2013; 23: 17-23.

Estudio 2:

Megias-Rangil I, Merino J, Ferré R, Plana N, Heras M, Cabré A, Bonada A, Rabassa A, Masana L. Subclinical atherosclerosis determinants in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014.
doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.012.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Estudiar marcadores de arteriosclerosis subclínica como el Grosor Íntima-media de la carótida (GIMc), función endotelial y rigidez arterial medidas por PAT en pacientes con obesidad y obesidad mórbida y determinar si existen diferencias en estos marcadores según el grado de obesidad.

En el estudio 2 se estudiaron el GIMc, FE y RA con los métodos descritos anteriormente.

No se observaron diferencias significativas entre grupos en el GIMc (0.751 ± 0.22 en el grupo de pacientes con sobrepeso, 0.775 ± 0.15 en el grupo de pacientes obesos y 0.793 ± 0.25 en el grupo de obesos mórbidos). El porcentaje de pacientes con GIMc patológico fue similar en los grupos: 51.5% en el grupo de pacientes con sobrepeso, 64.7% en el grupo de pacientes obesos y 55.7% en el grupo de obesos mórbidos.

Tampoco se hallaron diferencias significativas en la FE medida por PAT, siendo el saRHI de los grupos 1.62 ± 0.27 en el grupo de pacientes con sobrepeso, 1.55 ± 0.387 en el grupo de pacientes obesos y 1.64 ± 0.438 en el grupo de obesos mórbidos.

El AIX75 mostró una clara tendencia a ser menor según la categoría de obesidad, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística: 11.00 ± 18.14 en el grupo de pacientes con sobrepeso, 9.90 ± 14.88 en el grupo de pacientes obesos y 5.87 ± 12.82 en el grupo de obesos mórbidos. Cuando el grupo de pacientes con sobrepeso y el de pacientes obesos no mórbidos se juntaron y compararon con el de los obesos mórbidos, los valores de AIX75

RESULTADOS

resultaron significativamente superiores en el grupo de obesos y/o sobrepeso (10.38 ± 16.157 vs. 5.87 ± 12.82 ; $p=0.045$).

En el estudio 1 los pacientes con obesidad severa ($IMC \geq 40$ kg/m² o $IMC \geq 35$ kg/m² con comorbilidades) candidatos a ser sometidos a un programa de VLCD presentaron un saRHI de 1.595 ± 0.263 ; los pacientes obesos (IMC de 30-35 kg/m²) de 1.747 ± 0.454 y los no obesos ($IMC < 30$ kg/m²) de 1.784 ± 0.638 ; $p < 0.05$ entre SOP y los otros grupos.

2. Estudiar los determinantes del GIMc en pacientes con obesidad y obesidad mórbida.

Las correlaciones bivariadas mostraron en los obesos mórbidos una asociación positiva del GIMc con la GGT ($r=0.228$, $p=0.034$), glucosa ($r=0.385$, $p<0.001$), insulina ($r=0.225$, $p=0.038$), HOMA ($r=0.324$, $p=0.002$), TG ($r=0.240$, $p=0.025$) y edad ($r=0.346$, $p=0.001$); mientras que en los pacientes con sobrepeso y obesidad se asoció de manera positiva con la TAS ($r=0.266$, $p=0.016$), el colesterol total ($r=0.334$, $p=0.002$), HDL ($r=0.223$, $p=0.046$), LDL ($r=0.254$, $p=0.022$) y no HDL ($r=0.293$, $p=0.008$), y con la edad ($r=0.243$, $p=0.029$).

En los obesos mórbidos, el modelo multivariante reveló como determinantes del GIMc a la glucosa ($\beta=0.356$, $p=0.001$) y la edad ($\beta=0.221$, $p=0.030$). En los no mórbidos resultaron ser la edad ($\beta=0.289$, $p=0.008$) y el colesterol total ($\beta=0.215$, $p=0.046$).

RESULTADOS

3. Estudiar los determinantes de FE y RA en pacientes obesos; y observar si existen diferencias en los determinantes de los pacientes con obesidad y obesidad mórbida.

No se observaron correlaciones significativas en el saRHI en las poblaciones estudiadas.

En los obesos mórbidos, el AIX75 se asoció de manera positiva con la edad ($r=0.364$, $p<0.001$), HDL colesterol ($r=0.321$, $p=0.001$), ApoA1 ($r=0.312$, $p=0.002$) y GIMc ($r=0.298$, $p=0.008$); y de manera negativa al peso ($r=-0.375$, $p<0.001$) y la cintura ($r=-0.254$, $p=0.014$). En los pacientes con sobrepeso y obesidad, el AIX75 se asoció de manera positiva con la edad ($r=0.417$, $p<0.001$), los niveles de FABP4 ($r=0.248$, $p=0.026$), el colesterol total ($r=0.258$, $p=0.021$) y el HDL ($r=0.243$, $p=0.029$); y de manera negativa con el peso ($r=-0.333$, $p=0.002$) y la cintura ($r=-0.236$, $p=0.042$).

RESULTADOS

4. Investigar los cambios antropométricos, bioquímicos y vasculares tras la pérdida de peso producida por un programa de VLCD en pacientes con obesidad severa.

Los principales determinantes clínicos y bioquímicos de riesgo cardiovascular disminuyeron después de la intervención. La pérdida de peso fue de -6.1 ± 3.3 kg ($p < 0.001$), representando una disminución media de 5.9%. La circunferencia de la cintura disminuyó 5.2 ± 4.1 cm ($p < 0.001$). Los niveles de glucosa descendieron un 7.7% ($p = 0.026$), la tensión arterial sistólica un 4.5% ($p = 0.049$), y el LDLc un 12.7% ($p < 0.001$). El riesgo cardiovascular global medido por Framingham disminuyó de manera significativa (-1 ± 2 , $p = 0.033$). El índice HOMA y la PCR disminuyeron en un 19 y 16% respectivamente. El saRHI aumentó 0.139 ± 0.03 ($p = 0.015$).

5. Estudiar los determinantes de la mejora de la función endotelial tras la pérdida de peso producida por un programa de VLCD.

En el análisis univariante el saRHI se halló inversamente asociado a la pérdida de peso ($r = -0.385$, $p = 0.033$). Se analizaron los predictores de la función endotelial mediante test de regresión lineal multivariante, usando el saRHI como variable dependiente. Después de ajustar por las interacciones, el mejor modelo predictor incluía la pérdida de peso ($\beta = -0.049$, $p = 0.021$) y la disminución en la tensión arterial ($\beta = -0.008$, $p = 0.06$).

Body Weight Loss by Very-Low-Calorie Diet Program Improves Small Artery Reactive Hyperemia in Severely Obese Patients

J. Merino · I. Megias-Rangil · R. Ferré · N. Plana ·
J. Girona · A. Rabasa · G. Aragonés · A. Cabré ·
A. Bonada · M. Heras · L. Masana

© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract

Background Endothelial dysfunction is a major underlying mechanism for the elevated cardiovascular risk associated with increased body weight. We aimed to assess the impact of weight loss induced by an intensive very-low-calorie diet (VLCD) on arterial wall function in severely obese patients (SOP).

Methods Thirty-four SOP were admitted to the metabolic ward of the hospital for a 3-week period. A VLCD characterized by a liquid diet providing 800 kcal/day was administered. The small artery reactivity to postischemic hyperemia index (saRHI), a surrogate marker of endothelial function, was assessed before and 1 week after hospital discharge. Anthropometry and biochemical parameters were also measured. Obese and non-obese age- and gender-matched groups were recruited for baseline comparisons.

Results SOP had significantly lower saRHI compared with obese and non-obese individuals. SaRHI significantly increased after the intervention in SOP (1.595 ± 0.236 vs.

1.737 ± 0.417 , $p=0.015$). A significant improvement in glucose ($p=0.026$), systolic blood pressure ($p=0.049$), LDLc ($p<0.001$), and inflammatory parameters was observed. Body weight loss was associated with a higher saRHI ($r=-0.385$, $p=0.033$), and it was the main determinant of saRHI variation independently of confounders ($\beta -0.049$, IC 95 % $-0.091-0.008$, $p=0.021$).

Conclusions Weight loss induced by a VLCD in SOP improved small artery reactivity, and it was associated with the amelioration of metabolic and inflammation markers. Endothelial dysfunction may be softened by body weight loss interventions and useful in the management of cardiovascular risk factors in SOP.

Keywords Very-low-calorie diet · Small artery reactive hyperemia · Severe obesity · Body weight loss · Endothelial function

Introduction

Obesity is an increasing public health concern because of consumption of high calorie diets and reduction in daily energy expenditure [1, 2]. There is an increase of both the prevalence and severity of obesity. Data from The Spanish Society for the Study of Obesity have shown that the prevalence of morbid obesity in Spain in 2007 was 0.3 % for men and 0.9 % for women [3]. This represents a serious public health concern because severe obesity is associated with a high burden of obesity-related morbidities, which include cardiovascular diseases and an increased overall mortality. A strong body of evidence has shown that human obesity is characterized by profound alterations in the

J. Merino (✉) · R. Ferré · N. Plana · J. Girona · G. Aragonés ·
A. Cabré · M. Heras · L. Masana
Vascular Medicine and Metabolism Unit, Lipids
and Atherosclerosis Research Unit, Sant Joan University Hospital,
Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV),
Faculty of Medicine, Universitat Rovira i Virgili—Spanish
Biomedical Research Network in Diabetes and Associated
Metabolic Disorders (CIBERDEM),
Barcelona, Spain
e-mail: jordi.merino@urv.cat

I. Megias-Rangil · A. Rabasa · A. Bonada
Dietetics and Nutrition Unit,
Sant Joan University Hospital—Reus,
Reus, Spain

structure and function of large- and medium-sized arteries [4]. Interestingly, weight loss induced by diet, weight-lowering drugs, or surgery has been associated with endothelial function improvement as assessed by flow-mediated dilatation (FMD) in general obese and severely obese populations [5–8]. Although the FMD technique is a popular approach to measuring medium-sized artery wall function, its clinical use has not been generalized, which is mainly due to technical requirements [9]. The measurement of small artery reactive hyperemia index (saRHI), by peripheral artery tonometry (PAT), represents a novel clinical method to assess endothelial function. Although both FMD and saRHI are considered as surrogate markers of endothelial function, recent data suggest that they measure different aspects of arterial function, with PAT technique being more representative of small artery function [10]. Small arteries not only generate peripheral resistance and are of increasing interest in the coronary circulation but also are of particular significance in chronic renal disease and cerebrovascular disease of the white matter [11].

SaRHI has been associated with the presence of major cardiovascular risk factors [9]. We have described the impact of smoking, high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), and waist circumference on saRHI [12]. In addition, we demonstrated that high adherence to healthy lifestyle advice is related to saRHI improvement after 1-year follow-up [13].

In severely obese patients (SOP) with comorbidities, bariatric surgery induces massive body weight loss, which is paralleled by a decrease in cardiovascular risk and endothelial function improvement as assessed by FMD. Apart from the impressive impact on type-2 diabetes (T2D) [14], other alterations like hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, and metabolic syndromes are also ameliorated [15]. Very-low-calorie diets (VLCD) (800 kcal/day) have been used in SOP to provide a fast decrease in body weight when usual hypocaloric diets or drugs have failed. The beneficial effects of weight reduction by VLCD on different cardiovascular risk factors have been reported. The improvement of endothelial function as assessed by FMD of brachial arteries has also been documented [16, 17], although there is lacking information about the small artery function in SOP after a VLCD. In this study, we examined saRHI changes in SOP after losing weight during a 3-week VLCD intervention period while admitted to the hospital's metabolic ward.

