



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Universidad de Salamanca

Programa de Doctorado en Fisiopatología y Farmacología

TESIS DOCTORAL

**Impacto de la obesidad y de otros factores de riesgo cardiovascular sobre
los niveles circulantes de mediadores de inflamación**

Rebeca Cuadra San Miguel

Septiembre 2023

Directores

Dr. D. Carlos Martínez Salgado

Universidad de Salamanca.

Dra. Dña. Isabel Fuentes Calvo

Universidad de Salamanca.

AGRADECIMIENTOS

A Carlos Martínez Salgado e Isabel Fuentes Calvo, porque sin su ayuda y orientación esto no habría sido posible. Gracias por su paciencia, por hacerme sentir una más en el laboratorio, por confiar en mí y por ayudarme a no tirar la toalla.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por enseñarme a no rendirme nunca y por siempre darme alas para poder seguir.

A mi hermana, por confiar en mí más que yo misma.

Y por último, y no menos importante a Aarón, por su apoyo incondicional, por estar a mi lado en las buenas y en las malas, por hacerme reír en los momentos de desánimo y por secar mis lágrimas en los de tristeza. No podría haber elegido mejor compañero de vida.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ABSI: Índice de Forma Corporal (del inglés *A Body Shape Index*)
- AHA: Asociación Americana del corazón (del inglés *American Heart Association*)
- Alx: Índice de Aumento
- BAI: Índice de adiposidad corporal (del inglés *Body Adiposity Index*)
- BRI: Índice de redondez corporal (del inglés *Body Roundness Index*)
- CAIx: Índice de Aumento Central
- CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- Cf-VOP: Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral
- CV: Cardiovascular
- DM: Diabetes Mellitus
- DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- EAP: Enfermedad Arterial Periférica
- ECG: Electrocardiograma
- ECV: Enfermedad Cardiovascular
- ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- EVA: Envejecimiento Vascular Acelerado
- EVIDENT 3: Estudio sobre estilos de vida y envejecimiento arterial
- FC: Frecuencia cardíaca
- FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular
- GIM: Grosor Íntima Media
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High density lipoprotein*)
- HTA: Hipertensión Arterial
- IBSAL: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca
- IC: Intervalo de confianza
- IDF: Federación Internacional de Diabetes (del inglés *International Diabetes Federation*)
- IL-1: Interleucina 1
- IL-1 β : Interleucina 1-beta

IL-2: Interleucina 2

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IMC: Índice de Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

INTERSALT: Estudio internacional sobre la excreción de electrolitos y presión arterial (del inglés *International Study of electrolyte excretion and blood pressure*)

ITB: Índice Tobillo Brazo

LDL: Lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoproteins*)

LPL: Lipoproteinlipasa

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos (del inglés *Monocyte chemoattractant protein 1*)

MRFIT: Ensayo de intervención de factores de riesgo múltiple (del inglés *Multiple Risk Factor Intervention Trial*)

NO: Óxido Nítrico

OHdG: Hidroxi-desoxiguanosina

OMNIHEART: Prueba óptima de ingesta de macronutrientes para la salud del corazón (del inglés *Optimal Macronutrient Intake Trial for Heart Health*)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAF: Factor activador del plasminógeno (del inglés *Tissue Plasminogen Activator*)

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno (del inglés *Plasminogen activator inhibitor*)

PAIx: Índice de Aumento Periférico

PC: Perímetro de Cintura

PCR: Proteína C Reactiva

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (del inglés *Platelet Derived Growth Factor*)

PEPAF: Programa Experimental de Promoción de la Actividad Física (del inglés *Experimental Programme Promotion of Physical Activity*)

PESA: Progresión y detección temprana de la aterosclerosis subclínica (del inglés *Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis*)

PGI₂: Prostaciclina o prostaglandina I₂

RCV: Riesgo Cardiovascular

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

TGF- α : Factor de crecimiento transformante alfa (del inglés *Transforming growth factor Alpha*)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa (del inglés *Tumor necrosis factor Alpha*)

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*)

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad (del inglés *Very low density lipoprotein*)

RESUMEN

Antecedentes: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa más común de morbilidad y mortalidad en el mundo. La base fisiopatológica de las ECV es la aterosclerosis, la cual se considera como un proceso inflamatorio adaptativo crónico que comienza con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que inician el daño tisular subclínico. Estudios recientes han demostrado que los pacientes obesos presentan un estado inflamatorio de bajo grado consecuencia del desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.

Objetivos: El objetivo principal de esta tesis es identificar la posible relación entre los niveles plasmáticos de diferentes citocinas pro- y antiinflamatorias con la presencia de diferentes FRCV y con las intervenciones higiénico-dietéticas encaminadas a promover hábitos de vida saludables.

Como objetivos secundarios se incluyen evaluar la relación entre los niveles plasmáticos de dichas citocinas y los FRCV presentes en una muestra aleatoria de población adulta y en una muestra aleatoria de pacientes obesos, así como analizar variaciones en los niveles de citocinas plasmáticas tras intervenciones higiénico-dietéticas encaminadas a la reducción del peso corporal total en una muestra aleatoria de pacientes obesos con distintos FRCV.

Métodos: Los resultados expuestos corresponden a sujetos reclutados en los estudios EVA y EVIDENT 3. El estudio EVA es un estudio observacional, descriptivo y transversal, mientras que el estudio EVIDENT 3 es un ensayo clínico aleatorio de dos grupos paralelos, multicéntrico y doble ciego.

Se seleccionaron 108 pacientes del estudio EVA y 176 (82 grupo no intervención y 94 grupo intervención) del estudio EVIDENT 3 mediante un muestreo aleatorio. La intervención estuvo compuesta por una serie de recomendaciones personalizadas y sistemas de información inteligentes (smartwatch) encaminados a la pérdida de peso. Se realizó una visita de seguimiento a los 3 meses.

En el estudio EVA se realizó la medición de la concentración plasmática de diversas citocinas inflamatorias y marcadores de estrés oxidativo, mientras

que en el estudio EVIDENT se analizaron los niveles en plasma de citocinas pro y antiinflamatorias.

Resultados: Las moléculas proinflamatorias, que inician la respuesta inflamatoria, se encuentran aumentadas en el plasma de los pacientes con obesidad y en el de pacientes con placas de ateroma con respecto a la población general.

Los pacientes obesos presentan un aumento de las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias, así como un descenso en los niveles plasmáticos medios de las citocinas antiinflamatorias (vs. pacientes no obesos). Al asociar otro FRCV (HTA, tabaquismo, dislipidemia) a la obesidad se produce un incremento de las concentraciones plasmáticas medias de las moléculas proinflamatorias.

En la visita de seguimiento a los 3 meses no se producen modificaciones significativas en los niveles en plasma de citocinas proinflamatorias ni antiinflamatorias en función del grupo de intervención.

Conclusión: La obesidad se asocia a un incremento en plasma de moléculas proinflamatorias, que se exacerba al asociar otro FRCV tradicional, y a un descenso de las antiinflamatorias. En estos pacientes con obesidad, la disminución de peso secundaria a la adquisición de hábitos de vida saludables no conlleva modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas medias de citocinas proinflamatorias ni de antiinflamatorias.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	18
1. Epidemiología de la ECV.....	18
2. Factores de riesgo cardiovascular.....	20
2.1 Envejecimiento:.....	21
2.2 Genética:.....	22
2.3 Factores ligados al sexo:	23
2.4 DM:	23
2.5 Resistencia a la insulina / glucemia elevada / hiperinsulinismo:	24
2.6 HTA:.....	25
2.7 Obesidad:.....	26
2.8 Dietas:.....	29
2.9 Estado proinflamatorio:	30
2.10 Tabaquismo:	32
2.11 Dislipidemia:.....	34
2.12 Estado protrombótico:	35
2.13 Hiperhomocisteinemia:.....	35
2.14 Microalbuminuria:.....	36
3. Fisiopatología de la ECV: aterosclerosis	37
4. Prevención de la ECV	41
5. Diagnóstico de la ECV.....	46
OBJETIVOS	49
METODOLOGÍA.....	51
1. Diseño del estudio y pacientes reclutados:	51
2. Determinación de las variables biométricas, bioquímicas y de función vascular:.....	53
2.1 Análisis de sangre y orina:	53
2.2 Exploraciones complementarias:	54
3. Análisis estadístico:	59

4. Aspectos éticos y legales:	59
RESULTADOS Y DISCUSIÓN. BLOQUE 1: Relación de los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de diferentes FRCV	62
1. Descripción general de la muestra de estudio.....	62
2. Análisis de los factores inflamatorios y de estrés oxidativo	64
3. Relación de factores inflamatorios y de estrés oxidativo con la presencia de factores de riesgo cardiovascular.....	66
3.1 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de hipertensión arterial.....	68
3.2 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de obesidad.....	71
3.3 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de tabaquismo.....	81
3.4 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de dislipidemia.....	85
3.5 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de aterosclerosis	87
BLOQUE 2: Relación de los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias con la presencia de diferentes FRCV y efecto de las intervenciones higiénico-dietéticas en pacientes con obesidad.....	94
1. Descripción general de la muestra de estudio.....	94
2. Análisis de los niveles de IL-1 β y adiponectina	95
3. Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de distintos grados de obesidad	96
4. Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la asociación de distintos FRCV	108
4.1 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de HTA	108
4.2 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de tabaquismo.....	110
4.3 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de dislipidemia.....	113
4.4 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de aterosclerosis	120
5. Efecto de las intervenciones higiénico-dietéticas encaminadas a promover hábitos de vida saludables sobre los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina.....	122

DISCUSIÓN FINAL	131
CONCLUSIONES.....	136
BIBLIOGRAFÍA	138

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el término enfermedad cardiovascular (ECV) es un concepto genérico con el que se designa un grupo amplio de enfermedades del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares y las arteriopatías periféricas entre otras muchas patologías ¹. En su mayoría las ECV se caracterizan por un origen común ya que el riesgo cardiovascular se traduce, en la práctica, en la posibilidad de desarrollar aterosclerosis (enfermedad inflamatoria-degenerativa resultado de la interacción de diferentes factores de riesgo extrínsecos o ambientales sobre una mayor o menor predisposición genética heredada) ^{1, 2}.

1. Epidemiología de la ECV

Las ECV son la causa más común de morbimortalidad en el mundo, representando la mitad de las muertes en mayores de 65 años ³. La longevidad poblacional adquirida con el mejor nivel de vida en las sociedades occidentales (se estima que, en Europa, en el 2050, una de cada tres personas tenga 65 años o más), así como el mejor control de otras enfermedades como las infecciosas y las nutricionales, desempeñan un papel importante en el aumento de la importancia relativa y absoluta de estas patologías ⁴. Sin embargo, no son enfermedades exclusivas del anciano, ya que se estima que en Europa están detrás del 30% de las muertes en individuos de menos de 65 años ^{1, 4}. Según la OMS, las ECV fueron responsables globalmente de más de 17,7 millones de muertes en todo el mundo durante el año 2015 ¹.

Además de su impacto en la mortalidad, las ECV representan la principal causa de discapacidad en Europa, donde en 2016 hubo 11,3 millones de pacientes hospitalizados por ECV; esto conlleva que la enfermedad cardiovascular le cueste a la economía de la Unión Europea 169000 millones de euros por año (lo que representa un promedio de 372 euros por habitante y año) ⁵.

En la población española la enfermedad cardiovascular constituye, de igual modo, la primera causa de morbimortalidad. En 2017, las ECV causaron

263,2 fallecimientos por cada 100000 habitantes según recoge el documento publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2018, y según se refleja en la siguiente tabla ⁶.

	Total	Hombres	Mujeres
Total enfermedades	424523	214236	210287
Enfermedades isquémicas del corazón	32325	19132	13193
Enfermedades cerebrovasculares	26937	11555	15382
Cáncer de bronquios y pulmón	22089	17241	4848
Demencia	21001	6977	14024
Insuficiencia cardiaca	19165	6964	12201
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	15486	11233	4253
Enfermedad de Alzheimer	15202	4335	10867
Enfermedad hipertensiva	12560	3986	8574
Cáncer de colon	11406	6586	4820
Neumonía	10222	5279	4943
Diabetes Mellitus	9773	4293	5480
Cáncer de páncreas	6868	3590	3278
Insuficiencia renal	6618	3043	3575
Cáncer de mama	6573	84	6489
Cáncer de próstata	5938	5938	0

Tabla 1: Nº de defunciones según las causas de muerte más frecuentes en el año 2017

(INE 2018 ⁶)

Teniendo en cuenta la mencionada esperanza de vida creciente de la población, la disminución de la mortalidad de los eventos agudos (lo cual genera una proporción importante de individuos con riesgo incrementado de nuevos eventos y de mortalidad) y el mal control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), se teme que el impacto de la ECV en la morbimortalidad en nuestro entorno muy probablemente seguirá aumentando ⁶.

2. Factores de riesgo cardiovascular

En las últimas décadas en España, ha habido un incremento considerable en la incidencia de diversos FRCV, definidos como cualquier característica que aumenta la probabilidad de padecer una patología cardiovascular o que acelera su instauración. La existencia de un FRCV no implica obligatoriamente una relación causa-efecto con la enfermedad ⁷.

Se incluyen dentro de los FRCV diversas características físicas, metabólicas, medioambientales y genéticas que pueden clasificarse en función de si son o no susceptibles de modificación mediante cambios en los estilos de vida (Tabla 2):

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Envejecimiento	Diabetes mellitus (DM)
Genética	Hipertensión arterial (HTA)
Factores ligados al sexo	Obesidad
	Dietas (excesivas/inadecuadas)
	Estado proinflamatorio
	Resistencia a la insulina
	Glucemia elevada
	Hiperinsulinismo
	Tabaquismo
	Dislipidemia
	Estado protrombótico
	Homocisteinemia
	Microalbuminuria

Tabla 2: Principales factores de riesgo cardiovascular ^{7, 8}

Debe tenerse en cuenta que conforme aumenta el número de FRCV, el riesgo de enfermedad se multiplica por un valor mayor que el número de factores de riesgo presentes, de modo que su acción conjunta se considera sinérgica y no sumatoria ⁸.