Materials and Methods

Study Design, Patients, Clinical Assessment, and Intervention

This was a prospective and interventional study. Thirty-four severely obese subjects were recruited from the very-low-

calorie diet program of the Dietetics and Nutrition Unit. The inclusion criterion was severe obesity, which was defined as a body mass index higher than 40 kg/m² or higher than 35 kg/m² with associated and uncontrolled comorbidities, such as T2D, hypertension, or dyslipidemia, with previously dietary and pharmacological treatment failure. Patients with either previous cardiovascular disease, chronic renal, hepatic, pulmonary and/or neurodegenerative problems, neoplasm antecedents, or other severe chronic diseases or who were unable to follow the diet or to remain hospitalized during the study were not included. Patients were admitted to the metabolic ward of the hospital for 3 weeks. After admission, a complete physical examination including anthropometry assessment (body weight, waist circumference, and blood pressure) and biochemical and vascular studies, including saRHI, was performed. Patients were put on a VLCD of 800 kcal/day for 3 weeks. During the admission period, all patients received food and nutritional education and a daily physical activity plan was implemented. To minimize a possible direct impact of very restrictive diet on vascular reactivity, final vascular assessment was performed 1 week after hospital discharge while patients were on a usual low-calorie maintenance diet. The patients were recalled for a new clinical and biochemical assessment and the saRHI study was repeated. The patients' usual pharmacological treatment was maintained. Age- and gender-matched obese and non-obese control groups were recruited for baseline comparisons. The study was approved by the hospital's ethics and clinical investigation committee. All subjects provided written informed consent.

Very-Low-Calorie Diet Program Characteristics

The VLCD (Optifast, Nestlé HealthCare Nutrition, Iberia) was administrated as a liquid solution for four meal replacements (200 kcal per meal), providing a total of 800 kcal/day. During the 3-week intervention period, the patients remained admitted in the metabolic unit under continuous medical and nurse surveillance. During weekends, the liquid solution diet was delivered to each patient with particular instructions to follow for treatment at their homes. The macronutrient profiles of the dietary intervention were 35 % of energy as protein (70 g protein/day), 45 % as carbohydrates, and 20 % as fat. The diet contains also almost 15 g of fiber per day and all of the micronutrients suggested by the required dietary allowances. After discharge from the hospital, patients were put on a hypocaloric Mediterranean-type diet (1,300–1,500 kcal).

Small Arteries Reactive Hyperemia Index and Arterial Stiffness Measurement

SaRHI was measured using peripheral artery tonometry (PAT) technology (EndoPAT- 2000, Itamar Medical Ltd.,

Israel). Determinations were performed in a quiet room with controlled temperature (22–24 °C) after the patients had fasted for 12 h and refrained from smoking or strenuous exercise for 24 h. The patients lay in a relaxed, quiet, and evenly illuminated environment and the device measured changes in pulse waves in the digital arteries. Blood flow measurements from two fingertips, one from each hand (test and control), were compared after a stabilization period, and a second comparison pair of measurements was taken before and after 5 min of brachial ischemia in one arm (the test arm). The results were processed by specific software to calculate the post-ischemia reflex vasodilatation observed when measurements from the test arm (before and after ischemia) were compared to those from the control arm. The value obtained was termed saRHI. The variability of this technique in our laboratory was 17 %, the intraclass correlation coefficient was 0.52, and the within-subject variation was 0.19. The sample size considering 80 % power to detect a difference between means of 0.08 with a level of significance (alpha) of 0.05 (two-tailed) was calculated regarding these conditions. The sample size required was 32 participants in each study group.

Arterial stiffness, measured as AIx, was also determined during the same exploration and processed by specific software to analyze the differences in pulse wave amplitude before and after ischemia in comparison to the control arm. We then calculated the AIx adjusted to 75 beats per minute (AIx@75).

Biochemical Determinations

Standard biochemical parameters were determined via the usual methods. Glucose, total cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B100, apolipoprotein A1, direct low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), HDLc, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and non-essential fatty acids (NEFA) were measured using enzymatic and immunoturbidimetric assays (Spinreact, SA, Spain, and Wako Chemicals GmbH, Germany) adapted to a Cobas Mira Plus autoanalyzer (Roche Diagnostics, Spain). sE-Selectin, vascular cell adhesion molecule 1, glycerol, and insulin were assessed using commercial ELISA kits (R&D Systems, Spain; Mercodia, Sweden; Zen-Bio, USA). Insulin resistance was estimated by the homeostasis model assessment (HOMA) index, which was calculated as fasting glucose (in mmol/L) multiplied by fasting insulin (in mIU/L) divided by 22.5 [18].

Statistical Analyses

Anthropometric, biochemical, and vascular data are presented as the mean \pm SD or as the median and interquartile range for continuous variables and as frequencies for categorical ones. Differences between baseline study groups

were assessed using an ANOVA or Kruskal–Wallis test for continuous variables or chi-square test for categorical ones. Differences between baseline and after-intervention data were assessed using Student's *t*-test or Wilcoxon test. Pearson's correlation was used to determinate the association between body weight loss and endothelial function improvement. Differences in saRHI improvement according to body weight loss were assessed using Wilcoxon's test. A multivariate stepwise linear regression model was performed to assess the modulators of saRHI. The dependent variable was saRHI, and the independent variables were body weight loss, decreases in systolic blood pressure, glucose improvement, LDLc improvement, hs-CRP improvement, and age. Statistical tests and corresponding *p*-values were two-sided, and SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses.

Results

Baseline demographic, anthropometry, biochemical, and vascular characteristics of SOP compared with those of the control group are shown in Table 1. No significant differences were observed in major cardiovascular risk factors. As expected, body weight and waist circumference were higher in SOP compared with other study groups.

Anthropometry, Biochemical, and Vascular Changes After Body Weight Loss by VCLD Intervention

Figure 1 shows baseline differences in saRHI according to each study group and the differences between before and post-intervention in SOP (1.595 ± 0.263 to 1.737 ± 0.417 , $p = 0.015$). The main biochemical and clinical determinants of cardiovascular risk factors were significantly decreased after the intervention. Body weight loss after the intervention was -6.1 ± 3.3 kg ($p < 0.001$), representing a mean reduction of 5.9 % of baseline. Waist circumference decreased by 5.2 ± 4.1 cm ($p < 0.001$). Glucose levels decreased in 7.7 % ($p = 0.026$), systolic blood pressure in 4.5 % ($p = 0.049$), and LDLc in 12.7 % ($p < 0.001$). Consequently, the global cardiovascular risk assessed by the Framingham risk score decreased significantly (-1 ± 2 , $p = 0.033$). Interestingly, the main reductions were observed in insulinemia, glycerol, and NEFA with a decrease of 28, 25, and 20 %, respectively. Moreover, HOMA index and hs-CRP were also decreased by 19 and 16 %. We also observed a significant decrease in sE-selectin concentrations (44.1 ± 14.5 vs. 36.4 ± 12.2 ng/ml, $p < 0.001$), representing 17.5 % of change (Table 2). There were no statistical differences in saRHI improvement or metabolic and inflammation markers when diabetic and non-diabetic patients were compared. We analyzed the impaired fasting glucose individuals ($n = 6$) and we did not

Table 1 Baseline characteristics of study participants according to each study group

	SOP (n=34)	OB (n=34)	NOB (n=34)
Age, years	52±13	55±7	59±5
Gender, % women	68.6	71.5	67.6
T2DM, %	42.9	40.7	35.3
Dyslipidemia, %	45.7	52.9	47.1
Hypertension, %	74.3	86.1	76.5
Smoking, %	14.3	14.3	11.8
Body weight (kg)	120±26.3	80.8±17.3 ^a	71.2±7.4 ^b
BMI (kgm ⁻²)	45.6±7.1	31.1±5.6 ^a	27.1±2.1 ^b
Waist circumference, cm	131±16	101±11 ^a	92±7 ^b
Systolic BP (mmHg)	135±17	139±21	135±18
LDL cholesterol (mmolL ⁻¹)	3.16±0.96	3.46±0.97	3.48±0.84
HDL cholesterol (mmolL ⁻¹)	1.43±0.28	1.49±0.35	1.5±0.46
Triglycerides (mmolL ⁻¹) ^{c, d}	1.54±0.74	3.51±4.43 ^a	3.27±4.87 ^b
Apolipoprotein B100 (mg dL ⁻¹)	1.04±0.23	1.21±0.21	1.05±0.33
Glucose (mmolL ⁻¹)	6.42±1.74	7.43±3.49	7.35±3.45

Compared with an ANOVA test or Kruskal–Wallis test for continuous variables or chi-square test for categorical ones. Values are given as the mean ± SE, median ± interquartile range, or percentage of patients

SOP severely obese patients, OB obese patients, NOB non-obese patients

^aP-value < 0.05 between SOP and obese group (OB)

^bP-value < 0.05 between SOP and non-obese group (NOB)

^cKruskal–Wallis test

^dMedian ± interquartile range

observe significant differences in saRHI changes between impaired fasting glucose individuals and those with normal glucose metabolism (0.117±0.05 vs 0.135±0.03, *p*=0.872).

Determinants of saRHI

In univariate test analysis, the saRHI were inversely associated with body weight loss (*r*=−0.385, *p*=0.033). Moreover, changes in saRHI were correlated with changes in sE-selectin (*r*=0.271, *p*=0.043). Multivariate stepwise linear regression analyses were performed to assess the main

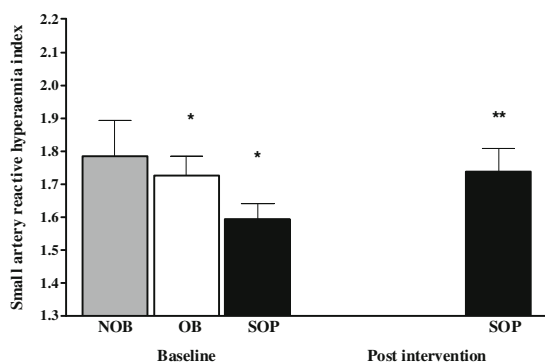


Fig. 1 Differences in saRHI according to baseline study groups and post-intervention in SOP. Baseline differences in small artery reactive hyperemia index (saRHI) according to each study group. Severely obese patients (SOP)=1.595±0.263; obese group (OB) (*n*=34) 1.747±0.454, *p*<0.05; non-obese group (NOB) (*n*=34) 1.784±0.638, *p*<0.05. Post-intervention differences in SOP; 1.595±0.263 to 1.737±0.417, *p*=0.015. **P*-value < 0.05 between saRHI in SOP compared with other study groups. ***P*-value < 0.05 between saRHI in SOP before and post-intervention. Data obtained with Kruskal–Wallis test and Wilcoxon test. Values are expressed as the median ± interquartile range