2.1 Envejecimiento:

La tasa de mortalidad cardiovascular aumenta exponencialmente a medida que se incrementa la edad⁹. La comparación de la edad biológica con la edad cronológica en una población permite establecer si el patrón de envejecimiento vascular es el esperado o se halla acelerado, siendo esta última situación conocida como Envejecimiento Vascular Acelerado (EVA) (Figura 1)¹⁰. El concepto de EVA se ha generalizado para definir aquellas situaciones de disociación entre la edad cronológica y la biológica de la pared arterial. Su determinación permite distinguir entre el envejecimiento fisiológico asociado a la mayor edad del individuo y aquel que se presenta más precozmente, y que se caracteriza fundamentalmente por aterosclerosis acelerada^{11, 12}.

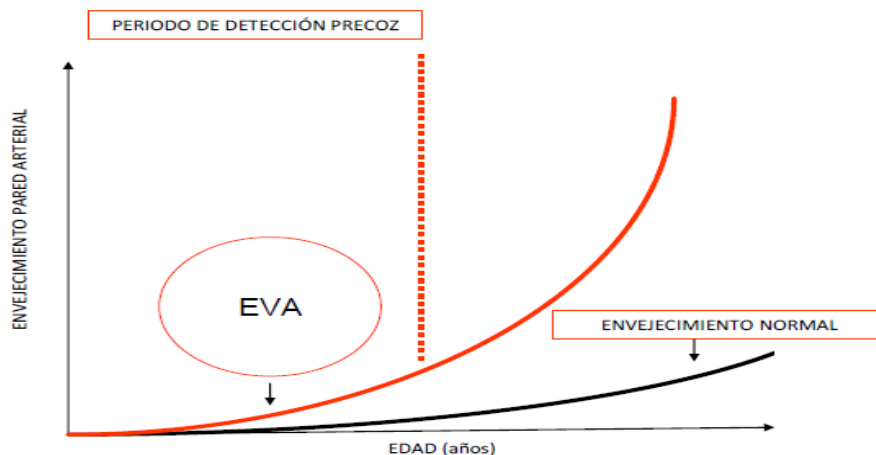


Figura 1: Gráfico comparativo de envejecimiento vascular normal vs. acelerado¹³

El Síndrome de EVA se caracteriza por la presencia asociada de^{14, 15}:

- Pérdida de elasticidad arterial.
- Disfunción endotelial y vasodilatación alterada.
- Inflamación vascular.
- Aumento de espesor íntima media carotídeo.
- Alteración de la regulación capilar.
- Disminución de la actividad de la telomerasa.
- Acortamiento de la longitud de los telómeros.
- Alteración del metabolismo de la glucosa.
- Resistencia a la insulina.
- Aumento del estrés oxidativo.

- Calcificaciones arteriales difusas.
- Aumento de sustancias secretadas por la matriz.
- Degeneración y esclerosis de pequeños vasos.
- Historia de crecimiento intrauterino retardado.
- Descendencia con bajo peso al nacer.
- Daño independiente de factores de riesgo cardiovascular tradicionales en órganos diana cardíaco, cerebral y renal.

2.2 Genética:

La inmensa mayoría de las ECV son complejas, es decir, tienen su causa en la interacción entre polimorfismos en múltiples genes con factores de riesgo ambientales. Las investigaciones realizadas hasta la actualidad apuntan a que la expresión de cada factor de riesgo tiene su propio control genético, lo que modificará la respuesta a diferentes exposiciones ambientales ¹⁶. Uno de los objetivos de la investigación actual es determinar qué genes, y dentro de estos genes, qué variantes genéticas son causantes de las ECV. La identificación de variantes genéticas asociadas a ECV puede ser útil para mejorar su prevención, el tratamiento y el conocimiento sobre el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad ^{16, 17}.

Los FRCV tradicionales (obesidad ¹⁸, HTA ^{19, 20, 21}, dislipidemia ²² y DM ^{23, 24, 25}) presentan una heredabilidad estimada entre el 40-80%, aunque su análisis por separado no es tan concluyente (Tabla 3):

FRCV	Formas	Origen	Heredabilidad
	monogénicas	multifactorial	
Obesidad	10%	90%	15-20%
HTA	5%	95%	10-15%
Dislipidemia	< 1%	≈ 99%	10-15%
DM	1%	99%	≈ 13%

Tabla 3: Características genéticas de los FRCV tradicionales

2.3 Factores ligados al sexo:

Las mujeres, antes de la menopausia, presentan un menor riesgo cardiovascular que los varones de edad similar, debido a la acción vasodilatadora de los estrógenos que estimulan la síntesis de óxido nítrico (NO) y prostaciclina en el endotelio vascular. De manera similar, las subidas de presión arterial con la edad son menos intensas en las mujeres que en los hombres. Pero, tras la menopausia, este patrón se invierte y la presión arterial de las mujeres llega a sobrepasar a la de los hombres de su misma edad ²⁶; esto se debe a que la rigidez arterial de las mujeres es mayor que la de los hombres, pero se ve contrarrestada por los estrógenos durante la edad fértil de la mujer ²⁷. Además, los estrógenos son hormonas antiaterogénicas ya que disminuyen la agregación plaquetaria, disminuyen la inflamación, favorecen el inotropismo y aumentan el gasto cardíaco ^{28, 29}.

Así pues, cuando se agota la reserva folicular ovárica se produce una disminución de la tasa de estrógenos y progestágenos circulantes, con la consiguiente disminución de su efecto cardioprotector e inmunoregulador de la respuesta inflamatoria ²⁸. Además, como la esperanza de vida de las mujeres es mayor que la de los varones, la carga de procesos crónicos cardiovasculares también lo es ^{27, 28}.

2.4 DM:

La OMS definió la diabetes en el año 1999 como “las alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas” ³⁰.

Según el primer informe mundial sobre la diabetes publicado por la OMS, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta ³¹. Las previsiones para el futuro no son nada halagüeñas, ya que según la Federación Internacional de Diabetes se estima que en el año 2030 se alcancen los 578 millones de diabéticos en el mundo ³².

La primera causa de morbimortalidad de la DM viene dada por las complicaciones cardiovasculares, identificándose a la DM como el mayor factor de riesgo independiente para la ECV incluso tras ajustar por edad avanzada, HTA, tabaquismo, hipercolesterolemia e hipertrofia ventricular izquierda. El hecho de tener diabetes multiplica por 2-4 el riesgo de mortalidad por ECV ³³; siendo más significativo este exceso de mortalidad en mujeres (4-5 veces) que en hombres (2-3 veces) ³⁴.

Se pueden afectar tanto vasos de mediano y gran calibre (complicaciones macrovasculares), más frecuentes en la DM2, como vasos de pequeño calibre (complicaciones microvasculares), más frecuentes en la DM1; en cualquiera de los casos se considera la aterogénesis como base de la angiopatía diabética ³², ³⁵.

La aterosclerosis del paciente diabético en comparación con la del paciente no afectado de DM se caracteriza por ³⁵:

- La precocidad en el momento de instauración: el paciente diabético desarrolla aterosclerosis de forma acelerada comparado con el no diabético, debido a un trastorno metabólico generalizado que incluye hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia, pérdida de la función reguladora del endotelio, tendencia a la vasoconstricción y a un estado protrombótico ^{36, 37}.
- La mayor agresividad.
- La presencia de más complicaciones.
- La peor evolución y respuesta al tratamiento.

2.5 Resistencia a la insulina / glucemia elevada / hiperinsulinismo:

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus funciones biológicas en los tejidos diana, es decir, la incapacidad del organismo de responder normalmente a las acciones de la insulina. Cuando se produce resistencia a la insulina surge un estado de hiperglucemia que, a su vez, va a dar lugar a una sobreestimulación de las células β del páncreas, produciéndose así una reacción compensatoria en forma de hiperinsulinemia. Las células β se acaban descompensando y surge la DM2

³⁸. Además, la resistencia a la insulina provoca intolerancia a la glucosa, especialmente si se genera una hiperinsulinemia compensatoria ³⁹.

La hiperglucemia favorece el desequilibrio entre la disponibilidad de NO y la acumulación de especies reactivas de oxígeno, lo que conduce a una disfunción endotelial sistémica que agrava la aterosclerosis y las enfermedades microvasculares propias de la diabetes (retinopatía, neuropatía, etc.) ⁴⁰. Así pues, muchas de las complicaciones de la DM, tanto micro como macrovasculares se pueden atribuir a la hiperglucemia prolongada ⁴¹.

Por otra parte, se ha demostrado que la resistencia a la insulina genera perfiles lipídicos similares a los dislipémicos (niveles altos de triglicéridos y LDL, y bajos de HDL). En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina anula el efecto lipogénico de la insulina, dando lugar a una mayor liberación de ácidos grasos libres ⁴². La gran variedad de citocinas del tejido adiposo actúa, en condiciones patológicas, modulando la sensibilidad a la insulina y facilitando la resistencia a la misma, la cual se convierte en un factor etiopatogénico fundamental de numerosas enfermedades cardiovasculares ⁴³.

Mientras que, aunque muchos hipertensos muestran intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, esto no demuestra una asociación causal entre ambas patologías, ya que los pacientes con insulinoma no son hipertensos y el control farmacológico de la HTA no mejora la intolerancia a la glucosa ni la hiperinsulinemia ⁴⁴.

2.6 HTA:

Otro de los factores de riesgo clave de las ECV es la hipertensión. La HTA se considera un problema de salud pública por su alta prevalencia, porque tiene una importante repercusión sobre la morbimortalidad de quienes la padecen (los investigadores de la OMS calculan que la hipertensión es la causa por la que mueren anualmente nueve millones de personas ⁴⁵) y porque genera elevados costes económicos ⁴⁶. Además, hay que resaltar que la HTA se caracteriza por ser un proceso asintomático durante largos periodos de tiempo; su expresión clínica guarda relación con la aparición de lesiones sobre los órganos diana ⁴⁶.

El mecanismo por el que los pacientes hipertensos desarrollan enfermedad cardiovascular es múltiple:

1. La HTA provoca lesión en las paredes vasculares con aceleración del proceso aterotrombótico. La HTA es una de las causas desencadenantes más importantes de la aterosclerosis, ya que la presión y el flujo son los primeros factores a los que está expuesto el endotelio arterial disfuncionante ⁴⁷.

La inflamación crónica que genera la aterosclerosis provoca HTA liberando citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 β (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6) entre otras muchas. De este modo se genera un círculo de retroalimentación entre la HTA y la aterosclerosis ^{48, 49}.

2. La HTA favorece el desarrollo de hipertrofia y remodelado del ventrículo izquierdo y cambios secundarios en la aurícula izquierda que incrementan el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular ⁵⁰.
3. Existe el problema añadido de que los hipertensos, con mayor frecuencia que los no hipertensos, suelen presentar asociados otros FRCV. En el estudio Framingham se demostró la asociación directamente proporcional entre HTA y riesgo cardiovascular, con un incremento proporcional a los aumentos en las cifras de presión arterial ⁵¹.

2.7 Obesidad:

Se define como “una situación en la que hay un exceso de grasa corporal y, por tanto, de tejido adiposo”, por lo que podría considerarse como una enfermedad crónica multifactorial en la que influye significativamente la interacción genotipo-ambiente, y cuya repercusión va a tener lugar a nivel sistémico. La obesidad es la consecuencia de un desequilibrio en el balance entre la ingesta y el gasto energético y, en la actualidad, se considera un problema de salud pública ya que, desde 1975, su prevalencia se ha triplicado en todo el mundo ⁵².

La OMS define el índice de masa corporal (IMC) como el estándar utilizado para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Su cálculo es el resultado de dividir el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros

(kg/m²). De acuerdo con la anterior definición podemos realizar la siguiente clasificación (Tabla 4) ⁵³:

IMC	Categoría
< 18.5	Insuficiencia ponderal
18.5-24.9	Intervalo normal
25-29.9	Sobrepeso
30-34.9	Obesidad grado I
35-39.9	Obesidad grado II
≥ 40	Obesidad grado III o mórbida

Tabla 4: Clasificación de sobrepeso y obesidad según IMC (kg/m²)

El uso concomitante del IMC y del perímetro de cintura (PC) constituye un predictor independiente de mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Con la evaluación conjunta de ambos parámetros determinaremos el riesgo relativo de que el paciente presente comorbilidades metabólicas, otras enfermedades asociadas a la obesidad y ECV, como la DM2 (Tablas 5 y 6) ⁵³.

	Riesgo aumentado	Riesgo muy aumentado
Hombre	≥ 94	≥ 102
Mujer	≥ 80	≥ 88

Tabla 5: Circunferencia de la cintura en cm asociada con aumento del riesgo de complicaciones metabólicas ⁵³

	IMC (kg/m ²)	Riesgo de enfermar	
		PC Hombres < 102 cm Mujeres < 80 cm	PC Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm
Peso normal	18,5-24,9	<i>Ninguno</i>	<i>Ligeramente aumentado</i>
Sobrepeso	25-29,9	<i>Ligeramente aumentado</i>	<i>Aumentado</i>
Obesidad grado I	30-34,9	<i>Aumentado</i>	<i>Alto</i>
Obesidad grado II	35-39,9	<i>Alto</i>	<i>Muy alto</i>
Obesidad grado III	≥ 40	<i>Muy alto</i>	<i>Muy alto</i>

Tabla 6: Riesgo relativo de comorbilidades mayores según el IMC y el PC (tomado y adaptado de SEEDO) ⁵³

Según la OMS en 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso (39% de la población adulta), de los cuales, más de 650 millones eran obesos (13%)⁵⁴. El sedentarismo es un factor clave en el desarrollo de obesidad y, a largo plazo, explica las actuales proporciones pandémicas de las enfermedades no transmisibles, como la obesidad⁵².

En la sociedad del siglo XXI la obesidad ha dejado de ser considerada como un problema estético para ser reconocida como una enfermedad de carácter crónico y al mismo tiempo un reconocido factor de riesgo para muchas otras patologías, dado que aumenta sustancialmente no sólo el riesgo de diabetes y de ECV, sino también ciertos tipos de cáncer⁵⁵ y otras enfermedades altamente prevalentes como síndrome de apnea-hipopnea del sueño, gota, osteoartritis, etc.^{56, 57, 58}

En los últimos años se ha incrementado considerablemente el conocimiento que se posee de la función del tejido adiposo, poniendo en evidencia que no sólo interviene en el almacenamiento y movilización de grasas, sino que se debe considerar un importante órgano endocrino (hormonalmente activo), con actividad tanto paracrina como autocrina, ya que los adipocitos sintetizan y liberan una gran cantidad de péptidos fisiológicamente activos, entre los que se encuentran la adiponectina, la leptina, la omentina y la resistina entre otros muchos^{58, 59}. Este cambio de concepto se inició en 1994⁶⁰ con el descubrimiento de la leptina como citocina liberada por los adipocitos en respuesta a aumentos en el estado nutricional. Posteriormente, en 2006⁶¹, le llegó el turno a la adiponectina (única citocina antiinflamatoria en los vasos, que se caracteriza porque su concentración cambia de manera inversa al peso corporal, por lo que su descenso en plasma favorece la inflamación y la disfunción endotelial); y a partir de ahí se descubrieron más citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, proteína C reactiva (PCR) y MCP-1, cuya característica común es el aumento de su concentración en relación directa con el grado de obesidad^{58, 59}.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes obesos presentan un estado inflamatorio crónico de bajo grado, como una consecuencia del incremento en la masa del tejido adiposo, en el que participan una red de células y moléculas del sistema inmune innato^{60, 62}. Los mediadores inflamatorios expresados en los adipocitos, entre los cuales cabe destacar TNF- α , IL-6,

proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), interferón gamma, leptina, adiponectina y resistina, pueden ejercer efectos locales en el propio tejido adiposo o bien realizar efectos sistémicos en otros órganos como hígado, tejido adiposo y músculo^{61, 63}. Si bien, el origen de los estímulos que persisten durante la inflamación de bajo grado presente en la obesidad no es del todo conocido^{58, 59}.

La obesidad, favorecida y mantenida por el aumento de la ingesta calórica y la disminución del gasto energético, comienza a causar problemas metabólicos cuando el tejido adiposo no es capaz de almacenar el exceso de grasa de forma segura, acumulándose en órganos no grasos, como el miocardio, y dando lugar a los consiguientes problemas estructurales. En esta situación de exceso de aporte calórico los adipocitos se hipertrofian, con lo que al aumentar el volumen de la masa adiposa se pueden dar situaciones de hipoxia tisular si la distancia de difusión de oxígeno es excesiva o por el mero hecho de tener un mismo flujo de sangre para un mayor volumen de territorio a irrigar. Si este déficit de aporte de oxígeno se mantiene en el tiempo puede generarse una necrosis, y la infiltración de macrófagos, colaborando a esta destrucción tisular el aporte de más citocinas y otros productos proinflamatorios^{58, 61}.

2.8 Dietas:

Ciertos hábitos alimentarios aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, así, por ejemplo, el consumo de grasas trans (considerándose como tales aquellas derivadas de convertir aceites líquidos en grasas sólidas), perjudica la función de la pared que reviste las arterias conduciendo a una progresiva disfunción endotelial. Del mismo modo, la evidencia científica relaciona las grasas saturadas (muy frecuentes en las denominadas carnes rojas) con elevadas concentraciones sanguíneas de colesterol y el alto consumo de sodio con un incremento de la presión arterial, contribuyendo ambos factores en aumentar el riesgo de ECV^{63, 64}.

Recientemente se ha sugerido que los efectos antiinflamatorios y antioxidantes atribuibles a determinados alimentos podrían explicar, al menos en parte, la eficacia de estos sobre obesidad, DM2, enfermedades coronarias... Por ejemplo, los alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega 3, como las nueces, han demostrado mejorar la función endotelial y se han asociado

inversamente con biomarcadores inflamatorios ⁶⁴. De igual modo, el consumo moderado de vino ha demostrado que se relaciona favorablemente con la inflamación, la salud vascular o ambas, posiblemente debido a sus componentes antioxidantes y flavonoides ^{65, 66}.

De forma general, y en este sentido, se ha propuesto que una dieta rica en frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales, pescado y frutos secos, lo que se conoce como patrón de dieta mediterránea, por su elevado contenido en componentes antiinflamatorios, podría proteger ante el desarrollo y progresión de las ECV al disminuir la inflamación y, por tanto, mejorar la función endotelial ^{67, 68, 69}. Todo ello ha conllevado que actualmente se considere a la dieta mediterránea como el paradigma de dieta cardioprotectora ⁶⁸, la cual se ha demostrado efectiva no sólo en la prevención CV, sino también en el control de las complicaciones asociadas a la DM ^{70, 71}.

A la hora de la práctica clínica diaria los profesionales sanitarios no debemos olvidar que la intervención sobre la modificación del estilo de vida es más coste-efectiva que los tratamientos farmacológicos sobre todo en los individuos con mayor IMC, PC e índice cintura-cadera por su efecto beneficioso, entre otros factores, sobre la insulinoresistencia ⁷².

Además, cada día es más necesario estar actualizado en cuestiones como los diferentes productos dietéticos y los alimentos funcionales, por su crecimiento y publicidad exponencial, y teniendo en cuenta su posible interacción con fármacos. Así, si bien es cierto que los fitoesteroles vegetales reducen la concentración de colesterol, estos interactúan con la ezetimiba, disminuyendo su eficacia e incrementando sus efectos secundarios ^{73, 74}.

2.9 Estado proinflamatorio:

La inflamación constituye un factor fundamental de la aterosclerosis al ser un elemento constante durante todo el proceso de formación y desarrollo de la placa de ateroma ⁷⁵.

Un estado proinflamatorio se caracteriza por un elevado número de citocinas proinflamatorias en plasma, dentro de las cuales podemos incluir:

- TNF- α : Citocina inductora de la respuesta inflamatoria ⁷⁶. Estimula la síntesis de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad

(VLDL) y aumenta la expresión de moléculas de adhesión. Posee múltiples funciones entre las que destacan su capacidad proinflamatoria, proaterogénica, favorecedora de resistencia a la insulina y de la dislipidemia, alterando la función adipocitaria y su poder de expansión ⁷⁷.

El TNF- α influye en la patogénesis de la aterosclerosis debido a que está involucrado en la síntesis de proteínas de fase aguda, como la PCR, y de otras citocinas, como la IL-1 y la IL-6, que actúan como factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares ^{76, 77}.

- IL-1 β : El TNF- α estimula la producción de IL-1 β en células endoteliales, monocitos y fibroblastos. Además, la IL-1 β estimula su propia producción en células endoteliales y monocitos, siendo importante su implicación como inductor de inflamación sistémica precoz ⁷⁸. Durante la década de 1980, diferentes observaciones permitieron plantear ya la hipótesis de que la IL-1 β participa en la aterogénesis, si bien no ha sido hasta años más tarde cuando se ha comprobado que la IL-1 β favorece la expresión de la lipasa endotelial, enzima que cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de las moléculas de HDL favoreciendo su aclaramiento de la circulación. La expresión de la lipasa endotelial está relacionada con los macrófagos localizados en la placa de ateroma y sus niveles plasmáticos parecen ser más elevados en individuos con aterosclerosis que en aquellos aparentemente sanos ⁷⁹. Cabe destacar que diversas investigaciones han puesto de relevancia su asociación con la reciente pandemia mundial de coronavirus COVID-19, ya que se ha comprobado que los pacientes críticos tienen mayor cantidad de IL-1 β y de IL-6 en suero que los pacientes con infección respiratoria leve, demostrando que la gravedad de la enfermedad se correlaciona positivamente con los niveles de expresión de ambas citocinas ^{80, 81}.
- IL-8: Es una citocina proinflamatoria expresada y secretada por el tejido adiposo y células espumosas ^{82, 83}. Sus funciones principales

son la inhibición de la acción de la insulina en el tejido adiposo, favoreciendo la resistencia a la insulina ^{54, 84}, y la participación en la migración transendotelial leucocitaria, fundamentalmente neutrofílica ⁸⁵ y monocitaria ^{86, 87}.

- **IL-6:** Es una citocina multifuncional, intermediaria en procesos inflamatorios y de estrés, producida por diferentes tipos celulares (adipocitos, células inmunitarias, endoteliales, fibroblastos, miocitos...) ^{88, 89}. Es importante su relación con la dislipidemia ya que origina un aumento de triglicéridos y disminución de HDL colesterol por inhibición de lipoproteinlipasa (LPL) adipocitaria, con la consiguiente repercusión en la regulación de la captación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo ⁹⁰. Su papel en la fisiopatología de la infección por el COVID-19 ya ha sido explicada con anterioridad ^{80, 81}.

2.10 Tabaquismo:

El tabaquismo es considerado por la OMS como una enfermedad en sí misma, responsable de la aparición de otras enfermedades, cuyas principales características son ⁹¹:

- ser adictiva
- crónica
- incapacitante
- capaz de producir la muerte prematura: se considera la principal causa de muerte prevenible en los países desarrollados.
- susceptible de ser tratada

Según datos actualizados de 2019 del informe del Sistema Nacional de Salud sobre “Principales datos sanitarios”, el 22% de la población española consume tabaco a diario, correspondiendo al 19% de las mujeres y el 26% de los varones ⁹². El estudio Framingham demostró que, por cada 10 cigarrillos fumados diariamente, la mortalidad aumenta un 18% entre los hombres y un 31% entre las mujeres, estableciendo un claro efecto dosis dependiente ⁹³.

Se ha demostrado una relación consistente entre el tabaco y la calcificación en las arterias coronarias ⁹⁴, la cual se asocia con aterosclerosis y enfermedad coronaria ⁹⁵. De igual modo, se considera el tabaquismo como el factor de riesgo más importante para el desarrollo y progresión de la enfermedad arterial periférica (EAP) ^{96, 97, 98, 99}. Un metaanálisis de 17 estudios encontró una prevalencia de EAP sintomática 2,2 veces mayor en los fumadores en comparación con los no fumadores ¹⁰⁰. Seguir fumando acelera la progresión de la claudicación estable y se relaciona con eventos cardiovasculares isquémicos (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular) ^{95, 99}. Los estudios a largo plazo de pacientes con cardiopatía isquémica tipo síndrome coronario agudo han demostrado que los fumadores activos tienen peor pronóstico y las expectativas de vida se reducen significativamente con respecto a los no fumadores ⁹⁵.

Estas asociaciones se deben a que el tabaco origina disfunción endotelial, genera efectos procoagulantes y desestabiliza las placas de ateroma ⁹⁷. Además, el tabaco potencia de forma sinérgica el efecto de otros FRCV como:

- La dislipidemia: El tabaco eleva los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos ¹⁰¹, mientras que el abandono del hábito tabáquico produce un incremento en los niveles de HDL-colesterol ¹⁰².
- La DM: Tanto en fumadores activos como en exfumadores se ha descrito un aumento del riesgo de DM2 en fumadores y una asociación independiente entre el tabaco y la resistencia a la insulina, posiblemente mediada por la nicotina ¹⁰³.
- La HTA: Por lo que respecta al tabaco y la hipertensión arterial los hipertensos fumadores sufren elevaciones de la presión arterial de corta duración coincidentes con el consumo de cigarrillos y tienen una presión arterial media más elevada con respecto a los hipertensos no fumadores, efectos posiblemente mediados por la nicotina ¹⁰⁴.

A pesar de todo lo anterior, hay que resaltar que los mecanismos fisiopatológicos que son responsables de daño vascular relacionado con el tabaquismo no se han dilucidado y, posiblemente, sean múltiples. Entre los

mecanismos patogénicos implicados en la relación tabaco-aterosclerosis destacan: los trastornos lipídicos, las alteraciones del sistema de coagulación, la disfunción endotelial y los fenómenos inflamatorios ¹⁰⁵. Así pues, las alteraciones inducidas por el tabaco sobre el endotelio disminuyen su acción antitrombótica y aumentan la trombogénesis, contribuyendo a la alteración de la función plaquetaria ^{100, 105}.

Los mencionados efectos se producen desde el primer cigarrillo y son, en gran medida, reversibles a corto y medio plazo cuando se deja de fumar, haciéndose casi equiparables a los no fumadores con el paso de los años ¹⁰⁶.

2.11 Dislipidemia:

La dislipidemia o dislipidemia aterogénica es un trastorno del metabolismo lipídico que se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos, de colesterol y de proteínas Apo B y, por tanto, de las lipoproteínas LDL y VLDL, con cifras bajas de HDL ¹⁰⁷.