Table 2 Anthropometry, biochemical, and vascular changes after follow-up in SOP

	SOP (n=34)	<i>P</i> value ^a
Body weight (kg)	−6.1±3.3	<0.001
BMI (kgm ⁻²)	−2.68±1.09	<0.001
Waist circumference, cm	−5.2±4.1	<0.001
Systolic BP (mmHg)	−6±2	0.049
LDL cholesterol (mmolL ⁻¹)	−0.44±0.57	<0.001
HDL cholesterol (mmolL ⁻¹)	−0.14±0.18	<0.001
Triglycerides (mmolL ⁻¹) ^{b, c}	−0.18±0.46	0.024
Apolipoprotein B100 (mg dL ⁻¹)	−0.13±0.16	<0.001
Glucose (mmolL ⁻¹)	−0.47±1.04	0.026
Insulin (mIU/L)	−5.3±5.5	0.009
HOMA-index	−1.3±2.2	0.012
NEFA (umol/L)	−158±234	0.001
Glycerol (umol/L)	−23.3±−43.3	0.004
Framingham risk score (%)	−1±2	0.033
Hs CRP (mg/L)	−1.07±2.54	0.009
E-Selectin (ng/mL)	−8.84±7.41	<0.001
VCAM (mg/mL) ^{b, c}	32±119	NS
saRHI	0.139±0.03	0.015
AIx@75 ^{b, c}	1.23±0.55	NS

Values are given as the mean ± SE and/or median ± interquartile range
HOMA-index homeostasis model assessment index, *NEFA* non-essential fatty acids, *Hs-CRP* high-sensitivity C-reactive protein, *VCAM-1* vascular cell adhesion molecule 1, *saRHI* small artery reactive hyperemia index, *AIx@75* augmentation index adjusted to 75 bpm

^a Baseline compared with after the intervention with a paired *t*-test or Wilcoxon test for continuous variables

^b Wilcoxon test

^c Median ± interquartile range

predictors of endothelial function using saRHI as a dependent variable. The independent variables included body weight loss, decreases in waist circumference, decreases in systolic blood pressure, glucose and LDLc improvement, hs-CRP improvement, and age. After adjusting for interactions, the best predictor model included body weight loss and decreases in systolic blood pressure. When this model was forced, body weight loss ($\beta -0.049$, IC 95 % $-0.091-0.008$, $p=0.021$) remained an independent predictor of saRHI. A trend of significance was observed in systolic blood pressure decrease ($\beta -0.008$, IC 95 % $-0.016-0.000$, $p=0.06$) (Fig. 2).

Discussion

This study aimed to assess the small artery reactivity by PAT in a group of SOP following a VLCD program. Our main observation was that, after the intervention period, the saRHI was significantly improved, and this reduction was inversely associated with weight loss. In fact, weight loss was the main determinant of the final saRHI according to a multivariate test. Although the impact of weight loss on endothelial function has been already documented [6, 8, 19], our results show the acute benefits of body weight loss by a liquid VLCD on small artery reactivity in SOP. This aspect is interesting because previously available data regarding endothelial function improvement after weight loss in SOP are focused on the effect of bariatric surgery [7, 20] or pharmacological interventions [8]. The impact of body weight loss by a VLCD on endothelial function has only been evaluated in overweight or obese patients with or without cardiovascular risk factors [21, 22], and these studies were performed using the brachial FMD method. We confirm these data and extend them to SOP using the PAT method.

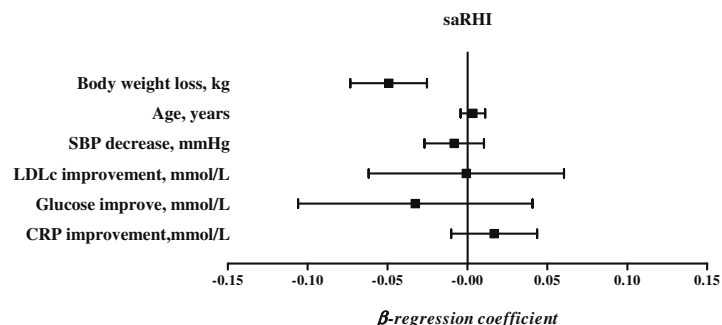
Our data support the outcome that peripheral vascular reactivity is immediately modified after reducing body weight. By measuring the saRHI at 1 week after hospital discharge, we minimized the impact of a very restrictive intake on vascular tone.

It is difficult to define the mechanisms associated with the change in peripheral arterial reactivity observed, although it has been demonstrated that nitric oxide is the main determinant of saRHI. Previous work from our group has shown that different metabolites, including HDLc and apolipoprotein A1, are directly associated to saRHI [12]. In the present study, changes in saRHI cannot be attributed to these lipid changes because HDLc and apolipoprotein A1 were significantly reduced, reinforcing the strong impact of weight loss on vascular reactivity. In addition, we previously observed that the concentrations of sE-selectin, which is a plasma endothelial function biomarker, are inversely associated with saRHI [23]. In this study, sE-selectin decreased significantly after body weight loss by a VLCD, thereby reinforcing this association.

Changes in glucose, lipid metabolism, and inflammation parameters, secondary to body weight loss, were so generalized that it is difficult to attribute the observed effects on saRHI to a single modification. It is well known that NO bioavailability is dependent on insulin resistance and inflammatory status [24]. Accordingly, in our group of patients, a clear improvement of insulin sensitivity parameters was observed, including glycemia, insulinemia, HOMA index, and NEFA concentrations, which are considered to have a direct deleterious effect on artery wall biology. The subclinical inflammatory state of obesity has also been considered as a causal mechanism of endothelial dysfunction in this setting [25]. In this respect, the improvement in hsCRP levels after intervention has to be taken into account to explain the impact on vascular function.

Another factor associated with body weight loss was a decrease in systolic blood pressure and thus with saRHI improvement. This association was unexpected because several reports, including ours, suggest a paradoxical direct association between blood pressure and saRHI [13, 26]. Other studies have already demonstrated that low-energy diets diminish blood pressure, which is probably mediated by both insulin and norepinephrine decreases along with a reduction in the sympathetic neural system tone [27, 28]. According to these data, the Landsberg's hypothesis supports that insulin

Fig. 2 Determinants of saRHI improvement in SOP. Multivariate stepwise linear regression test. Dependent variable: saRHI; independent variables: body weight loss, decreases in systolic blood pressure, glucose improvement, LDLc improvement, CRP improvement, and age. Durbin-Watson=2.345, $R^2=0.499$



resistance in obese subjects is a component of a complex physiologic response aimed at limiting weight gain via sympathetic stimulation which, in turn, increases systolic blood pressure and energy expenditure [29]. Interestingly, the sympathetic system seems to be one of the main determinants of small artery reactivity. Moreover, nitric oxide plays a physiological role in adipose tissue vascular bed and it is increased by body weight loss [30]. This effect could explain the better insulin sensitivity that is also observed in our study.

Our study has several limitations, and one of them is sample size. The sample size was calculated according to the saRHI determination variability. However, the type of patients included and the nature of the intervention, requiring 3 weeks of hospital admission, curtailed the recruitment numbers. Nevertheless, the prospective nature of our study and the robustness of these results lower the potential effect of this limitation. The aim of our study was to observe differences in saRHI after an acute weight loss induced by VLCD. In our unit, this type of intervention is exclusively addressed to severely obese patients who require a fast reduction on weight because of uncontrolled comorbidities such as T2D, hypertension, or dyslipidemia with previously dietary and pharmacological treatment failure. For these reasons, in the present study, there are no longitudinal long-term data available. Our patients lost about 6 % of body weight, thereby remaining severely obese. Thus, we could not analyze the impact of normalizing weight on saRHI. However, we confirmed that these relatively small changes in weight were associated with clear metabolic and vascular benefits, which encourages the pursuit of any level of weight loss among obese/overweight patients. We praised the reactivity of distal arteries as a surrogate marker of endothelial function. This measure is only homologated in USA, although PAT technique has been increasingly used, and there is an increasing amount of evidence supporting its clinical application. On the other hand, the assessment of small artery reactivity has an important value in itself.

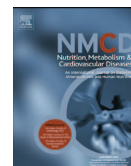
In conclusion, body weight loss with a very-low-calorie diet program in a group of severely obese patients improves small artery reactivity, thereby suggesting an improvement in endothelial function. The determinants of this result are probably an aggregate of metabolic, inflammation, and vascular effects associated with weight loss. saRHI improvement after body weight loss by VLCD program may be of benefit on cardiovascular risk in SOP. Large and prospective studies are warranted to study the longitudinal effects of weight loss on saRHI in morbidity and mortality.

Conflict of Interest There was no funding or external support for this study. All contributing authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Koplan JP, Dietz WH. Caloric imbalance and public health policy. *JAMA*. 1999;282:1579–81.
2. Pi-Sunyer X, Kris-Etherton PM. Improving health outcomes: future directions in the field. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:S14–6.
3. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, et al. SEEDO 2007 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184–96.
4. Grassi G, Seravalle G, Scopelliti F, et al. Structural and functional alterations of subcutaneous small resistance arteries in severe human obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:92–8.
5. Brook RD. Obesity, weight loss, and vascular function. *Endocrine*. 2006;29:21–5.
6. Mavri A, Poredos P, Suran D, et al. Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. *Hear Vessel*. 2011;26:31–8.
7. Nerla R, Tarzia P, Sestito A, et al. Effect of bariatric surgery on peripheral flow-mediated dilation and coronary microvascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;8:626–34.
8. Shechter M, Beigel R, Freimark D, et al. Short-term sibutramine therapy is associated with weight loss and improved endothelial function in obese patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97:1650–3.
9. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:2467–74.
10. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;57:390–6.
11. Boari GE, Rizzoni D, De Ciuceis C, et al. Structural alterations in subcutaneous small resistance arteries predict changes in the renal function of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2010;28:1951–8.
12. Ferre R, Aragones G, Plana N, et al. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels strongly influence the reactivity of small peripheral arteries. *Atherosclerosis*. 2011;216:115–9.
13. Ferre R, Plana N, Merino J, et al. Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;2:95–102.
14. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–93.
15. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, et al. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev*. 2011;12:515–24.
16. Baker S, Jerums G, Proietto J. Effects and clinical potential of very-low-calorie diets (VLCDs) in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:235–42.
17. Keogh JB, Brinkworth GD, Noakes M, et al. Effects of weight loss from a very-low-carbohydrate diet on endothelial function and markers of cardiovascular disease risk in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:567–76.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
19. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, et al. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension*. 2008;52:72–9.
20. Habib P, Scrocco JD, Terek M, et al. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:1251–5.
21. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, et al. Weight reduction with very-low-calorie diet and endothelial function in overweight

- adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:124–8.
22. Rudofsky G, Roeder E, Merle T, et al. Weight loss improves endothelial function independently of ADMA reduction in severe obesity. *Horm Metab Res.* 2011;43:343–8.
 23. Aragonès G, Ferré R, Girona J, et al. Small artery dilation and endothelial markers in cardiovascular risk patients. *Eur J Clin Invest.* 2012;1:34–41.
 24. Tanigaki K, Mineo C, Yuhanna IS, et al. C-reactive protein inhibits insulin activation of endothelial nitric oxide synthase via the immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif of FcγRIIb and SHIP-1. *Circ Res.* 2009;104:1275–82.
 25. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1225–30.
 26. Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19:6–11.
 27. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension.* 1992;19:167–77.
 28. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998;97:2037–42.
 29. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens.* 2001;19:523–8.
 30. Handa P, Tateya S, Rizzo NO, et al. Reduced vascular nitric oxide-cGMP signaling contributes to adipose tissue inflammation during high-fat feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2827–35.