Se considera a la dislipidemia como uno de los principales factores de riesgo de cardiopatía isquémica, primera causa de mortalidad en el mundo y, a la vez como uno de los factores responsables de la disfunción endotelial, paso obligado para la reacción inflamatoria crónica. Se ha comprobado que una reacción inflamatoria en ausencia de hipercolesterolemia no genera lesiones ateroscleróticas, de lo cual se deduce el papel determinante de la hipercolesterolemia como factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. El riesgo de padecer aterosclerosis aumenta en consonancia con la concentración de colesterol total, incluso si esta no es lo suficientemente alta como para considerarlo dislipidemia (colesterol \geq 250 mg/dl) ¹⁰⁸.

El estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) demostró una relación continua y gradual entre la hipercolesterolemia y la mortalidad total y por cardiopatía isquémica ¹⁰⁹. Además, puso de manifiesto que reducir la hipercolesterolemia disminuye la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica y la enfermedad cardiovascular en general, tanto en prevención primaria como secundaria ^{110, 111}.

La modificación de los hábitos alimenticios de la población, junto a la práctica de un estilo de vida saludable, es la piedra angular que sustenta la prevención y el tratamiento de las dislipidemias y de las enfermedades

cardiovasculares en general, ya que ambas intervenciones tienen una relación coste/beneficio muy favorable. Así, el ejercicio físico ejerce un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, aumentando el colesterol HDL y disminuyendo los triglicéridos ¹⁰⁷.

2.12 Estado protrombótico:

La aterosclerosis va a dar lugar a la liberación de gran cantidad de citocinas, las cuales, a su vez, van a condicionar una respuesta inflamatoria sistémica que puede alterar diversos sistemas y, entre ellos, favorecer un estado procoagulante y, por tanto, protrombótico. Esto es debido a que la inflamación existente en la aterosclerosis origina un desequilibrio entre los factores procoagulantes (entre los que cabe destacar el factor von Willebrand, el factor tisular y el factor activador del plasminógeno (PAF)) y los anticoagulantes (inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), prostaciclina (PGI₂), trombomodulina, y activadores exógenos del plasminógeno entre otros), los cuales se mantienen en equilibrio en las personas sanas ^{112, 113}.

Este desequilibrio a favor de los factores procoagulantes da lugar a una formación patológica de trombos en venas, arterias o cavidades cardíacas, con las consecuencias clínicas subyacentes: trombosis venosa profunda, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico ¹¹⁴, etc.

Además de ser capaz de obstruir el flujo sanguíneo en el lugar de formación, los trombos pueden desprenderse y formar émbolos que obstruyen un vaso sanguíneo a distancia, dando lugar a embolia pulmonar, accidente cerebrovascular embólico, etc. ^{115, 116}

2.13 Hiperhomocisteinemia:

La homocisteína es un aminoácido cuya concentración en el organismo se puede alterar por causas genéticas o adquiridas (nutricionales, edad, sexo, fármacos, etc.) ¹¹⁷.

Los niveles elevados de homocisteína en sangre se relacionan con aterosclerosis masivas y oclusiones trombóticas en edades prematuras de la vida ⁴³. Además, los pacientes con hiperhomocisteinemia severa presentan no sólo aterosclerosis temprana, sino también mayor predisposición a trombosis venosas profundas y trombosis venosa recurrente ¹¹⁷.

Estas observaciones llevaron a proponer que la hiperhomocisteinemia era un factor de riesgo independiente de ECV con relación lineal. Este mecanismo fisiopatológico se podría explicar por el efecto dañino de la hiperhomocisteinemia sobre el endotelio (disfunción endotelial), sobre la modificación oxidativa de las LDL y su actividad protrombótica ¹¹⁷.

Sin embargo, este papel de la hiperhomocisteinemia como FRCV independiente está actualmente en entredicho, ya que existen discrepancias en las conclusiones de los diferentes ensayos epidemiológicos realizados en esta área; así, un estudio publicado en 2004 por Toole y cols. demostró que la bajada de los niveles de homocisteína en pacientes con infartos cerebrales no mejoraba su evolución ^{118, 119}.

Es decir, los resultados contradictorios publicados hasta el día de hoy sobre el papel de la hiperhomocisteinemia en el riesgo cardiovascular hacen que se deba considerar como un factor pronóstico en ciertos grupos con un perfil de alto riesgo para ECV (hipertensos, diabéticos...), pero no como un factor de riesgo en sí mismo ^{118, 120}.

2.14 Microalbuminuria:

En condiciones normales el paso de proteínas a través del glomérulo renal es prácticamente despreciable, por lo que su presencia en la orina nos indicará, en la mayoría de los casos, una lesión renal ¹²¹. Si bien no debemos olvidarnos de que existen situaciones que pueden causar proteinuria, sin lesión renal acompañante, entre las cuales podemos encontrar la deshidratación, la fiebre, el ejercicio físico extenuante o la exposición a frío extremo ¹²².

La primera proteína que traspasa la membrana glomerular y que, por lo tanto, se detecta en la orina, es la albúmina. La presencia de albúmina en la orina está directamente relacionada con el grado de deterioro de la función glomerular, por lo que, se considera que la microalbuminuria (definida como la excreción de >30 mg de albúmina en la orina de 24 horas) se corresponde a una etapa inicial de nefropatía ¹²¹.

En la DM la microalbuminuria se relaciona con un estadio precoz de deterioro renal y con una mayor morbimortalidad por ECV. De forma similar, en la HTA, la microalbuminuria se correlaciona con cifras más elevadas de presión

arterial y con la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo y del grosor de la íntima arterial ¹²³.

Así pues, aunque como hemos visto anteriormente, tradicionalmente se ha considerado a la microalbuminuria como un marcador del daño orgánico renal en el paciente con otros FRCV asociados (DM, HTA...), actualmente se ha demostrado que la microalbuminuria aparece en la población general de edad avanzada, en individuos no hipertensos y no diabéticos y se asocia de modo independiente con un incremento de la morbilidad cardiovascular ⁴⁷.

Es por todo lo anterior por lo que actualmente se considera la microalbuminuria como factor de riesgo independiente que interviene en el desarrollo de ECV ¹²⁴.

3. Fisiopatología de la ECV: aterosclerosis

El sustrato fisiopatológico común de las enfermedades cardiovasculares es la **aterosclerosis** ¹²⁵ que afecta a los vasos sanguíneos de la mayoría de los territorios corporales, siendo el coronario y el vascular cerebral los que más impacto tienen en el pronóstico vital del individuo.

Se considera la aterosclerosis como el resultado de la respuesta de la pared vascular a diferentes estímulos inflamatorios, tanto vasculares (HTA, radicales libres de oxígeno...) como extravasculares (infecciones), sobre una mayor o menor predisposición genética heredada, es decir, se considera la aterosclerosis como un proceso inflamatorio adaptativo crónico ¹²⁶.

La aterosclerosis se caracteriza por ser una enfermedad precoz con progresión temporal lenta y silente hasta que ocurren daños isquémicos por trombosis o estenosis significativas, en lo que se conoce como continuo cardiovascular, el cual comienza con los factores de riesgo que inician el daño tisular subclínico (los cuales han sido mencionados en el apartado anterior), para seguir con la enfermedad clínica, que va a evolucionar a evento cardiovascular ^{126, 127}.

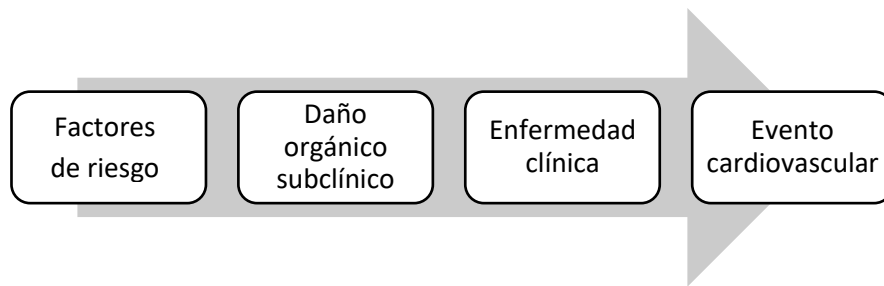


Figura 2: Propuesta de continuo cardiovascular

(tomado y adaptado de González-Juanatey ¹²⁷)

Antes de que se produzca enfermedad clínica, la primera manifestación subclínica de la enfermedad aterosclerótica es la **disfunción endotelial**, que se define como la incapacidad del endotelio de mantener la homeostasis vascular. Las causas de esta disfunción del endotelio vascular son variadas, incluyendo distintos factores mecánicos (fuerzas mecánicas de fricción y de tensión), físicos (hipertensión, etc.), químicos (monóxido de carbono, disminución de la producción de NO, hiperglucemia, hipercolesterolemia, etc.) e inmunológicos ^{128, 129}.

Dentro de los factores químicos que influyen en el desarrollo de la disfunción endotelial, cabe destacar el papel de los mediadores que participan en la respuesta inflamatoria vascular como angiotensina II, especies reactivas de oxígeno, prostanoïdes, productos avanzados de glicosilación, lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, ácidos grasos libres, endotoxinas bacterianas y determinadas citocinas ¹²⁸.

La sobreproducción de especies reactivas del oxígeno va a dar lugar a una disminución de la biodisponibilidad del NO, con la consiguiente pérdida del efecto vasodilatador característico del NO sobre el endotelio. Esta disminución de las relajaciones dependientes de endotelio conlleva inflamación vascular, una menor elasticidad arterial y un proceso acelerado de aterogénesis ¹²⁹.

Además de alterar su permeabilidad, el endotelio disfuncional expresa moléculas de adhesión celular, como las P-selectinas y las E-selectinas, que permiten la entrada de leucocitos de la sangre hacia los tejidos, así como de lipoproteínas ^{130, 131}. Una vez en el espacio subendotelial, una parte de estas partículas pasan a través de la capa íntima. Así, las partículas liberadas por el endotelio disfuncional vuelven, en gran medida, a entrar en la circulación, mientras que algunas quedan atrapadas en la capa íntima, lo que generará un

engrosamiento patológico de dicha capa. Durante esta fase de desarrollo de la placa aterosclerótica los macrófagos, además de acumular lípidos, liberan nuevos factores de crecimiento (predominantemente factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α)) y citocinas (fundamentalmente IL-1 β , IL-8) e IL-6), que atraerán, a su vez, a nuevos macrófagos y células musculares lisas al lugar de la inflamación ¹²⁸.

Estas citocinas segregadas por los macrófagos contribuyen a que en el espacio subendotelial se produzca una modificación química fundamentalmente de tipo oxidativo de las moléculas lipídicas ¹³². La acumulación de LDL oxidadas en el interior de los macrófagos producirá la típica morfología de **célula espumosa** característica de las lesiones ateroscleróticas ^{133, 134}.

La acumulación de las células espumosas en la íntima arterial da lugar a la formación de las denominadas “**estrías grasas**” que hacen protrusión por debajo de la capa endotelial distorsionada. Las estrías grasas constituyen la primera alteración macroscópica de la placa de ateroma ^{132, 135}. Si el proceso de acumulación de moléculas lipídicas oxidadas continua, la interacción de las células de la pared vascular con los componentes de la estría grasa va a dar lugar a la formación de un ateroma ¹³⁶.

La progresión del ateroma lo convierte en un ateroma maduro y en este se forma un capuchón fibroso que puede protruir hacia la luz del vaso. El capuchón fibroso recubre al núcleo necrótico y forma el fibroateroma ¹³⁶.

Las lesiones complicadas son placas fibrosas calcificadas que tras padecer fenómenos de necrosis, ulceración y trombosis sufren una progresiva debilitación, con lo que tienden a ser más inestables. Las placas evolucionadas se encuentran predispuestas para su ruptura. Una vez que la placa se rompe, su contenido se expone a la sangre circulante, con riesgo de trombosis; y los macrófagos existentes en la superficie de la placa de ateroma también estimulan la trombosis porque contienen TNF- α , que a su vez estimula la síntesis de trombina in vivo. Es decir, cuando ocurre la ruptura de la placa de ateroma, el estado protrombótico y proinflamatorio promueve la extensión del trombo, con la consiguiente posibilidad de disección, hemorragia, trombosis y embolia ^{137, 138}.

La inestabilidad de la placa aterosclerótica en el ser humano se relaciona tanto con factores locales, como niveles altos de partículas de LDL modificadas

por oxidación ¹³⁹, como con factores sistémicos tales como infección, inflamación, autoinmunidad o influencia genética ^{139, 140}. Los macrófagos juegan un papel fundamental en la formación de una placa vulnerable porque: liberan citocinas que causan inflamación de la pared vascular y, además, producen TNF- α que induce un mayor reclutamiento de células y disminuyen la resistencia de la cápsula fibrosa ¹³⁸.

Todo lo expresado con anterioridad se encuentra representado gráficamente en la figura 3.

Si analizamos por separado el papel de alguno de los FRCV tradicionales en la fisiopatología de la aterosclerosis nos encontramos con que:

- **HTA:** Aunque el papel de la HTA en el desarrollo de la placa de ateroma es poco conocido, se ha postulado que el exceso de presión influiría en la disfunción endotelial con el consiguiente incremento de su permeabilidad ¹³⁶.
- **Tabaquismo:** Los mecanismos a través de los cuales el tabaco favorece el desarrollo de aterosclerosis son múltiples y entre ellos destacan ¹³⁶:
 - la lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante
 - el aumento del fibrinógeno
 - el aumento de la adherencia y la agregabilidad plaquetaria
 - el aumento de la oxidación de las LDL
 - el descenso de la concentración de HDL
- **DM:** La DM favorece la aterosclerosis por distintos mecanismos ¹³⁶:
 - un perfil lipídico desfavorable (elevación de los triglicéridos, descenso de HDL, partículas de LDL pequeñas y densas)
 - presencia de LDL modificadas
 - hiperinsulinismo
 - hipercoagulabilidad
 - aumento de marcadores inflamatorios

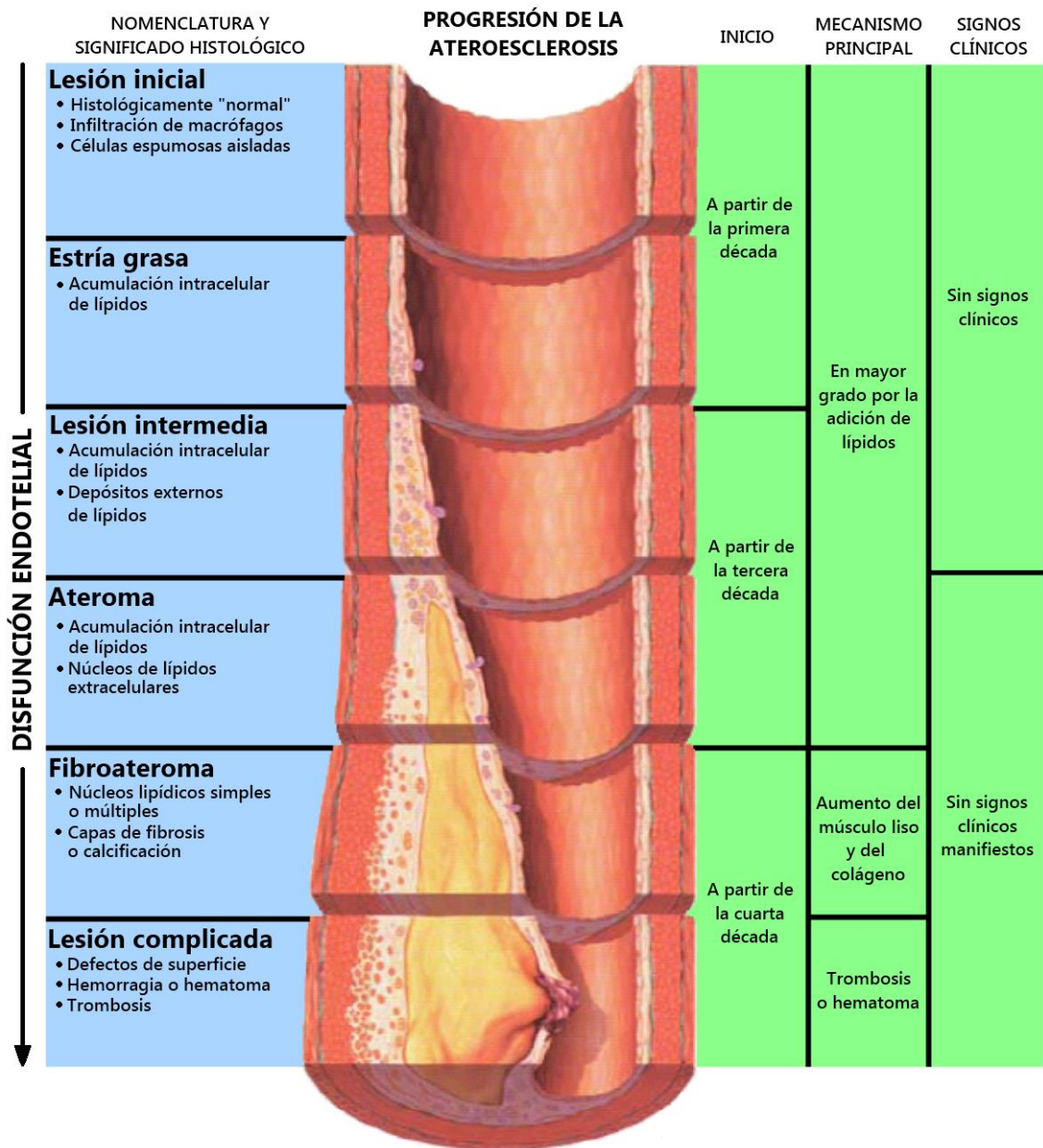


Figura 3: Esquema de la fisiopatología de la aterosclerosis

(tomado y adaptado de Netter: Atlas de Anatomía humana ¹⁴⁰)

4. Prevención de la ECV

A la hora de abordar la prevención de la ECV debemos diferenciar la prevención primaria (evita la aparición inicial de una enfermedad) de la secundaria (interrumpe, previene o minimiza la progresión de una enfermedad en una fase precoz); si bien ambas han demostrado su beneficio al disminuir significativamente las tasas de morbi-mortalidad cardiovascular ^{141, 142}.

En prevención cardiovascular se denomina prevención primaria a la intervención sobre los FRCV susceptibles de modificación mediante cambios en los estilos de vida, con el objetivo de reducir la incidencia de ECV ¹⁴³. Este tipo de prevención se puede realizar mediante dos tipos de estrategias:

1. **Estrategia poblacional o comunitaria:** se dirige al conjunto de la población, con independencia de que tengan o no el factor que les predispone, con una mayor probabilidad, a desarrollar la enfermedad. Se lleva a cabo a través de medidas legislativas (como fue la ley antitabaco del año 2010) y de promoción de la salud (como potenciar en los medios de comunicación una dieta saludable con mayor consumo de frutas y verduras) ^{143, 144}.
2. **Estrategia individual:** enfocada hacia individuos con un determinado factor de riesgo que les hace más vulnerables a desarrollar la enfermedad. Un ejemplo sería la identificación precoz, por parte de los servicios de Atención Primaria, de los pacientes hipertensos o dislipidémicos, reduciendo en lo posible dichos factores de riesgo ^{143, 144}.

La prevención secundaria consiste en la actuación sobre los FRCV en personas con enfermedad cardiovascular para evitar nuevos episodios entre quienes ya han padecido alguno, ¹⁴².

Así pues, de forma general, la prevención de la ECV se define como un conjunto de acciones coordinadas dirigidas a la población o a una persona con el fin de eliminar o minimizar el impacto de las ECV y las discapacidades asociadas. El abordaje de los FRCV debe realizarse de manera integral o global, con el objetivo de reducir la probabilidad de presentar una ECV en el futuro, así como la pérdida de calidad de vida, discapacidad y mortalidad asociadas ¹⁴⁵. Las medidas de actuación deben incluir:

- **Medidas farmacológicas** en los casos indicados, siempre en función de la intensidad del factor de riesgo, así como del riesgo cardiovascular (RCV) global ^{142, 146}.
- Intervenciones dirigidas a la **modificación del estilo de vida** y la adquisición de hábitos saludables. Como ya hemos mencionado con anterioridad, la intervención sobre la modificación del estilo de vida es más coste-efectiva que los tratamientos farmacológicos. Se recomienda

promover el conjunto de estilos de vida que han demostrado ser eficaces en la prevención cardiovascular: actividad física, alimentación saludable, control del peso y perímetro abdominal, y abandono de hábitos nocivos, como el tabaquismo ¹⁴⁷.

1) Actividad física: La importancia del ejercicio físico fue ya puesta de manifiesto en 1992 por la American Heart Association (AHA), que incluyó, en esa fecha, la inactividad física como FRCV. Hoy en día, el estilo de vida sedentario está considerado como uno de los principales FRCV, ya que la práctica regular de ejercicio físico ha demostrado:

- Prevenir o retrasar el desarrollo de HTA y disminuir los valores en individuos que ya la padecen ¹⁴⁸.
- Modificar la composición corporal con una disminución del peso corporal total y una disminución del porcentaje de masa grasa ¹⁴⁸.
- Mejorar el perfil lipídico: Reduce los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y VLDL y aumenta el HDL-colesterol ¹⁴¹.
- Disminuir la resistencia periférica a la insulina y la consiguiente hiperglucemia ¹⁴⁹.
- Retrasar el desarrollo de DM2 ¹⁵⁰.

Todo ello ha conllevado que, en la actualidad, se considere al ejercicio físico como uno de los pilares fundamentales en la prevención y tratamiento de la ECV, a pesar de que la relación entre la actividad física y la rigidez arterial es controvertida; mientras que el ejercicio aeróbico se ha asociado con una reducción en la progresión de la aterosclerosis ⁸² y parece prevenir y revertir la rigidez arterial ¹⁵¹, se ha descrito que el entrenamiento de resistencia de alta intensidad puede aumentar la rigidez arterial ¹⁵². Si bien es cierto, que las investigaciones científicas han demostrado una reducción de la rigidez arterial en sujetos sedentarios que se someten a un programa de ejercicio físico ¹⁵¹.

2) Alimentación saludable: La relación entre la dieta y la aparición de factores de enfermedad cardiovascular ha sido objeto de

numerosos estudios científicos, algunas de cuyas conclusiones más relevantes se exponen a continuación:

- La importancia de los lípidos de la dieta como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria, como la aterosclerosis, radica en sus implicaciones en el metabolismo celular. El tipo de grasa de la dieta puede influir directa o indirectamente, sobre alguno de los mediadores de la respuesta inflamatoria que, como hemos visto, participan en el desarrollo de la aterosclerosis. En este sentido el aceite de oliva ha demostrado ser la única sustancia grasa con capacidad cardioprotectora ¹⁵³.
- La investigación sugiere que las dietas con alto contenido de antioxidantes ricos en frutas y verduras y cereales integrales pueden disminuir la inflamación y mejorar la función endotelial ^{154, 155}.
- Los resultados con respecto al papel de las proteínas en las ECV muestran, según algunos estudios como el OmniHeart ¹⁴⁶, el INTERSALT ¹⁵⁶ y el MRFIT ¹⁵⁷, que existe una relación directa entre una dieta alta en proteínas y la reducción de la presión arterial. Debemos destacar por su protagonismo creciente, las proteínas de soja, cuya administración ha demostrado mejorar la aterosclerosis, aunque se desconoce con exactitud a qué se debe, puesto que existen isoflavonas asociadas que, en parte, podrían ser las responsables de las cualidades atribuidas a estos alimentos ¹⁵⁸.
- Con respecto a la fibra dietética, la “teoría de la fibra” surgió hace más de 40 años de las observaciones de Trowell y de Burkitt, en la que se propuso que una alimentación alta en fibra y carbohidratos sin refinar protege frente al estreñimiento, la diverticulosis, el cáncer de colon, la diabetes, la obesidad y las ECV ¹⁵⁹. Se ha establecido que la fibra dietética puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria a través de diferentes mecanismos, como mejorar

el perfil lipídico en sangre, bajar la presión arterial y mejorar la sensibilidad a la insulina y la actividad fibrinolítica ¹⁶⁰.

De manera general, un plan dietético cardiosaludable implica comer suficiente variedad de alimentos para cubrir los requerimientos nutritivos y, al mismo tiempo, proporcionar la cantidad de calorías adecuada para mantener un peso saludable. El mejor paradigma de una alimentación saludable se ha demostrado que es la **dieta mediterránea**, la cual, entre otros efectos cardioprotectores, mejora la función endotelial y disminuye el grosor de la íntima media carotídea, con lo que, en consecuencia, se reduce la mortalidad de causa cardiovascular ^{67, 68, 161}.

- 3) Control del peso y perímetro abdominal: Además de los cambios que se producen en otros FRCV al disminuir de peso: disminución de las cifras de presión arterial, menor predisposición al desarrollo de DM e incluso, normalización de los niveles de glucemia, mejoría del perfil lipídico, etc.; en los sujetos obesos la pérdida de peso se ha asociado con una disminución en las concentraciones sanguíneas de ciertas citocinas inflamatorias como el TNF- α , IL-6 e IL-8 ^{162, 163, 164}. En el caso de la adiponectina el efecto es inverso ya que, como ya se mencionó anteriormente, sus niveles se correlacionan negativamente con la adiposidad, comprobándose una duplicación de su concentración proporcional a la disminución de IMC ¹⁶⁵.

Hay que tener en cuenta que pequeñas pérdidas de peso de entre un 5-10% se correlacionan no solo con un mejor control de parámetros clínicos y metabólicos sino también psicológicos, y todo ello sin necesidad de apoyo farmacológico, solamente mediante cambios en el estilo de vida ^{166, 167}.

- 4) Abandono del tabaquismo: Existen evidencias claras de la relación entre RCV y tabaquismo y de la disminución de este riesgo con el cese del hábito tabáquico ¹⁶⁸. Se ha comprobado que dejar de fumar tras un evento coronario agudo produce un efecto beneficioso precoz, reduciéndose la mortalidad alrededor de un 50% ¹⁶⁹.

En función de la bibliografía consultada, el riesgo de enfermedad coronaria en el exfumador cae a niveles del nunca fumador a los 10 – 15

años del cese, aunque para otros, este riesgo podría seguir siendo del 10 – 20% ¹⁷⁰. Con respecto a la enfermedad cerebrovascular cae a niveles de los nunca fumadores a los 5 – 10 años del cese. Mientras que en la EAP el riesgo se mantiene elevado a los 20 años del cese ¹⁷¹.

Esta modificación de la morbimortalidad cardiovascular con el cese del hábito tabáquico se debe a que el tabaquismo modula el sistema inmune mediante la alteración del equilibrio de citocinas. En 2003, Polidori y cols. demostraron que el abandono del tabaquismo va seguido de un aumento de las concentraciones circulantes de antioxidantes, con lo que mejora considerablemente la resistencia al estrés oxidativo ¹⁷².

5. Diagnóstico de la ECV

El diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica cuando presenta manifestaciones clínicas es relativamente sencillo, mientras que el diagnóstico en fase subclínica no lo es tanto. En estos pacientes en los que el continuo vascular aún se encuentra en sus estadios iniciales es de especial interés un diagnóstico precoz que pueda ayudar a reducir la morbimortalidad del primer episodio clínico ¹³⁶.