Subclinical atherosclerosis determinants in morbid obesity



I. Megias-Rangil ^{a,*}, J. Merino ^b, R. Ferré ^b, N. Plana ^b, M. Heras ^b, A. Cabré ^b, A. Bonada ^b,
A. Rabassa ^b, L. Masana ^b

^a Dietetics and Nutrition Unit, Sant Joan University Hospital, Avinguda Josep Laporte Num 1, 43204 Reus, Spain

^b Vascular Medicine and Metabolism Unit, Lipids and Atherosclerosis Research Unit, Sant Joan University Hospital, Rovira i Virgili University, IISPV, CIBERDEM, Reus, Spain

Received 9 January 2014; received in revised form 31 March 2014; accepted 20 April 2014
Available online 6 May 2014

KEYWORDS

Morbid obesity;
Intima-media
thickness;
Endothelial function;
EndoPAT

Abstract *Background and aims:* Obesity is associated with increased cardiovascular risk. However, the impact of morbid obesity on vascular structure and function is not well understood. This study was designed to appraise subclinical atherosclerosis markers, including carotid intima media thickness (cIMT), endothelial function, and arterial wall stiffness, and their determinants, in morbidly obese patients.

Methods and results: In this cross-sectional study 194 overweight and obese patients were distributed in morbid-obese patients (MOP, $n = 110$), obese (OP, $n = 84$) and overweight patients (OwP, $n = 33$) groups. Demography, anthropometry, clinical and standard biochemical data were recorded. cIMT, endothelial function, defined as the small artery reactivity index (saRHI), and artery wall rigidity, studied by the augmentation index, were determined.

More than 50% of the MOP, OP and OwP had a cIMT above the 75th percentile per age and gender. No differences in cIMT or saRHI were observed, although overweight and obese patients (OOP) had higher arterial rigidity compared with the morbid-obese patients. In a multivariate regression test, while cholesterol was the main determinant of cIMT in overweight and obese patients, glucose metabolism was the determinant in MOP.

Conclusion: More than half of the population have a cIMT above general population ranges. OwP, OP and MOP have similar cIMT and saRHI. However, OOP have greater arterial wall rigidity. Dysglycemia is the main factor associated with subclinical atherosclerosis in MOP.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

The prevalence of obesity, specifically morbid obesity, is increasing in developed countries. Obesity is considered a cardiovascular risk factor, but the association between different degrees of obesity and cardiovascular disease and mortality is under discussion [1]. Focusing on morbid obesity, only a few studies have evaluated cardiovascular morbidity and mortality risk, suggesting an increase in this population [2,3]. Subclinical atherosclerosis markers, including structural and functional arterial wall changes,

are accepted surrogate markers of early atherosclerosis. Increased carotid intima-media thickness (cIMT) has been proposed as a signal of subclinical atherosclerosis [4]. cIMT is related to atherosclerotic status in patients with several cardiovascular risk factors, such as diabetes [5], hypertension [6] or dyslipidemia [7,8]. Overweight and obesity have also been related to higher cIMT [9,10].

Endothelial dysfunction (ED) has been related to an increase in the risk of cardiovascular events [11–13]. ED can be assessed by plasma biomarkers such as intercellular adhesion molecule (ICAM), vascular cell adhesion molecule (VCAM) or E-selectin or by functional tests such as flow-mediated dilatation or peripheral artery tonometry (PAT). Both measure the endothelium dependent vasodilation after an induced ischemia. The measurement of the small artery

* Corresponding author. Tel.: +34 977 310300.
E-mail address: imegias@grupsagessa.com (I. Megias-Rangil).

reactive hyperemia index (saRHI) by PAT represents a novel non-invasive clinical method that measures the vascular reactivity of the peripheral artery bed [14]. SaRHI has been associated with the presence of major cardiovascular risk factors [15] and can predict future adverse cardiovascular events [16]. ED in obese patients has been investigated in several studies [17], but endothelial function (EF) in morbidly obese patients remains controversial, reported as impaired in some studies [18] and preserved in others [19]. SaRHI has not been evaluated in the morbidly obese.

Another vascular alteration that precedes atherosclerosis is increased rigidity of the arterial wall. The augmentation index (AI) has been proposed as a marker of arterial stiffness and has been related to an increase in cardiovascular events [20]. It is accepted that obesity has an impact on arterial stiffness, but only few studies have evaluated the effect of morbid obesity on arterial stiffness.

So, based on scientific background, we hypothesized that morbid-obese patients had more extensive subclinical atherosclerosis (cIMT, saRHI and AI) than obese and overweight patients regardless of the presence of classical cardiovascular risk factors.

Methods

Study population

This was a cross-sectional study. One hundred and ninety-four patients with moderate/high cardiovascular risk according to European Guidelines [21] attending the Metabolism and Nutrition Units of our Hospital were consecutively. All patients presented overweight (BMI 25–29.99 kg/m²) or obesity (BMI 30–39.99 kg/m²) with associated comorbidities (typically diabetes, hypertension or dyslipidemia) or morbidly obesity (BMI ≥ 40 kg/m²) with or without associated comorbidities. Three groups were defined for the statistical analysis: morbidly obese patients (MOP; *n* = 110), obese patients (OP; *n* = 51) and overweight patients (OwP; *n* = 33). The exclusion criteria were liver, lung or renal chronic major disease or cancer. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis, without liver failure, were not exclusion criteria. A complete physical examination was performed, including body weight and BMI, waist circumference and blood pressure. The usual pharmacological treatments were recorded for all patients. Clinical and biochemical data were obtained, including biochemical markers of ED. Vascular studies were undertaken in all patients.

The study has been performed according to the Declaration of Helsinki and was approved by the hospital's ethics and clinical investigation committee. All subjects provided written informed consent.

Vascular assessments: intima-media thickness, small artery reactive hyperemia index and augmentation index determination

B-mode ultrasound imaging of the right and left common carotid arteries, carotid bifurcations and internal carotid

arteries was performed with an ultrasound apparatus (Sequoia Acuson; Siemens, Germany) equipped with a 15 MHz high-resolution Doppler color multi-frequency transducer and ECG synchronization. A standardized imaging protocol was used for cIMT measurements, as described in detail elsewhere [4]. The outcome was the mean value of the six carotid areas, defined as the mean cIMT. The pathologic cIMT was defined using the reference intervals proposed by Engelen et al. [22].

SaRHI was measured using PAT technology (EndoPAT-2000, Itamar Medical Ltd., Israel). The measurements were taken in a quiet room with a controlled temperature (22–24 °C) after a 12 h fast and no smoking or strenuous exercise during the preceding 24 h. The subjects lay in a relaxed, quiet and evenly illuminated environment while the device recorded changes in pulse waves in the digital arteries. Briefly, after a 5 min baseline measurement, a cuff was placed around the forearm and inflated to produce ischemia above the baseline systolic blood pressure. After occlusion for 5 min, the cuff was rapidly deflated, and the PAT tracing was recorded for an additional 5 min. Blood flow measurements from two fingertips, one from each hand (test and control), were compared after a stabilization period, and a second comparison pair of measurements was taken before and after 5 min of brachial ischemia in the test arm. The results were processed by specific software to calculate the post-ischemia reflex vasodilatation observed in the test arm (before and after ischemia) in comparison with the control arm. The value generated was termed the saRHI. The variability of saRHI measurements in our laboratory was 17%, with an intra-class correlation coefficient of 0.52 and a within-subject variation of 0.19%.

Arterial stiffness, measured as AI, was determined during the same procedure and processed by specific software to analyze the differences in pulse wave amplitude before and after ischemia in comparison to the control arm. We then calculated the AI adjusted to 75 beats per minute (AIx75).

Biochemical determinations

Total cholesterol, direct LDL cholesterol (cLDL), HDL cholesterol, apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B100 (ApoB), triglycerides (TG), glucose, gamma-glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP) were measured using enzymatic and immunoturbidimetric assays (Spinreact, SA, Spain) adapted to a Cobas Mira Plus autoanalyzer (Roche Diagnostics, Spain). Insulin, oxidized LDL, vascular cell adhesion molecule (VCAM) and E-selectin levels were assessed using commercial ELISA kits (Mercodia, Sweden and R&D Systems, Spain). Insulin resistance was estimated by the homeostasis model assessment (HOMA) index, which was calculated as fasting glucose (in mmol/L) multiplied by fasting insulin (in mIU/L) divided by 22.5. Fatty acid binding protein 4 (FABP4) levels were determined with commercial ELISA kits (Bio Vendor Laboratory Medicine INC., Czech Republic).

All biochemical determinations were performed after a minimum of 10 h fasting.

Statistical analysis

The anthropometric, biochemical and vascular data are presented as the means \pm SD or as medians and interquartile ranges for continuous variables, and as frequencies for categorical variables. Differences between groups were assessed using ANOVA or the Kruskal–Wallis test for continuous variables, previously checking for normality by the Kolmogorov–Smirnov test, and using the chi-square test for categorical variables. Spearman's correlation was used to determine the association between cIMT and Alx75 with anthropometric and biochemical parameters. Multivariate stepwise linear regression models were used to assess the main predictors of cIMT in groups. CIMT was defined as the dependent variable. As independent variables we include those clinically related to IMT and those with significant correlation in the univariate tests. A *p* value of less than 0.05 was considered significant. Statistical tests and corresponding *p* values were two-sided. SPSS version 20 (SPSS Inc., IL, USA) was used for all statistical analysis.

Results

Clinical, anthropometric, biochemical and vascular data are shown in Table 1.

To summarize, OWP and OP had higher lipid levels (non-HDLc, ApoB, TG) and had a higher frequency of taking lipid-lowering drugs, while MOP had higher inflammatory biomarker levels (hs-CRP, VCAM, FABP4). Antihypertensive drug usage was higher in MOP, although not significant difference was found.

In order to have a large enough sample population, two groups were defined for the statistical analysis about the determinants of subclinical atherosclerosis markers: morbidly obese patients (MOP; *n* = 110) and overweight and obese patients (OOP; *n* = 84).

Carotid intima-media thickness in MOP and OOP

cIMT was similar between groups. The percentage of patients with pathologic cIMT was similar in all groups.

cIMT determinants varied according to the study group. In MOP cIMT was positively associated with GGT, glucose, insulin, HOMA, TG and age; but in OOP it was associated to systolic blood pressure (SBP), total cholesterol, HDL cholesterol, LDLc, non-HDL cholesterol and age (Table 2). Figure 1 shows the correlation between cIMT and glucose in the subjects.

Multivariate stepwise linear regression analysis was used to assess the main predictors of cIMT in MOP and OOP, using the mean cIMT as the dependent variable. In MOP; after adjusting for antihypertensive drugs, BMI, gender, systolic blood pressure, triglycerides, antidiabetic drugs, total cholesterol and CRP; the best prediction model included glucose (β = 0.356, *p* = 0.00) and age (β = 0.221,

p = 0.030). When the model was forced, all factors remained independent predictors of cIMT (Table 3). Glucose was the strongest variable associated to cIMT in MOP.

In OOP; after adjusting for BMI, systolic blood pressure, triglycerides, antidiabetic drugs, hypolipidemic drugs, glucose, smoking and CRP, the best prediction model included total cholesterol, gender, age and antihypertensive drugs as independent variables; being age (β = 0.289, *p* = 0.008) and total cholesterol (β = 0.215, *p* = 0.046) the determinants of cIMT in this study group.

EF and Alx75 in MOP and OOP

As shown in Table 1, no significant differences between groups were observed in saRHI. Alx75 show a clear trend to be lower according to obesity category, although the differences did not reach statistical significance. However when we pool overweight and non-morbid obese groups, values for Alx75 were higher in OOP (10.38 \pm 16.157 vs. 5.87 \pm 12.82; *p* = 0.045).

In morbid-obese patients Alx75 was positively associated with age (*r* = 0.364, *p* < 0.001), HDL cholesterol (*r* = 0.321, *p* = 0.001), ApoA1 levels (*r* = 0.312, *p* = 0.002) and cIMT (*r* = 0.298, *p* = 0.008); and negatively associated with weight (*r* = -0.375, *p* < 0.001) and waist circumference (*r* = -0.254, *p* = 0.014). In OOP, Alx75 was positively associated with age (*r* = 0.417, *p* < 0.001), total cholesterol (*r* = 0.258, *p* = 0.021), FABP4 levels (*r* = 0.248, *p* = 0.026) and HDL cholesterol (*r* = 0.243, *p* = 0.029); and negatively associated with weight (*r* = -0.333, *p* = 0.002) and waist circumference (*r* = -0.236, *p* = 0.042).

Discussion

Our results do not support the hypothesis that MOP had worst subclinical atherosclerosis markers than overweight or obese patients. We observed that saRHI and cIMT were similar between groups, although the percentage of patients with increased cIMT was very high in all groups. Our results shown that arterial wall stiffness assessed by Alx75 was lower in MOP compared with OOP.

We observed that MOP showed higher levels of hs-CRP, FABP4 and VCAM, whereas overweight and obese patients had a classical pattern of cardiovascular risk factors, with higher non-HDLc and hypertriglyceridemia. cIMT determinants in MOP were related to insulin resistance, liver enzymes and age. These results suggest that different factors are associated with vascular derangements in both MOP and OOP. While subclinical atherosclerosis markers are associated with dyslipidemia and hypertension in OOP; in MOP dysglycemia seems to be the most important factor. Other studies have reported similar findings, indicating that glucose metabolism is an important determinant of subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome [23].

We did not observe differences in saRHI, suggesting that EF assessed by peripheral artery reactivity did not

Table 1 Clinical, anthropometric, biochemical and vascular data in Overweight (OwP), Obese (OP) and Morbid-Obese Patients (MOP).

	OwP (n = 33)	OP (n = 51)	MOP (n = 110)	p between groups
Age (years) ^a	52.85 ± 10.22	51.59 ± 9.07	51.0 ± 12.2	NS
Gender (% women)	51.5	64.7	72.7	NS
Weight (kg) ^a	75.02 ± 9.45	90.16 ± 12.71	122.3 ± 20.8	<0.001
BMI (kg/m ²) ^a	27.81 ± 1.40	33.94 ± 2.95	46.6 ± 5.4	<0.001
Waist circumference (cm) ^a	95.05 ± 6.048	106.46 ± 7.72	131.7 ± 11.8	<0.001
Smokers (%)	24.2	31.4	20.0	NS
Diabetes mellitus (%)	36.4	45.1	38.2	NS
Antidiabetic drugs (%)	33.3	33.3	31.8	NS
Hypertension (%)	51.5	52.9	60.9	NS
Antihypertensive drugs (%)	36.4	37.3	54.5	NS
Hypercholesterolemia (%)	63.6	60.8	34.0	0.001
Hypertriglyceridemia (%)	39.4	27.5	20.0	NS
Statins (%)	45.5	45.1	22.7	0.004
Fibrates (%)	30.3	21.6	4.5	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg) ^b	134 ± 20	130 ± 16	135 ± 20	0.003
Diastolic blood pressure (mmHg) ^b	80 ± 5	80 ± 20	84 ± 10	NS
Total cholesterol (mmol/l) ^a	5.37 ± 1.28	5.39 ± 1.22	5.00 ± 1.05	NS
HDLc (mmol/l) ^b	1.37 ± 0.27	1.45 ± 0.43	1.40 ± 0.40	NS
LDLc (mmol/l) ^a	3.30 ± 0.95	3.47 ± 1.10	3.10 ± 0.95	NS
Oxidized LDLc (U/l) ^b	186.59 ± 90.37	189.72 ± 64.73	105.42 ± 56.75	<0.001
Non-HDLc (mmol/l) ^a	3.95 ± 1.23	3.94 ± 1.08	3.54 ± 0.95	0.035
Apolipoprotein B100 (mg/dl) ^a	118 ± 20	119 ± 26	103 ± 25	<0.001
Apolipoprotein A1 (mg/dl) ^a	138 ± 11	138 ± 14	135 ± 12	NS
Triglycerides (mmol/l) ^b	2.11 ± 2.02	1.90 ± 1.57	1.46 ± 0.79	<0.001
Glucose (mmol/L) ^b	6.06 ± 2.09	5.85 ± 2.34	6.04 ± 1.88	NS
Insulin (mU/l) ^b	12.32 ± 11.44	14.78 ± 11.98	17.1 ± 11.9	NS
HOMA-IR ^b	3.10 ± 6.54	4.03 ± 3.49	4.34 ± 4.03	NS
Hs-CRP (mg/l) ^b	1.25 ± 1.40	1.97 ± 3.55	5.20 ± 4.67	<0.001
FABP4 (µg/l) ^a	31.93 ± 14.52	37.83 ± 22.75	68.4 ± 30.1	<0.001
VCAM (ng/ml) ^b	635 ± 309	656 ± 204	786.90 ± 233.2	<0.001
E-selectin (ng/ml) ^a	41.80 ± 10.47	41.37 ± 14.15	46.25 ± 14.85	NS
AST (U/l) ^b	27 ± 12	26 ± 13	23 ± 11	NS
ALT (U/l) ^b	30 ± 26	24 ± 17	20 ± 14	0.021
GGT (U/l) ^b	35 ± 46	30 ± 32	29 ± 25	NS
saRHI ^b	1.62 ± 0.27	1.55 ± 0.387	1.64 ± 0.438	NS
cIMT ^b	0.751 ± 0.22	0.775 ± 0.15	0.793 ± 0.254	NS
Pathologic cIMT (%)	51.5	64.7	55.7	NS
Alx75 ^a	11.00 ± 18.14	9.90 ± 14.88	5.87 ± 12.82	NS

Values are given as percentages of patients.

p values between groups: differences between study groups compared by ANOVA, Kruskal–Wallis or chi-square test. MOP: Morbid-Obese Patients, OOP: Overweight-Obese Patients, HDLc: High Density Lipoprotein cholesterol, LDLc: Low Density Lipoprotein cholesterol, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, hs-CRP: High-sensitivity C Reactive Protein, FABP4: Fatty acid binding protein 4, VCAM: vascular cell adhesion molecule, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, saRHI: small artery Reactive Hyperemia Index; cIMT: carotid Intima Media thickness mean; Alx75, Augmentation Index adjusted by 75 bpm. NS: non-significant.

^a The means ± SD.

^b Medians ± interquartile ranges.

differ between obesity groups. Most studies that have evaluated ED in obesity have found that obese patients have worse values for EF than the normal weight population [18,24]. Nevertheless, some authors have observed a paradoxical preservation of vascular function in severely obese patients [19], in concordance with our study.

On the other hand we have assessed EF using the peripheral artery reactivity index (EndoPAT), which has been shown to have a good correlation with coronary dilatation with acetylcholine perfusion and has been shown to be a predicting factor of cardiovascular disease complications [16]. However, the concordance between classical FMD and saRHI is a matter of discussion, most likely because both methods measure different vascular beds. In our

hands, saRHI has been associated with improvements in small artery reactive hyperemia after weight loss in severely obese patients [25]. In addition, therapeutic lifestyle changes have been shown to be beneficial for RHI in patients with abdominal obesity [26], suggesting that an excess of body weight or intra-abdominal fat could affect the EF in the small arteries.

Interestingly, AI, a marker of artery wall stiffness, was lower in MOP. Moreover, weight was inversely associated with AI. These data are in agreement the results of other studies. Faintuch et al. [27] found no correlation between carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV) and BMI and less aberrant than expected PWV in 29 morbidly obese patients, suggesting that high obesity levels are more

Table 2 Relationship between carotid intima media thickness and biochemical parameters in morbid and non-morbid obese patients.

cIMT	r	p Value
Morbid-obese patients		
Glucose	0.385	<0.001
Age	0.346	0.001
HOMA-IR	0.324	0.002
Triglycerides	0.240	0.025
GGT	0.228	0.034
Insulin	0.225	0.038
Non-morbid obese patients		
Total cholesterol	0.334	0.002
Non-HDLc	0.293	0.008
Systolic blood pressure	0.266	0.016
LDLc	0.254	0.022
Age	0.243	0.029
HDLc	0.223	0.046

Spearman correlations. Only significant correlations are shown. cIMT: carotid intima media thickness mean, r: Spearman correlation coefficient, GGT: Gamma-glutamyl transferase, HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance index.

Table 3 Intima-media thickness determinants in morbidly obese patients.

	β -Regression coefficient	p Value
Glucose	0.356	0.001
Age	0.221	0.030
R ²	0.210	

Multivariate stepwise linear regression test. Dependent variable: Intima-media thickness. Independent variables: Age, Glucose, Hypolipemiant drugs, LDL cholesterol and smoking. Adjusted by antihypertensive drugs, BMI, gender, Systolic Blood Pressure, triglycerides, antidiabetic drugs, total cholesterol and PCR. Durbin-Watson: 1,72.

compatible with healthier blood vessels than suspected. Nordstrand et al. [28] evaluated PWV in 133 morbidly obese patients and found that PWV was positively correlated with BMI in women, but negatively correlated in men. In multiple linear regression analysis, those authors found that BMI was independently associated with higher PWV in women but not in men. Both studies suggested that BMI was not a good predictor for arterial stiffness and

that a relationship between arterial stiffness and BMI is not confirmed in morbidly obese patients. However, BMI and excess body weight have been related to arterial stiffness in other populations with or without other cardiovascular risk factors [29].

One of the limitations of this study is the limited sample size. Furthermore we do not have a normal weight control group. Our study sample was a Mediterranean population, so vascular studies in other populations must be performed to confirm these results. In addition, we did not control other factors that could influence EF and vascular stiffness. The study had an observational design, so we cannot conclude that differences found are due to the degree of obesity. Moreover, the groups presented basal differences in SBP levels and in use of hypolipidemic drugs.

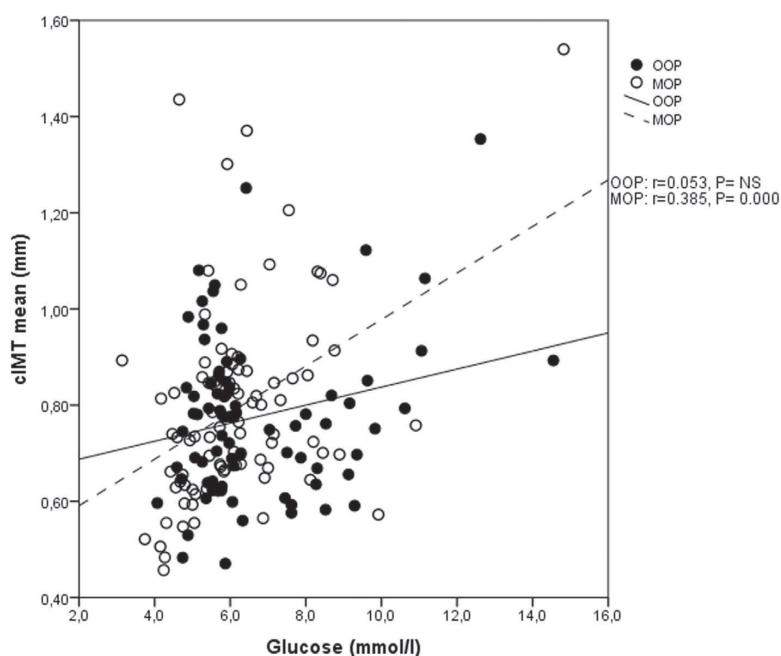


Figure 1 Intima-Media Thickness and glucose in Overweight-Obese Patients and Morbid-Obese Patients. IMT: Intima-Media Thickness, OOP: Overweight-Obese Patients, MOP: Morbid-Obese Patients.