En este sentido, aunque las guías de práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo individual mediante técnicas de imagen ¹⁷³, estas técnicas de imagen cardiovascular no están disponibles universalmente, por ello existe mucho interés en desarrollar otras técnicas rápidas y no invasivas para detectar las lesiones ateroscleróticas iniciales.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios, como el PESA (*Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis* ¹⁷⁴), que han conducido a la identificación de biomarcadores plasmáticos estrechamente relacionados con la enfermedad aterosclerótica, tanto en lo que respecta a su diagnóstico temprano como a su complicación trombótica ¹³⁶.

Entre estos biomarcadores séricos se incluyen marcadores de inflamación, como la PCR o las interleucinas; marcadores de trombosis, como el fibrinógeno o el PAI-1; y marcadores de estrés oxidativo, como la hidroxidesoxiguanosina (OHdG).

Si bien hay que tener en cuenta que los estudios publicados hasta la fecha sobre el papel de estos biomarcadores como elementos de diagnóstico precoz de aterosclerosis presentan resultados poco concluyentes, por lo que continúa siendo un campo abierto a la investigación científica.

OBJETIVOS

El OBJETIVO GENERAL de esta Tesis Doctoral es identificar la posible relación entre los niveles plasmáticos de diferentes citocinas pro- y antiinflamatorias con la presencia de diferentes FRCV (analizados mediante parámetros de estructura y función vascular y mediante valores analíticos) y con las intervenciones higiénico-dietéticas encaminadas a promover hábitos de vida saludables

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Identificar la posible relación entre los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias y de estrés oxidativo y la presencia de uno o más FRCV en pacientes obesos.
2. Analizar el efecto de las intervenciones higiénico-dietéticas encaminadas a la reducción del peso corporal sobre los niveles de citocinas inflamatorias en pacientes obesos con distintos FRCV.

METODOLOGÍA

1. Diseño del estudio y pacientes reclutados:

Los resultados expuestos corresponden a sujetos reclutados en los estudios EVA ¹⁷⁵ y EVIDENT 3 ¹⁷⁶.

El estudio EVA es un estudio observacional, descriptivo y transversal en el que, mediante muestreo aleatorio se selecciona población urbana adscrita a los centros de salud de Salamanca con el objetivo de analizar los factores que pueden influir en el envejecimiento arterial acelerado ¹⁷⁵.

El estudio EVIDENT 3 es un estudio que incluye pacientes con sobrepeso u obesidad que son instruidos en la importancia de adecuados hábitos dietéticos y ejercicio físico y cuya evolución se seguirá a los 3 meses de la visita inicial. Los sujetos de estudio son aleatorizados en 2 grupos, en el denominado grupo no intervención se dan una serie de recomendaciones generales destinadas a la pérdida de peso (según los estándares de la OMS ⁵⁴) mientras que en el grupo intervención el seguimiento y las recomendaciones son más exhaustivas y personalizadas, gracias a la ayuda de sistemas de información inteligentes (smartwatch) ¹⁷⁶.

En nuestro caso se seleccionaron 108 pacientes del estudio EVA y 176 del estudio EVIDENT 3 mediante un muestreo aleatorio de las muestras disponibles.

En ambos estudios, los criterios diagnósticos de los FRCV han sido los siguientes:

DM: De acuerdo con la ADA 2022 (*Standards of Medical Care in Diabetes 2022*), para que un paciente sea diagnosticado como diabético debe presentar en dos ocasiones:

- HbA_{1c} ($\geq 6,5\%$)
- Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl
- Glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dl

Salvo cuando existan síntomas cardinales de DM (poliuria, polidipsia, polifagia) en cuyo caso una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl, es suficiente.

HTA: La ESC/ESH de 2018 recoge que la HTA se define como una PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg medidas en consulta, siempre y cuando la técnica de medición se realice con un aparato validado a tal efecto (en nuestro caso un OMRON M10® -Omron Health Care, Kyoto, Japón-).

Obesidad: La OMS tradicionalmente ha clasificado si un paciente es o no obeso en función de su IMC considerando obesidad cuando este es igual o superior a 30 kg/m^2 .

En los últimos años ha ido adquiriendo más importancia el concepto de obesidad abdominovisceral o troncular (comúnmente denominada obesidad abdominal) por ser un indicador de enfermedad cardiovascular más fiable que el IMC. La obesidad abdominal puede determinarse mediante el perímetro abdominal (la OMS establece el valor máximo saludable de perímetro abdominal en 88 cm para las mujeres y 102 cm para los hombres) o a través del índice cintura-cadera (el índice cintura-cadera es el resultado del cociente entre la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera, y se consideran valores patológicos aquellos que exceden 0.8 en mujeres y 1 en hombres).

Tabaquismo: Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses.

Dislipidemia: La dislipidemia se define como una concentración plasmática baja de HDL colesterol ($\leq 40 \text{ mg/dl}$) o elevada de otros lípidos:

- Colesterol total $\geq 240 \text{ mg/dl}$
- Triglicéridos $\geq 200 \text{ mg/dl}$
- O ambos

Los valores límites aceptados como saludables para el LDL colesterol se encuentran muy influenciados por los antecedentes personales de cada paciente por lo que los valores considerados aceptables para un paciente pueden no serlo para otros.

2. Determinación de las variables biométricas, bioquímicas y de función vascular:

La información de los pacientes se obtuvo en una visita programada de aproximadamente una hora y media de duración por paciente en la que se realizó un registro de variables generales como sexo y edad, exploración física y evaluación de los hábitos/estilos de vida habituales. Además, se obtuvieron muestras de sangre para realizar los análisis bioquímicos y el análisis de citocinas, y se realizaron exploraciones complementarias para conocer el estado cardiovascular del paciente.

2.1 Análisis de sangre:

La extracción sanguínea se realizó, en condiciones estandarizadas, mediante punción de la vena cubital, entre las 8:00 y las 9:00 horas, tras al menos 12 horas de ayuno. Las muestras se analizaron en los laboratorios del Servicio de Bioquímica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

Para el posterior análisis de citocinas estas muestras se centrifugaron a 7000 g y 4°C durante 4 minutos, para así obtener el plasma, el cual se alicuotó y congeló a -80°C para su uso futuro.

2.1.1 Análisis de citocinas:

La cuantificación de los niveles en plasma de las diferentes citocinas se ha realizado mediante técnica de ELISA, con la utilización de kits comerciales de las marcas Elabscience®, Diaclone® o ABCAM® en función de la citocina determinada (tabla 7 con las referencias y diluciones utilizadas, longitudes de onda de medida).

La técnica de ELISA es una técnica de inmunoanálisis en la cual mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, como cambio de coloración, se detecta un antígeno inmovilizado. La aparición de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra.

Citocina	Nombre Casa comercial	Rango de detección	Dilución muestras	Longitud de onda de medida
Adiponectina	Elabscience	0.16-10 ng / ml	1/5000	450 nm
IL-1 β	ABCAM	14.06-900 pg/ml	-	450 nm
	Diaclone	15.6-500 pg / ml	-	450 nm
IL-1 α	ABCAM	31,2 - 1000 pg / ml	-	450/630 nm
8-OHdG	ABCAM	0,94-60 ng / ml	-	450 nm
TNF- α	ABCAM	15,63 - 1000 pg / ml	-	450 nm

Tabla 7: Resumen de los kits de ELISA empleados en este estudio

Para la realización de los diferentes ELISA incluidos en esta tesis se han seguido las indicaciones especificadas en los protocolos correspondientes en lo que concierne a medición de volumen, diluciones a realizar, tiempo de incubación, temperatura, etc.

La lectura de las diferentes microplacas de 96 pocillos se realizó en espectrofotómetros reglados y calibrados, previa creación de los distintos protocolos de lectura indicados por los laboratorios comerciales, a la longitud de onda correspondiente especificada en la tabla 7.

2.2 Exploraciones complementarias:

Medidas de la obesidad

2.2.1 Índice de masa corporal (IMC):

Es un índice fácil y económico de evaluación de la obesidad. Su resultado se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2 (m)}$$

2.2.2 Perímetro cintura (PC):

Para una correcta medición el paciente debe estar en bipedestación y desnudo. La medición se realiza en el punto medio de la zona abdominal, entre el margen inferior de la décima costilla y el borde superior de la cresta ilíaca al final de una espiración.

2.2.3 Índice cintura-cadera:

Es el resultado de dividir el PC entre el perímetro de cadera medido, sin apretar la piel, en la parte más ancha de los glúteos. Es decir:

$$\text{Índice cintura - cadera} = \frac{PC}{\text{Perímetro cadera}}$$

2.2.4 Índice ABSI:

El índice ABSI relaciona no sólo el peso y la altura, cómo el IMC, sino también el perímetro de cintura.

$$ABSI = \frac{\text{circunferencia cintura (en metros)}}{[IMC^{2/3} \times \text{altura}^{1/2} \text{ (en metros)}]}$$

Durante el estudio observacional MARK¹⁷⁷ el ABSI ha demostrado su capacidad de predecir el riesgo cardiovascular mediante la determinación de la rigidez arterial, al existir una correlación positiva entre el índice ABSI y el índice vascular corazón tobillo (CAVI). Así, mientras que para la determinación del CAVI se necesita una cierta tecnología no siempre disponible, el ABSI puede determinarse con unas sencillas mediciones que se realizan en la práctica clínica habitual, de ahí su interés creciente. Un ABSI mayor de 0.09 se correlaciona con rigidez arterial aumentada y, por tanto, con un mayor riesgo cardiovascular¹⁷⁷, mientras que valores inferiores a dicho valor implican una reducción del riesgo.

2.2.5 Índice de adiposidad corporal (BAI):

Se calcula con la fórmula:

$$BAI = \frac{\text{circunferencia cadera (en cm)}}{\text{talla (en m)}^{1.5}} - 18$$

Y aunque parece más sensible para identificar y clasificar la obesidad que el IMC, sin embargo, su principal limitación es su dificultad para estimar la adiposidad corporal en pacientes con obesidad extrema, entendiéndose como tal aquellos pacientes con $IMC \geq 40$ ¹⁷⁸.

2.2.6 Índice de redondez corporal (BRI):

Para la evaluación del BRI se utiliza la fórmula:

$$BRI = 364.2 - 365.5 \times \sqrt{1 - \frac{(\text{cintura} \div (2\pi))^2}{(0.5 \times \text{talla})^2}}$$

El BRI se considera mejor predictor de la grasa corporal que los parámetros tradicionales de evaluación de la obesidad como el IMC y el perímetro de cintura ¹⁷⁹.

Medidas de aterosclerosis

2.2.7 Grosor íntima-media carotídeo (GIM):

Se define como la distancia que existe entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal carotídea expresada en milímetros. El rango de valores normales del GIM en adultos oscila entre 0.4 y 1 mm ^{180, 181}.

Su incremento supone un pronóstico adverso añadido a la elevación de otros FRCV como la presión arterial ¹⁸². Se considera un factor de riesgo independiente en la incidencia de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular ^{183, 184, 185, 186}, así, por cada 0.1 mm que aumenta el GIM, el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta un 15% y el de accidente cerebrovascular un 18% ^{187, 188, 189}.

En el estudio EVA la medición del GIM se ha realizado, según las indicaciones del consenso de Mannheim, mediante un ecógrafo digital

Sonosite Micromax (Sonosite Inc., Bothell, Washington, EE. UU) con un transductor lineal de alta resolución ^{190, 191, 192}.

2.2.8 Velocidad de onda de pulso carótido-femoral (cf-VOP):

Es la medida de la velocidad de la onda de presión que viaja a través del sistema arterial tras cada latido cardiaco. Se determina el tiempo que tarda la onda de sangre en recorrer una distancia. A mayor rigidez arterial mayor será la velocidad de esta ¹⁹³.

Hay tablas que aportan los valores de referencia en adultos sanos y en los diferentes rangos de edad y valores de presión arterial (*European Database PWV Reference Values 2010*) ^{194, 195}.

El riesgo cardiovascular se duplica cuando la velocidad de la onda de pulso está elevada (>12 m/seg) y por cada incremento de 1 m/seg aumenta en un 10% ^{196, 197}.

La medición de la cf-VOP en los estudios EVA y EVIDENT 3 se ha realizado mediante el Sphygmocor System (Px Pulse Wave Analysis, Atcor Medical Pty Ltd Head Office, West Ryde, Australia) ^{175, 176}.

2.2.9 Índice tobillo-brazo (ITB):

$$ITB = \frac{\text{PAS de cada tobillo}}{\text{PAS más alto braquial}}$$

Cómo PAS de cada tobillo se escogerá el valor más elevado entre la arteria pedia y la tibial posterior ¹⁹⁸. Se obtienen 2 valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos ^{181, 196}.

Un ITB disminuido (<0.9) indica EAP ¹⁸¹.

En los pacientes de los estudios EVA y EVIDENT 3 para la determinación del ITB se utilizó un doppler portátil Dopplex system Minidop Es-100Vx (Hadeco, Inc. Arima, Miyamae-ku, Kawasaki, Japón).

2.2.10 Índice vascular corazón tobillo (CAVI):

El CAVI es un índice de rigidez arterial relativamente reciente. Es un índice adimensional en el que mediante oscilometría se evalúa la rigidez de la aorta, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias tibiales con independencia de la presión arterial que existe en el momento de realizar la medición ^{199, 200}. El valor de CAVI es, por tanto, mayor a medida que avanza la aterosclerosis, considerándose elevados aquellos valores ≥ 9 ¹⁹⁹.

2.2.11 Índice de aumento central (CAIx) y periférico (PAIx):

El CAIx se describe como un incremento en la PAS central como consecuencia de la onda de presión refleja desde los vasos periféricos ²⁰¹, y se ha asociado a un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad tanto en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado ^{202, 181} como en sujetos sanos ¹⁹³.

El PAIx se obtiene de la morfología de la onda de la arteria radial y resulta de la amplificación periférica que se produce como consecuencia de la propagación de la presión del pulso y de la onda refleja en las extremidades superiores ¹⁸¹.

En ambos estudios (EVA y EVIDENT 3) la presión arterial central fue medida con el Pulse Wave Application Software (A-Pulse) (HealthSTATS International, New Industrial Road, Singapur) ²⁰³. El índice de aumento periférico (PAIx) se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$PAIx = \frac{SBP2-DBP}{SBP1-DBP} \times 100 \text{ donde SBP2 es el segundo pico de presión}$$

arterial sistólica, DBP la presión arterial diastólica y SBP1 es el primer pico de presión arterial sistólica.

3. Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se ha empleado el software de computación estadística R ²⁰⁴.

Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas con distribución normal han sido expresadas como media \pm desviación estándar y las variables no paramétricas como mediana y rango intercuartílico.

Las variables cualitativas fueron expresadas como número y porcentaje.

Análisis de variables

Para analizar la asociación entre variables cualitativas se usó el test exacto de Fischer.

La comparación de medias de una variable cuantitativa entre dos grupos se realizó con la prueba paramétrica t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Si el número de grupos era mayor, se aplicó la prueba paramétrica ANOVA o no paramétrica Kruskal-Wallis. En los casos en los que los grupos se diferencian utilizando dos variables cualitativas, se ha empleado el test paramétrico ANOVA bivalente o su versión no paramétrica. Cuando se observa significación estadística se realiza una prueba post-hoc basada en el test de Turkey para determinar que grupos presentan diferencias significativas de las medias.

Para analizar la correlación entre dos variables cuantitativas se utilizó el test paramétrico de Pearson o el test no paramétrico de Spearman, siendo este último de elección cuando los datos presentan valores extremos.

La decisión de usar un test paramétrico o no paramétrico se basa en la normalidad de la variable numérica en cada uno de los grupos, para lo cual se ha empleado el test Kolmogorov-Smirnov.

En todos los casos, para los contrastes de hipótesis se fijó un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística.

4. Aspectos éticos y legales:

El estudio se realizó tras la autorización del Comité ético del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), previo consentimiento informado de los sujetos de estudio y en concordancia con la Declaración de

Helsinki (1964, última modificación en 2004). Los participantes fueron informados de los objetivos del proyecto y de los riesgos y beneficios de las exploraciones que se fueran a realizar. Ninguna de las exploraciones presentaba riesgos vitales para el tipo de sujetos que se iban a incluir en el estudio. Por todo lo anterior, se ha garantizado en todo momento la confidencialidad de los sujetos incluidos conforme lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (3/2018), y en las condiciones que marca la Ley 14/2007 de investigación biomédica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. BLOQUE 1: Relación de los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de diferentes FRCV

1. Descripción general de la muestra de estudio

Para llevar a cabo este estudio se han reclutado 108 pacientes de entre 35-75 años adscritos a los centros de salud de Salamanca capital y seleccionados mediante muestreo aleatorio durante el estudio EVA ¹⁷⁵.

En la tabla 8 se describen las características generales de la población reclutada:

	Total (N=108)	Hombres (N=57)	Mujeres (N=51)	p
Edad (años)	57.64 ± 12.83	58.21 ± 12.30	56.98 ± 13.47	0.45
Peso (Kg)	74.93 ± 15.05	80.02 ± 13.51	69.19 ± 14.70	≈ 0
Talla (cm)	164.71 ± 9.83	170.93 ± 7.84	157.76 ± 6.75	≈ 0
Cintura (cm)	95.94 ± 12.23	98.70 ± 10.29	92.84 ± 13.53	0.04
Cadera (cm)	105.66 ± 9.42	104.89 ± 7.17	106.39 ± 11.46	0.45
IMC (Kg/m²)	27.61 ± 4.99	27.38 ± 4.08	27.86 ± 5.88	0.48
DM	9 (8.3)	7 (12.3)	2 (3.9)	0.17
HTA	20 (18.5)	14 (24.6)	6 (11.8)	0.14
Obesidad	34 (31.5)	13 (22.8)	21 (41.2)	0.06
Sobrepeso	42 (38.9)	29 (50.9)	13 (25.9)	≈ 0
Tabaquismo	26 (24.1)	16 (28.1)	10 (19.6)	0.37
Dislipidemia	69 (63.9)	36 (63.2)	33 (64.7)	1
Microalbuminuria	4 (3.7)	2 (3.5)	2 (3.9)	1
Aterosclerosis	27 (25)	20 (35.1)	7 (13.7)	0.01
Nº lesión órganos diana	0.37 ± 0.61	0.368 ± 0.62	0.372 ± 0.60	0.92
Riesgo CV a 10 años: BAJO (<1%)	56 (51.9)	27 (47.4)	29 (56.9)	0.34

Riesgo CV a 10 años: MODERADO (1-5%)	20 (18.5)	7 (12.3)	13 (25.5)	0.09
Riesgo CV a 10 años: ALTO (5-10%)	4 (3.7)	2 (3.5)	2 (3.9)	1
Riesgo CV a 10 años: MUY ALTO (>10%)	28 (25.9)	21 (36.8)	7 (13.7)	≈ 0
Fármacos hipotensores	23 (21.3)	12 (21.1)	11 (21.6)	1
Fármacos antidiabéticos	9 (8.3)	7 (12.3)	2 (3.9)	0.17
Fármacos hipolipemiantes	22 (20.4)	11 (19.3)	11 (21.6)	0.81
Antecedentes familiares ECV prematura	9 (8.3)	5 (8.8)	4 (7.8)	1

Tabla 8: Características generales en la población estudiada y por sexo

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar y las categóricas como N (%).

Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres, según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student o U-Mann Whitney para variables continuas. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos.

La mayoría de los 108 pacientes estudiados se caracterizan por presentar sobrepeso u obesidad (70.4 %) y tener dislipidemia (63.9 %), en contraposición con el bajo porcentaje de pacientes con DM (8.3 %), HTA (18.5 %) y tabaquismo (24.1%).

El número medio de órganos diana afectados es de 0.37, si bien un 25% de los pacientes presentan aterosclerosis en el momento de la recogida de datos, lo que puede desembocar, según la evolución del continuo cardiovascular, en afectación futura de órganos diana.

Si realizamos un análisis conjunto de los distintos FRCV podemos observar cómo el 25.9% de los pacientes estudiados tienen un riesgo CV a 10 años > 10 % lo cual se considera muy alto siguiendo los criterios establecidos por la ESC/ESH en 2018. Dicho riesgo CV muy elevado es significativamente más prevalente en hombres que en mujeres; es decir, ser hombre en nuestra población, condiciona un incremento del riesgo CV con independencia del resto

de FRCV, dato concordante con la bibliografía consultada ya que antes de la menopausia, las mujeres presentan un menor riesgo CV debido a la acción protectora de los estrógenos y, aunque dicha protección hormonal desaparece con la edad, no es hasta pasados los 70 años cuando se considera que el riesgo CV es más elevado en el sexo femenino que en el masculino ²⁷.

Entre estos 108 pacientes el porcentaje de hombres y mujeres es de 52.8 y 47.2% respectivamente. Los hombres, además del mayor riesgo CV ya mencionado, mostraron valores medios significativamente más elevados de edad, peso, talla y cintura. También tenían mayor prevalencia de DM, HTA, sobrepeso, tabaquismo y aterosclerosis que las mujeres. Cabe destacar que entre las mujeres encontramos 5 pacientes que sin estar diagnosticadas de HTA se encuentran tomando fármacos hipotensores en el momento de la recogida de datos.

2. Análisis de los factores inflamatorios y de estrés oxidativo

Para medir el estado inflamatorio de los pacientes reclutados hemos analizado los niveles de IL-1 β , IL-1 α y TNF α en el plasma, citocinas proinflamatorias cuya síntesis activa los distintos tipos celulares que participan en la inflamación ^{77, 78}. A pesar de que el grupo de citocinas proinflamatorias es muy amplio se seleccionaron estas citocinas por el elevado número de estudios publicados que confirman su papel en la respuesta inflamatoria ^{205, 206, 207, 208}.

Además, hemos medido los niveles plasmáticos de 8-OHdG identificado como biomarcador de daño oxidativo por Valavanidis y cols ²⁰⁹.

Los niveles plasmáticos promedio de las citocinas IL-1 β (25.51 \pm 86.28 pg/ml), IL-1 α (116.04 \pm 82.22 pg/ml), TNF α (10.27 \pm 25.85 pg/ml) y de 8-OHdG (12.21 \pm 9.13 ng/ml) son mayores que los niveles de referencia tomados como normales en la bibliografía consultada, considerando como tales: IL-1 β 0.24 \pm 0.4 pg/ml ²¹⁰, IL-1 α 7.4 \pm 0.55 pg/ml ²¹⁰, TNF α 0,93 \pm 1,49 pg/ml ²¹¹, 8-OHdG 0,04 \pm 0,07 ng/ml ²¹², siendo estas diferencias significativas en todos los casos (p valor < 0.05). Estas diferencias significativas pueden guardar relación con la mayor prevalencia de sobrepeso y/u obesidad en nuestra población de estudio con respecto a la población general utilizada como grupo control en los estudios de referencia, así como con el mayor tamaño muestral de nuestra población. Si bien

también pueden estar relacionadas con la mayor calidad de los ELISAS actuales con respecto a los existentes hace años, lo que da lugar a una técnica de detección más sensible que la de los estudios descritos.

También hemos realizado un análisis de los niveles promedios de citocinas en función del sexo (tabla 9):

	Media ± SD	Hombres	Mujeres	p
		Media ± SD	Media ± SD	
IL1-β (pg/ml)	25.51 ± 86.28	37.86 ± 113.05	11.67 ± 35.43	0.64
IL1-α (pg/ml)	116.04 ± 82.22	112.33 ± 81.34	120.18 ± 83.81	0.73
TNFα (pg/ml)	10.27 ± 25.85	13.72 ± 31.98	6.26 ± 15.58	0.71
OHdG (ng/ml)	12.21 ± 9.13	11.91 ± 10.77	12.57 ± 6.93	0.72

Tabla 9: Niveles plasmáticos promedio de las citocinas analizadas

IL1-α: interleucina 1-α; IL1-β: interleucina 1-β; OHdG: hidroxí-desoxiguanosina; SD: standard deviation (desviación estándar); TNFα: factor de necrosis tumoral alfa

Al ser variables continuas se presentan como media ± desviación estándar. Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres según test t-student o U-Mann Whitney.

En nuestro estudio no hay diferencias significativas en los niveles plasmáticos de las citocinas estudiadas en función del sexo, aunque observamos que los hombres tienden a tener valores plasmáticos de IL1-β y TNFα más elevados que las mujeres. Los datos existentes en la bibliografía al respecto de la distribución de citocinas en función del sexo son contradictorios. Por un lado, Girón González y cols ²¹³ observaron que entre hombres y mujeres no existían diferencias en los niveles plasmáticos de IL-2, IL-4 e IL-10, mientras que Faas y cols ²¹⁴ sí observaron diferencias en las concentraciones de IL-4 en función de la fase del ciclo menstrual. Si bien en ninguno de los dos estudios referidos se estudiaron las mismas citocinas que en la presente tesis ni se analizó el IMC de la población reclutada, por lo que los resultados de nuestro estudio pueden estar condicionados con la mayor prevalencia de sobrepeso existente en los hombres con respecto a las mujeres que podría dar lugar a unos mayores niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias como se observa en el artículo publicado por Cachofeiro y cols ⁵⁹.

3. Relación de factores inflamatorios y de estrés oxidativo con la presencia de factores de riesgo cardiovascular

Cómo hemos visto en la tabla 8 el 25.9% de los pacientes estudiados tienen un riesgo CV a 10 años muy alto según los criterios de la ESC/ESH de 2018, siendo más elevado el porcentaje de hombres con RCV a 10 años > 10% que el de mujeres (36.8 vs. 13.7%). Si analizamos los niveles medios de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en función de dicho RCV a 10 años, obtenemos los resultados expuestos en la figura 4.