Our data suggest that overweight, obese and morbidly obese individuals, have a high prevalence of increased cIMT. Morbid obesity is not associated with a higher degree of subclinical atherosclerosis when evaluated by cIMT and saRHI compared to non-morbidly obese and overweight subjects. On the other hand, the morbidly obese have lower arterial wall rigidity. While lipid parameters and blood pressure are the main determinants of vascular alteration in OOP, dysglycemia and, most likely, inflammatory mediators play a role in MOP. Thus, these aspects must be taken into account in cardiovascular risk prevention strategies in morbidly obese patients.

References

- [1] Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2013 Jan 2;309(1):71–82.
- [2] Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol* 2006 Oct 1;98(7):944–8. Epub 2006 Aug 7.
- [3] McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *J Am Med Assoc* 2006 Jul 5;296(1):79–86.
- [4] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al., American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. 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. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008 Feb; 21(2):93–111. quiz 189–90.
- [5] Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Kodama S, Heianza Y, Saito K, et al. Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20(5):452–64. Epub 2013 Jan 30.
- [6] Giannarelli C, Bianchini E, Bruno RM, Magagna A, Landini L, Fajta F, et al. Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension. *Atherosclerosis* 2012 Aug;223(2):372–7. Epub 2012 Jun 6.
- [7] Plana N, Ferré R, Merino J, Aragonès G, Girona J, Heras M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolaemic patients have increased arterial stiffness, as determined using the augmentation index. *J Atheroscler Thromb* 2011;18(12):1110–6. Epub 2011 Dec 1.
- [8] Jarauta E, Mateo-Gallego R, Gilabert R, Plana N, Junyent M, de Groot E, et al. Carotid atherosclerosis and lipoprotein particle subclasses in familial hypercholesterolaemia and familial combined hyperlipidaemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012 Jul;22(7): 591–7. Epub 2010 Dec 31.
- [9] Berni A, Giuliani A, Tartaglia F, Tromba L, Sgueglia M, Blasi S, et al. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. *Atherosclerosis* 2011 May;216(1):109–14. Epub 2011 Feb 2.
- [10] Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, Laville M, Disse E, Anderwald C, et al., RISC Investigators. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012 Oct;20(10):2063–9. Epub 2012 Mar 16.
- [11] Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004 Jun 1;109(21):2518–23. Epub 2004 May 10.
- [12] Gokce N, Keaney Jr JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 21;41(10):1769–75.
- [13] Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Feb 1;23(2):168–75.
- [14] Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes Jr DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004 Dec 7;44(11):2137–41.
- [15] Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasani RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008 May 13;117(19):2467–74. Epub 2008 May 5.
- [16] Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010 May;31(9):1142–8. Epub 2010 Feb 24.
- [17] Sturm W, Sandhofer A, Engl J, Laimer M, Molnar C, Kaser S, et al. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Sep;17(9): 1783–8. Epub 2009 Mar 26.
- [18] Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, Palmisano J, Beal R, Istfan N, et al. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *Am J Cardiol* 2008 Jan 1;101(1):98–101.
- [19] Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V, Liuzzo G, Guidone C, De Caterina AR, et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med* 2010 Aug;123(8):727–34.
- [20] Chirinos JA, Kips JG, Jacobs Jr DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012 Nov 20;60(21):2170–7. Epub 2012 Oct 24.
- [21] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011 Jul;32(14): 1769–818.
- [22] Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S. Reference values for arterial measurements collaboration, reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* 2013 Aug;34(30):2368–80. Epub 2012 Nov 27.
- [23] Viscogliosi G, Andreozzi P, Marigliano V. Associations of plasma glucose levels and traits of metabolic syndrome with carotid intima media thickness in nondiabetic elderly subjects: are they mediated by insulin resistance? *Metab Syndr Relat Disord* 2013 Feb;11(1):41–5. Epub 2012 Oct 15.
- [24] Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasani RS, Keaney Jr JF, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 Feb 10;109(5):613–9.
- [25] Merino J, Megias-Rangil I, Ferré R, Plana N, Girona J, Rabasa A, et al. Body weight loss by very-low-calorie diet program improves small artery reactive hyperemia in severely obese patients. *Obes Surg* 2013 Jan;23(1):17–23.
- [26] Ferré R, Plana N, Merino J, Aragonès G, Girona J, Heras M, et al. Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012 Feb;22(2):95–102. Epub 2010 Aug 12.
- [27] Faintuch J, Marques PC, Bortolotto LA, Faintuch JJ, Ceconello I. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors: are morbidly obese subjects different? *Obes Surg* 2008 Jul;18(7): 854–62. Epub 2008 Apr 3.
- [28] Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofso D, Røislien J, Saltvedt E, et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2011 Feb 1;11:7.
- [29] Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, et al. The effect of obesity and weight loss on aortic pulse wave velocity as assessed by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Dec;18(12):2311–6. Epub 2010 Apr 1.

7. DISCUSIÓN.

DISCUSIÓN

La prevalencia de obesidad aumenta año tras año tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; siendo hoy día un grave problema de salud pública. Su presencia se asocia a una mayor morbimortalidad, entre la que destaca su asociación a una mayor incidencia de FRCV y de mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Por todo ello, conocer el impacto que la obesidad tiene en los marcadores de arterioesclerosis subclínica es fundamental para replantear el riesgo asociado a esta patología y valorar estrategias terapéuticas más o menos intensivas.

Así pues, uno de nuestros objetivos era el de evaluar si los pacientes obesos mórbidos presentaban peores marcadores de arteriosclerosis subclínica (GIMc, saRHI y AI) respecto a pacientes obesos y con sobrepeso; independientemente de la presencia de FRCV clásicos.

Nuestros resultados no apoyaron la hipótesis de que los obesos mórbidos mostraban peores marcadores de aterosclerosis subclínica respecto a los pacientes con sobrepeso u obesidad. Se observó que el saRHI y el GIMc fueron similares entre los grupos, aunque el porcentaje de pacientes con aumento del GIMc fue muy elevado en todos los grupos. La rigidez de la pared arterial evaluada por el AIx75 fue menor en los pacientes con obesidad mórbida comparada con los pacientes obesos y con sobrepeso.

Los obesos mórbidos mostraron mayores niveles de PCRus, FABP4 y VCAM, mientras que los pacientes con sobrepeso y obesidad tenían un patrón clásico

DISCUSIÓN

de riesgo cardiovascular elevado, con mayor colesterol no HDL e hipertrigliceridemia. Los determinantes del GIMc en obesos mórbidos se relacionaron con la resistencia a la insulina, las enzimas hepáticas y la edad. Estos resultados sugieren que son diferentes los factores asociados con las alteraciones vasculares en obesos mórbidos y pacientes con sobrepeso/obesidad. Mientras que los marcadores de aterosclerosis subclínica se asocian con la dislipidemia y la hipertensión en los pacientes con sobrepeso y obesidad; en los obesos mórbidos la resistencia a la insulina parece ser el factor más importante. Otros estudios han hallado resultados similares, lo que indica que el metabolismo de la glucosa es un determinante importante de la aterosclerosis subclínica en pacientes con síndrome metabólico [150].

No se observaron diferencias en el saRHI, lo que sugiere que la FE evaluada por PAT no es diferente entre los grupos de obesidad. La mayoría de los estudios que han evaluado la DE en la obesidad han hallado que los pacientes obesos presentan peores valores de función endotelial que la población normopeso [96, 97]. Sin embargo, algunos autores han observado una conservación paradójica de la función vascular en pacientes con obesidad severa [101], en concordancia con nuestro estudio. En los pacientes con obesidad severa candidatos a VLCD si se halló un saRHI disminuido respecto a los otros grupos, aunque cabe tener en cuenta que este grupo de pacientes se encuentra habitualmente en un estado de descontrol metabólico de sus comorbilidades que recomienda su ingreso hospitalario en el programa de VLCD. Aun así, más estudios que indaguen sobre el efecto de la obesidad, y en concreto de la obesidad mórbida, sobre la FE son necesarios para esclarecer su efecto.

DISCUSIÓN

En todos nuestros estudios la medida de la función endotelial se realizó mediante el índice de hiperemia reactiva medido en arterias periféricas mediante PAT, que ha demostrado tener una buena correlación con la dilatación coronaria con perfusión de acetilcolina; y ha demostrado ser un factor de predicción de complicaciones de enfermedades cardiovasculares [83]. Sin embargo, la concordancia entre la FMD y el saRHI es todavía una cuestión de debate, entre otras cosas debido a que ambos métodos miden diferentes lechos vasculares. En nuestros estudios, el saRHI ha mejorado después de la pérdida de peso en pacientes con obesidad severa sometidos a VLCD y tras cambios de estilo de vida en pacientes con obesidad abdominal [103]; lo que sugiere que un exceso de peso corporal o grasa intraabdominal podría afectar a la función endotelial en las pequeñas arterias.

Curiosamente, el AIX, un marcador de la rigidez de la pared arterial, fue menor en los pacientes con obesidad mórbida. Además, el peso se asoció inversamente con el AIX. Estos datos coinciden con los resultados de otros estudios. *Faintuch* y colaboradores [117] no hallaron ninguna correlación entre la VOP carótido-femoral y el IMC; y encontraron una VOP menos alterada de lo esperado en 29 pacientes con obesidad mórbida, lo que sugiere que esta forma de obesidad severa impacta menos de lo esperado la función vascular. *Nordstrand* y colaboradores [118] evaluaron la VOP en 133 pacientes con obesidad mórbida y observaron que la VOP se correlacionó positivamente con el IMC en las mujeres, pero hallaron una correlación negativa en hombres. Ambos estudios sugieren que el IMC no es un buen predictor de la RA y que no se puede confirmar que exista una relación entre la RA y el IMC en los

DISCUSIÓN

pacientes con obesidad mórbida. Sin embargo, el IMC y el exceso de peso se han relacionado con la RA en otras poblaciones con o sin otros FRCV [120].

Una de las limitaciones del estudio de los marcadores de arteriosclerosis subclínica en esta población fue el tamaño limitado de la muestra. Además no se dispuso de un grupo control con normopeso; y no se controlaron otros factores que podrían influir en la FE y rigidez vascular. De esta manera, los grupos presentaron diferencias en los niveles de basales de tensión arterial sistólica y en el uso de fármacos hipolipemiantes. Además, el diseño observacional del estudio impide establecer causalidad entre obesidad y alteraciones en la función vascular. Por último, la muestra de estudio fue de una población mediterránea, por lo que se deberían realizar estos estudios vasculares en otras poblaciones para confirmar estos resultados.

Otro de nuestros objetivos fue valorar la función endotelial mediante PAT en pacientes con obesidad severa antes y después de una intervención con dieta muy baja en calorías (VLCD). Uno de los principales hallazgos del proyecto fue que, después del período de intervención mediante VLCD, la función endotelial medida mediante el índice saRHI mejoró significativamente; y esta reducción estaba inversamente asociada con la pérdida de peso. De hecho, la pérdida de peso fue el principal determinante de la saRHI final en el análisis multivariante.

El impacto de la pérdida de peso en la FE ya ha sido documentado previamente [102, 104, 151], pero muchos de los estudios realizados en pacientes con obesidad mórbida se centran en la mejora de la función endotelial tras cirugía bariátrica [152, 153]. Además, el impacto de la pérdida de peso sobre la FE

DISCUSIÓN

mediante un programa de VLCD sólo se ha evaluado previamente en pacientes con sobrepeso u obesidad, con o sin factores de riesgo cardiovascular [154, 155], usando la FMD. Nuestros resultados confirman pues el efecto de la pérdida de peso sobre la FE en pacientes con obesidad severa usando el método PAT, de manera que aporta datos para concluir que la reactividad vascular periférica medida por PAT se modifica después de la reducción del peso corporal.

Es difícil definir los mecanismos asociados al cambio en la reactividad arterial periférica. Los pacientes sometidos a VLCD mostraron una reducción de los principales parámetros clínicos y bioquímicos relacionados con el riesgo cardiovascular y una mejora del saRHI. En el análisis univariante se relacionó el saRHI con la pérdida de peso y la disminución de la E-selectina, marcador bioquímico de FE; y en el análisis multivariante se halló relación significativa con el peso. Trabajos previos de nuestro grupo han demostrado que el colesterol HDL y la apolipoproteína A1 se asocian directamente a saRHI [76]. En el presente estudio, la variación en el saRHI no puede atribuirse a estos cambios en los lípidos porque la HDL y la apolipoproteína A1 se redujeron significativamente, lo que refuerza el fuerte impacto de la pérdida de peso en la reactividad vascular. También se ha descrito que la concentración de E-selectina, se asocia inversamente al saRHI [88]. En este estudio, la E-selectina disminuyó significativamente después de la pérdida de peso corporal tras VLCD, reforzando esta asociación.

Los cambios en la glucosa, metabolismo de los lípidos, y parámetros inflamatorios, secundarios a la pérdida de peso corporal, fueron generalizados,

DISCUSIÓN

de manera que es difícil atribuir los efectos observados en el saRHI a una sola modificación.

Es conocido que la biodisponibilidad de ON depende de la resistencia a la insulina y del estado inflamatorio [156]. En consecuencia, en nuestro grupo de pacientes se observó una clara mejora de los parámetros de sensibilidad a la insulina, incluyendo glucemia, insulinemia, índice HOMA y concentraciones de NEFA, consideradas perjudiciales para la pared de la arteria. El estado inflamatorio subclínico asociado a la obesidad también ha sido considerado como un mecanismo causal de la DE en este contexto [157]. Así pues, la mejora en niveles de PCRus después de la intervención debería tenerse en cuenta para explicar el impacto en la función vascular.

Otro factor asociado a la pérdida de peso corporal fue una disminución de la tensión arterial sistólica asociada a la mejora del RHI; lo que contradice algunos estudios previos en los que se relaciona una elevada tensión sistólica con una menor prevalencia de PAT alterado [70]. No obstante, nuestros resultados están en concordancia con datos previos que han mostrado que las dietas bajas en calorías reducen la presión arterial. Los mecanismos asociados a este efecto no son bien conocidos pero entre otros se ha postulado la disminución tanto de insulina como de norepinefrina asociada a la reducción en el tono del sistema simpático [158, 159]. De acuerdo con estos datos, la hipótesis de Landsberg sostiene que la resistencia a la insulina en los sujetos obesos es un componente de compleja respuesta fisiológica, cuyo objetivo sería limitar el aumento de peso a través la estimulación simpática, que a su vez aumenta la tensión arterial sistólica y el gasto energético [160].

DISCUSIÓN

Curiosamente, el sistema simpático parece ser uno de los principales determinantes de la reactividad de las arterias pequeñas. Por otra parte, el ON desempeña un papel fisiológico importante en el lecho vascular del tejido adiposo e incrementa con la pérdida de peso corporal [161]. Este efecto podría explicar la mejora en la sensibilidad a la insulina que también se observa en nuestro estudio.

Este estudio presenta diversas limitaciones; y una de ellas es el tamaño de la muestra. El tipo de pacientes incluidos y la naturaleza de la intervención, que requiere 3 semanas de hospitalización, redujeron la capacidad de reclutamiento. No obstante, el carácter prospectivo del estudio y la solidez de los resultados reducen el efecto potencial de esta limitación. El objetivo del estudio fue observar las diferencias en el saRHI después de una pérdida de peso aguda inducida por VLCD. En nuestra unidad, este tipo de intervención se indica exclusivamente a los pacientes con obesidad severa que requieren una rápida reducción ponderal debido a las comorbilidades no controladas que presentan, tales como diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia y en los que haya fracasado el tratamiento dietético o farmacológico. Los pacientes perdieron un 6% de peso corporal, pero continuaron siendo obesos; de manera que no pudo analizarse el impacto de la normalización del peso en el saRHI. Sin embargo, se confirmó que estos relativamente pequeños cambios en el peso se asociaron con una mejoría metabólica y vascular; lo que anima a buscar la pérdida de peso a cualquier nivel en los pacientes con sobrepeso u obesidad.

8. CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

Los individuos con sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida, presentan una alta prevalencia de GIMc aumentado.

La obesidad mórbida no se asocia con un mayor grado de aterosclerosis subclínica cuando esta se evalúa por GIMc y saRHI, comparados con sujetos con sobrepeso u obesidad no mórbida.

Los pacientes con obesidad mórbida presentan menor RA que pacientes con formas menos severas de obesidad.

Si bien los parámetros lipídicos y la presión arterial son los principales determinantes de la alteración vascular en los pacientes con sobrepeso/obesidad; la disglucemia y, muy probablemente, los mediadores inflamatorios juegan un papel más importante en los obesos mórbidos.

En pacientes con obesidad severa, la pérdida ponderal se relaciona con una mejora de los FRCV asociados a la obesidad.

La pérdida de peso corporal conseguida tras VLCD mejora el índice saRHI en pacientes con obesidad severa.

Esta mejora es probablemente resultado de la confluencia de los efectos metabólicos, inflamatorios y vasculares asociados a la pérdida de peso.

CONCLUSIONES

La mejora en el índice saRHI producida después de un programa VLCD es probablemente beneficiosa para el riesgo cardiovascular de los pacientes con obesidad severa.

Estos aspectos mencionados deben ser tenidos en cuenta en las estrategias de prevención del riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida, además del control de los factores de riesgo clásico.

9. BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, de Pablos P, García-Luna PP, Griera JL, López de la Torre M, Alfredo Martínez J, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Ob.* 2007;7-48.
2. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Practical Guide on Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, October 2000.
3. Flicker L, Kieran, AM., Graeme H, Jamrozik K, Brown WJ, Byles JE, Almeida OP. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:234-241.
4. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
5. Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, Teo KK, McQueen M, Yusuf S. Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation.* 2007;115:2111-2118.
6. Rush EC, Freitas I, Plank LD. Body size, body composition and fat distribution: comparative analysis of European, Maori, Pacific Island and Asian Indian adults. *Br J Nutr.* 2009;102:632-641.

BIBLIOGRAFÍA

7. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-163.
8. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311:158-161.
9. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1018-1025.
10. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28:850-856.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and Management of the Metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
13. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—the Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6(suppl 2):51S-209S.

BIBLIOGRAFÍA

14. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide Obesity Epidemic. *Obes Res.* 2001;9:S228-S233.
15. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Jonson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:39-47.
16. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307:491-497.
17. Böthig S. WHO MONICA Project: objectives and design. *Int J Epidemiol.* 1989;18:S29-S37.
18. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years : an international perspective from the WHO MONICA project. *Am J Public Health.* 2000;90:1260-1268.
19. World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Denmark: WHO; 2007.
20. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:200.
21. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Monereo S, Millán J; Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase 2. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc).* 2004;123:686-691.
22. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem LL, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc).* 2005;125:460-466.

BIBLIOGRAFÍA

23. Rubio MA, Gómez de la Cámara A, del Campo J, Jurado C, de Dios J, Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA en representación del grupo DRECE. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr.* 2006;53(supl 2):86.
24. 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;13:388-392.
25. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriquer F, Castaño L, Catalá M, Gomis R, Rojo-Martínez G; Di@bet.es study group. Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. The Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67:442-448.
26. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in Elderly people in Spain. *Obes Res.* 2004;12:710-715.
27. Serra Majem LL, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 2003;121:725-732.
28. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295:1549-1555.
29. Basterra-Gortari F, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Increasing trend in the prevalence of morbid obesity

BIBLIOGRAFÍA

- in Spain : from 1.8 to 6.1 per thousand in 14 years. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:424-426.
- 30.Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nation-wide US cohort. *Int J Ob.* 2006; 30:822-829.
- 31.Troiano RP, Fronguillo EA, Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20:63-75.
- 32.McTigue K, Larson J, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, Stefanick ML, Van Horn L, Kuller L. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA.* 2006;296:79-86.
- 33.Flegal KM, Kit BK. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:71-82.
- 34.Després JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(3 Suppl):77-82.
- 35.Abdullah A, Peeters A, deCourten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:309-319.
- 36.Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJD, Jacobs MAM, vanHouwelingen HC. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol.* 2006;163:1042-1052.

BIBLIOGRAFÍA

37. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-553.
38. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497.
39. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome –a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059-1062.
40. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal Obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1039-1049.
41. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006;38:52-63.
42. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham Experience. *Arch Intern Med.* 2002;162:1867-1872.
43. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg.* 2008;207:928-934.

BIBLIOGRAFÍA

44. 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;9:88.
45. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Weight, weight change and coronary heart disease in women: risk within the "normal" weight range. *JAMA*. 1995;273:461-465.
46. Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willet WC, Rimm EB. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:377-383.
47. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. The Joint Effects of physical activity and body mass index on coronary heart disease risk in women. *Arch Intern Med*. 2008;168:884-890.
48. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, Marín A, en nombre de los investigadores del estudio ZACARIS. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-1256.
49. Rexrode KM, Hennekens CH, Willet WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997;277: 1539-1545.
50. Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh-day Adventist men. *Int J Obes*. 1991;15:397-406.

BIBLIOGRAFÍA

51. Winter Y, Rohmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, Back T. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008;39:3145-3151.
52. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41:418-426.
53. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:55-61.
54. Romero-Corral A, Montori VM, Somers BK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. *Lancet*. 2006;368:666-678.
55. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol*. 2006;98:944-948.
56. Chrysant SG, Chrysant GS. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7:85-94.
57. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Eng J Med*. 1999;340:115-126.
58. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz*. 2007;32:568-572.
59. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004;109:2518-2523.

BIBLIOGRAFÍA

60. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1769-1775.
61. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
62. Hasdai D, Lerman A. The assessment of endothelial function in the cardiac catheterization laboratory in patients with risk factors for atherosclerotic coronary artery disease. *Herz.* 1999;24:544-547.
63. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, Lerman A, Mancina G, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Schiffrin EL, Taddei S, Webb DJ; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:7-17.
64. Stout M. Flow-Mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiography.* 2009;26:832-841.
65. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-1115.
66. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive Identification of Patients With Early Coronary Atherosclerosis

BIBLIOGRAFÍA

- by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2137-2141.
67. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146:168-174.
68. Kuvin JT, Mammen A, Mooney P, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med*. 2007;12:13-16.
69. Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVane E, Barnes JN, Sugawara J, Ley O, Tanaka H. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol*. 2008;105:427-432.
70. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study. *Hypertension*. 2011;57:390-396.
71. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, Geva J, Coogan E, Colan SD, de Ferranti SD. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr*. 2009;154:901-905.
72. Liu J, Wang J, Jin Y, Roethig HJ, Unverdorben M. Variability of peripheral arterial tonometry in the measurement of endothelial function in healthy men. *Clin Cardiol* 2009;32:700-704.
73. Merino J, Kones R, Ferré R, Plana N, Girona J, Aragonés G, Ibarretxe D, Heras M, Masana L. Negative effect of a low-carbohydrate, high-protein, high-fat diet on small peripheral artery reactivity in patients with increased cardiovascular risk. *Br J Nutr*. 2013;109:1241-1247.

BIBLIOGRAFÍA

74. Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Yamamoto K, Wakamatsu Y, Tanaka S, Kimura G. Impact of lipid profile and high blood pressure on endothelial damage. *J Clin Lipidol*. 2011;5:460-466.
75. Okumura K, Takahashi R, Taguchi N, Suzuki M, Cheng XW, Numaguchi Y, Ikeda N, Murohara T. Small low-density lipoprotein cholesterol concentration is a determinant of endothelial dysfunction by peripheral artery tonometry in men. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:897-903.
76. Ferré R, Aragonès G, Plana N, Merino J, Heras M, Buixadera C, Masana L. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels strongly influence the reactivity of small peripheral arteries. *Atherosclerosis*. 2011;216:115-119.
77. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial Hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;214:129-138.
78. Juonala M, Viikari JS, Rönkä T, Helenius H, Taittonen L, Raitakari OT. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension*. 2006;48:424-430.
79. Fitch KV, Stavrou E, Looby SE, Hemphill L, Jaff MR, Grinspoon SK. Associations of cardiovascular risk factors with two surrogate markers of subclinical atherosclerosis: endothelial function and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*. 2011;217:437-440.
80. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects

BIBLIOGRAFÍA

- relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1468-1474.
81. Rundek T, Hundle R, Ratchford E, Ramas R, Sciacca R, Di Tullio MR, Boden-Albala B, Miyake Y, Elkind MS, Sacco RL, Homma S. Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: a cross-sectional study from the population based Northern Manhattan Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:35.
82. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM. Predictive value of radial Flow-Mediated Dilatation for incident cardiovascular events in a population-based study. The Multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2009;120:502-509.
83. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman LO, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010;31:1142-1148.
84. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML. The incremental value of brachial flow-mediated dilation measurements in risk stratification for incident cardiovascular events: a systematic review. *Ann Med.* 2012;44:305-312.
85. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet.* 2001;358:971-976.
86. De Caterina R, Basta G, Lazzarini G, Dell'Omo G, Petrucci R, Morale M, Carmassi F, Pedrinelli R. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2646-2654.

BIBLIOGRAFÍA

87. Hulthe J, Wikstrand J, Mattsson-Hultén L, Fagerberg B. Circulating ICAM-1 (intercellular cell-adhesion molecule 1) is associated with early stages of atherosclerosis development and with inflammatory cytokines in healthy 58-year-old men: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:123-129.
88. Aragonès G, Ferré R, Girona J, Plana N, Merino J, Heras M, Masana L. Small artery dilation and endothelial markers in cardiovascular risk patients. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:34-41.
89. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2004;291:1978-1986.
90. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-919.
91. Aragonès G, Ferré R, Plana N, Merino J, Girona J, Masana LI. FABP4, función endotelial y grosor de la íntima-media carotídeo en pacientes con riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:211-218.
92. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, Wat NM, Wong WK, Lam KS. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006;52:405-413.
93. Cabré A, Babio N, Lázaro I, Bulló M, Garcia-Arellano A, Masana L, Salas-Salvadó J. FABP4 predicts atherogenic dyslipidemia development. The PREDIMED study. *Atherosclerosis*. 2012;222:229-234.

BIBLIOGRAFÍA

94. Patel AR, Hui H, Kuvin JT, Pandian NG, Karas RH. Modestly Overweight women have vascular endothelial dysfunction. *Clin Cardiol.* 2009;32:269-273.
95. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (Waist/Hip Ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol.* 2001;88:1264-1269.
96. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1523-1528.
97. Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, Palmisano J, Beal R, Istfan N, Hess D, Apovian CM, Gokce N. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *Am J Cardiol.* 2008;101:98-101.
98. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF Jr, Lehman BT, Fan S, Osypiuk E, Vita JA. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;109:613-619.
99. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, Herkenhoff S, Zeller T, Lubos E, Lackner KJ, Warnholtz A, Gori T, Blankenberg S, Münzel T. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:371-380.
100. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Frammingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:2467-2474.

BIBLIOGRAFÍA

101. Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V, Liuzzo G, Guidone C, de Caterina AR S et al. Paradoxical Preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med.* 2010;123:727-734.
102. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, Seals DR. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension.* 2008;52:72-79.
103. Ferré R, Plana N, Merino J, Aragonès G, Girona J, Heras M et al. Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:95-102.
104. Bigornia SJ, Mott MM, Hess DT, Apovian CM, McDonnell ME, Duess MA, Klugue MA, Fiscale AJ, Vita JA, Gocke N. Long-term-successfull weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:754-759.
105. Kerr SM, Livingstone MB, McCrorie TA, Wallace JM. Endothelial dysfunction associated with obesity and the effect of weight loss interventions. *Proc Nutr Soc.* 2011;70:418-425.
106. Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther.* 2008;26:214-223.
107. Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez Arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc.* 2010;27:203-210.
108. Matase-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM. Arterial stiffness and risk of coronary Herat disease and stroke: The Róterdam Study. *Circulation.* 2006;113:657-663.

BIBLIOGRAFÍA

109. Plana N, Ferré R, Merino J, Aragonès G, Girona J, Heras M, Masana L. Heterozygous familial hypercholesterolaemic patients have increased arterial stiffness, as determined using the augmentation index. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:1110-1116.
110. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in Hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-1241.
111. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in Hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39:10-15.
112. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121:505-511.
113. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, Bluemke DA, Townsend RR, Vermeersch S, Segers P. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2170-2177.
114. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME, Staessen JA. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens.* 2005;23:1839-1846.

BIBLIOGRAFÍA

115. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468-473.
116. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;115:2628-2636.
117. Faintuch J, Marques PC, Bortolotto LA, Faintuch JJ, Cecconello I. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors: are morbidly obese subjects different? *Obes Surg*. 2008;18:854-862.
118. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofsvold D, Røislien J, Saltvedt E, Os I, Hjelmæsæth J. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:7.
119. Goldberg Y, Boaz M, Matas Z, Goldberg I, Shargorodsky M. Weight loss induced by nutritional and exercise intervention decreases arterial stiffness in obese subjects. *Clin Nutr*. 2009;28:21-25.
120. Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, Clarke K, Neubauer S. The effect of obesity and weight loss on aortic pulse wave velocity as assessed by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:2311-2316.
121. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.
122. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M,

BIBLIOGRAFÍA

- Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290-296.
123. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-494.
124. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992;23: 1752-1760.
125. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1622-1629.
126. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, Touboul PJ. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke.* 1992;23:1705-1711.

BIBLIOGRAFÍA

127. Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 1997;28:518-525.
128. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):II56-65.
129. Crouse JR 3rd, Tang R, Espeland MA, Terry JG, Morgan T, Mercuri M. Associations of extracranial carotid atherosclerosis progression with coronary status and risk factors in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*. 2002;106:2061-2066.
130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
131. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478-487.
132. Van der Meer I, Bots M, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip D, Witteman J. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam study. *Circulation*. 2004;30:841-850.
133. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid intima-media thickness

BIBLIOGRAFÍA

- and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*. 2004;35:2788-2794.
134. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257:430-437.
135. Murakami S, Otsuka K, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Takasugi E, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornélissen G, Halberg F. Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother*. 2005;59 Suppl 1:S49-53.
136. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87-92.
137. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.
138. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman JC, Grobbee DE, Hofman A, Breteler MM. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation*. 2002;105:2872-2877.
139. Stensland-Bugge E, Børnaa KH, Joakimsen O. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical

BIBLIOGRAFÍA

- carotid atherosclerosis: the Tromsø study. *Atherosclerosis*. 2001;154:437-448.
140. Maher V, O'Dowd M, Carey M, Markham C, Byrne A, Hand E, Mc Inerney D. Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:136-143.
141. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, Sacchetti L, Zarrilli F, Bond MG, Rubba P. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke*. 2002;33:2923-2928.
142. Berni A, Giuliani A, Tartaglia F, Tromba L, Sgueglia M, Blasi S, Russo G. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. *Atherosclerosis*. 2011;216:109-114.
143. Singh AS, Atam V, Patel ML, Chaudhary SC, Sawlani KK, Das L. Carotid Intima Media Thickness as a Reflection of Generalized Atherosclerosis is Related to Body Mass Index in Ischemic Stroke Patients. *N Am J Med Sci*. 2013;5:228-234.
144. Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res*. 2007;12:503-508.
145. Cooper JN, Columbus ML, Shields KJ, Asubonteng J, Meyer ML, Sutton-Tyrrell K, Goodpaster BH, DeLany JP, Jakicic JM, Barinas-Mitchell E. Effects of an intensive behavioral weight loss intervention consisting of caloric

BIBLIOGRAFÍA

- restriction with or without physical activity on common carotid artery remodeling in severely obese adults. *Metabolism*. 2012;61:1589-1597.
146. Tschoner A, Sturm W, Gelsinger C, Röss C, Laimer M, Engl J, Laimer E, Mühlmann G, Mittermair R, Kaser S, Tilg H, Ebenbichler CF. Long-term effects of weight loss after bariatric surgery on functional and structural markers of atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:1960-1965.
147. García G, Bunout D, Mella J, Quiroga E, de la Maza MP, Cavada G, Hirsch S. Bariatric surgery decreases carotid intima-media thickness in obese subjects. *Nutr Hosp*. 2013;28:1102-1108.
148. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. 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 endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocar*. 2008;21:93-111.
149. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34:2368-2380.
150. Viscogliosi G, Andreozzi P, Marigliano V. Associations of plasma glucose levels and traits of metabolic syndrome with carotid intima media thickness in nondiabetic elderly subjects: are they mediated by insulin resistance? *Metab Syndr Relat Disord*. 2013; 11:41-45.
151. Mavri A, Poredoš P, Suran D, Gaborit B, Juhan-Vague I, Poredoš P. Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. *Heart Vessels*. 2011;26:31-38.

BIBLIOGRAFÍA

152. Nerla R, Tarzia P, Sestito A, Di Monaco A, Infusino F, Matera D, Greco F, Tacchino RM, Lanza GA, Crea F. Effect of bariatric surgery on peripheral flow-mediated dilation and coronary microvascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:626-634.
153. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009;104:1251-1255.
154. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, Lehtimäki T, Harmoinen A, Suominen P, Elo J, Hartiala J, Raitakari OT. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:124-128.
155. Rudofsky G, Roeder E, Merle T, Hildebrand M, Nawroth PP, Wolfrum C. Weight loss improves endothelial function independently of ADMA reduction in severe obesity. *Horm Metab Res.* 2011;43:343-348.
156. Tanigaki K, Mineo C, Yuhanna IS, et al. C-reactive protein inhibits insulin activation of endothelial nitric oxide synthase via the immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif of FcγRIIB and SHIP-1. *Circ Res.* 2009;104:1275-1282.
157. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1225-1230.
158. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension.* 1992;19:167-77.
159. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998;97:2037-2042.

BIBLIOGRAFÍA

160. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens.* 2001;19:523–528.
161. Handa P, Tateya S, Rizzo NO, et al. Reduced vascular nitric oxide/cGMP signaling contributes to adipose tissue inflammation during high-fat feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2827–2835.