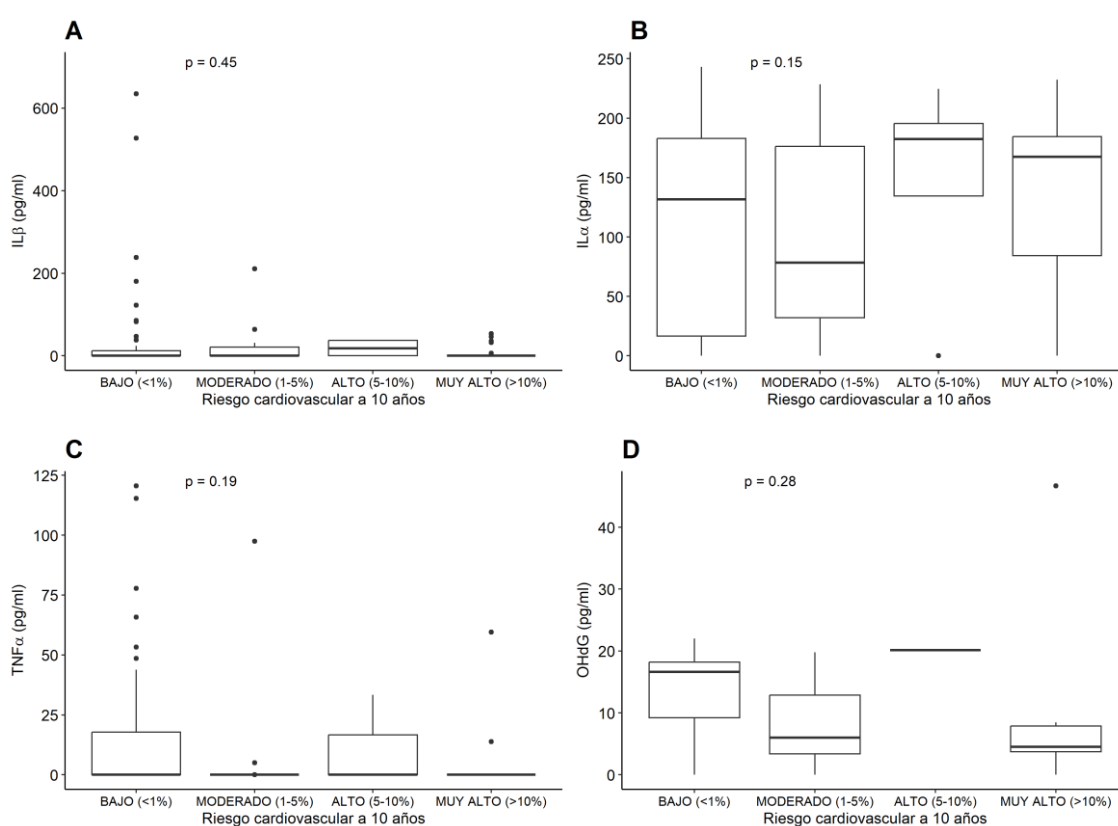


Figura 4: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al RCV a 10 años

A. IL-1β B. IL-1α C. TNFα D. OHdG

En la parte superior se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test ANOVA

De la figura anterior podemos concluir que los niveles plasmáticos medios de IL-1α se encuentran más elevados en aquellos pacientes con RCV a 10 años alto o muy alto, mientras que en el caso de los niveles medios en plasma de 8-OHdG se produce una elevación en los pacientes con RCV alto a 10 años, pero no así cuando dicho RCV es muy alto. Este descenso de los valores plasmáticos

medios de 8-OHdG en pacientes con RCV a 10 años > 10% puede guardar relación con lo publicado en otros estudios como el de Rosello-Lleti y cols de 2018 ²¹⁵, quienes demostraron que los niveles de 8-OHdG están elevados en pacientes hipertensos, si bien la presencia de otros FRCV además de la HTA no altera las concentraciones de este marcador de estrés oxidativo; sólo el tabaquismo incrementa sus niveles.

En el caso de IL-1 β y TNF α vemos cómo no se producen modificaciones significativas de los niveles en plasma en función del RCV a 10 años según los criterios de la ESC/ESH ²¹⁶.

También hemos analizado si los niveles plasmáticos de las citocinas estudiadas variaban en función del número de factores de riesgo que se presenten. Para ello hemos agrupado a los pacientes en función del número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), agrupándolos en 2 categorías: presencia de 1 o menos (FRCV \leq 1) o presencia de 2 o más FRCV (FRCV \geq 2).

Observamos, cómo se refleja en la figura 5, que aquellos pacientes que presentan 2 o más FRCV tienen niveles plasmáticos significativamente menores de TNF α que aquellos individuos con uno o ninguno y que no existen diferencias significativas en las otras citocinas analizadas, aunque IL1- β y IL1- α parecen aumentar con un mayor número de factores de riesgo (figura 5).

Existen numerosos estudios que relacionan los niveles plasmáticos de TNF α con obesidad, resistencia a la insulina o metabolismo de las lipoproteínas, entre otros FRCV, pero la mayoría de ellos han sido realizados en animales y con resultados contradictorios entre ellos, lo que hace difícil la interpretación del efecto del TNF α sobre el metabolismo humano. Son pocos los estudios que analizan los niveles plasmáticos de TNF α en pacientes con varios FRCV de manera concomitante, como el de Gómez Fernández y col ²¹⁷, cuyos resultados a pesar de encontrarse condicionados por el escaso tamaño muestral (N=20), muestran que los marcadores de inflamación arterial y de TNF α son mayores en los pacientes diabéticos hipertensos que en el grupo control, resultados contradictorios a los observados en el presente estudio.

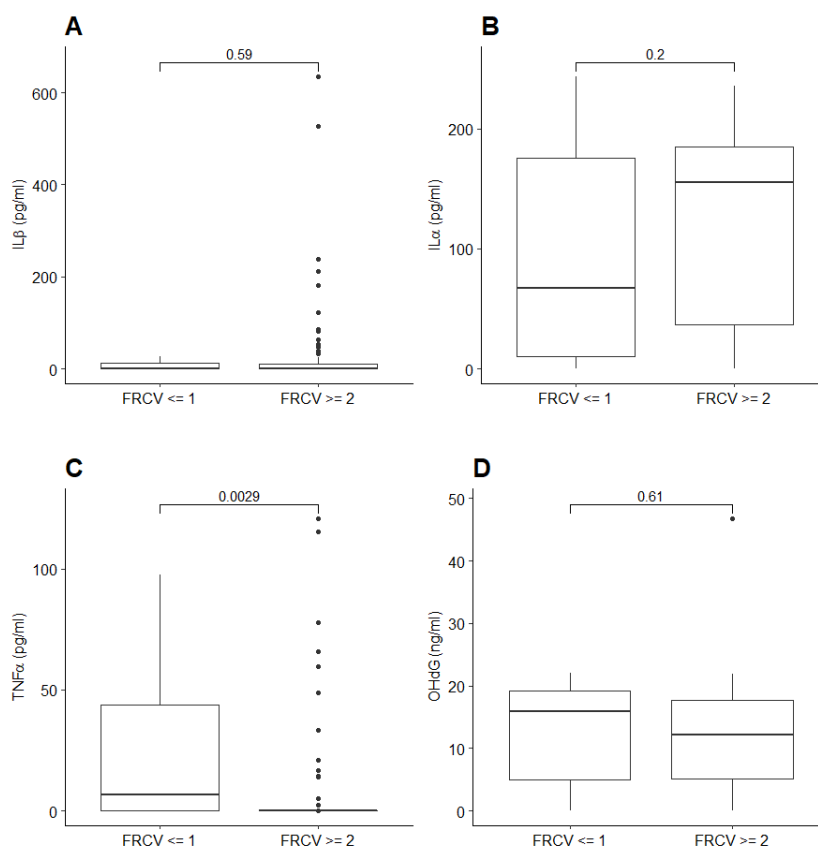


Figura 5: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al número de FRCV presentes en los pacientes estudiados.

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Hay que destacar la gran dispersión de datos observada en los niveles plasmáticos de las citocinas, sobre todo, cuando existe más de un FRCV. Esto nos hace pensar que pueden existir mayores diferencias o variabilidad en la concentración de estas moléculas según existan determinados FRCV o comorbilidades. Por ello, hemos analizado la relación de estas citocinas con la presencia o ausencia de un determinado FRCV.

3.1 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de hipertensión arterial

Como mostramos anteriormente en la tabla 8, el 18.5 % de los pacientes estudiados son hipertensos.

Las cifras medias de todos los parámetros relacionados con la HTA, así como su repercusión sobre las arterias periféricas, se recoge en la tabla 10.

	Total (N=108)	HTA (N=20)	No HTA (N=88)	p
PAS clínica (mmHg)	123.07 ± 18.06	149.97 ± 15.72	117.11 ± 12.09	≈0
PAD clínica (mmHg)	76.24 ± 10.47	87.93 ± 12.46	73.50 ± 7.87	≈0
FC clínica (ppm)	69.88 ± 10.34	70.22 ± 10.16	69.81 ± 10.35	0.86
PP clínica (mmHg)	46.87 ± 12.78	61.88 ± 14.10	43.52 ± 9.69	≈0
PAS no dominante (mmHg)	121.88 ± 17.89	145.13 ± 15.41	117.02 ± 13.94	≈0
PAD no dominante (mmHg)	99.64 ± 13.56	115.97 ± 12.72	96.13 ± 10.84	≈0
FC no dominante (ppm)	69.71 ± 10.65	69.30 ± 9.55	69.81 ± 10.86	0.82
PP no dominante (mmHg)	22.23 ± 6.13	29.11 ± 6.26	20.74 ± 4.95	≈0
ITB derecho	1.10 ± 0.10	1.09 ± 0.09	1.10 ± 0.10	0.49
ITB izquierdo	1.11 ± 0.10	1.09 ± 0.13	1.11 ± 0.09	0.40
PA controlada	88 (81.5)	0	88 (100)	≈0
ITB patológico (<0.9)	7 (6.5)	2 (10)	5 (5.7)	0.61

Tabla 10: Descripción de la población estudiada según el factor de riesgo HTA

FC: frecuencia cardiaca; ITB: índice tobillo-brazo; mmHg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; ppm: pulsaciones por minuto.

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las categóricas como N (%). Valor de p: diferencias entre hipertensos y no hipertensos según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student o U-Mann Whitney. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos.

El análisis comparativo entre pacientes hipertensos y no hipertensos confirma unas cifras más elevadas de PAS y PAD (tanto clínica como en la extremidad no dominante) en pacientes con HTA.

Los pacientes hipertensos tienen mal control de su presión arterial, considerando como tal aquella con PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg.

En lo que respecta a la repercusión de la HTA en la enfermedad arterial periférica, aunque no se observan diferencias significativas en los valores medios de ITB en función de la presencia o ausencia de HTA, si hay que resaltar que el porcentaje de pacientes hipertensos con un ITB patológico, definido como el inferior a 0.9, dobla al porcentaje de pacientes no hipertensos con ITB patológico (10 vs. 5.7%). Con lo que, aunque el reducido número de pacientes con HTA no nos permita demostrar una asociación estadísticamente significativa, sí que podemos concluir que en pacientes hipertensos se produce una estenosis de las arterias periféricas secundaria a la presencia de placas de aterosclerosis, que pueden conducir a medio plazo a eventos tromboembólicos a nivel de las extremidades.

En la bibliografía consultada se determina que niveles elevados de presión arterial se asocian con un incremento de los niveles plasmáticos de algunos marcadores de inflamación y, a su vez, la elevación de los marcadores de inflamación parece predecir el riesgo de desarrollar hipertensión, creando así un círculo de retroalimentación positiva ^{48, 49}. Por ello hemos analizado en la figura 6 la relación entre la presencia o ausencia de HTA con el nivel de las citocinas estudiadas (IL1- β , IL1- α , OHdG y TNF α).

En este análisis no se observan diferencias significativas en los niveles plasmáticos medios de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en función de la presencia o ausencia del FRCV HTA (figura 6), resultado que parece condicionado por el reducido número de pacientes hipertensos de nuestra muestra, cómo lo demuestra el hecho de que metaanálisis y estudios con más tamaño muestral muestran una relación positiva entre los niveles de IL-1 β ²¹⁸, TNF- α ²¹⁹ y OHdG (tanto plasmático como urinario) ²²⁰ con la presencia de HTA. Resultados no concluyentes se presentan con respecto a la IL-1 α ya que la mayoría de los estudios se centran en analizar el papel conjunto de ambas subunidades de la IL-1 (α y β) ^{221, 222} o bien de la IL-1 β exclusivamente ²¹⁸.

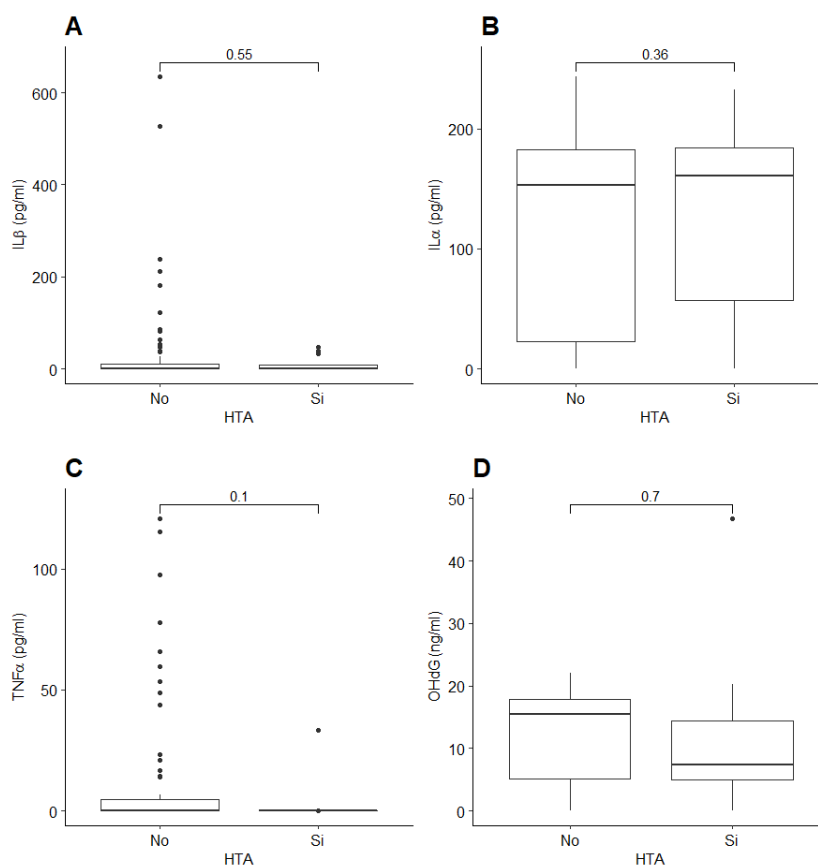


Figura 6: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al FRCV HTA

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

3.2 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de obesidad

En la obesidad se produce un estado inflamatorio crónico de bajo grado que puede condicionar el equilibrio entre moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias en respuesta a un factor estresante. Por ello analizamos los niveles plasmáticos de moléculas proinflamatorias de pacientes obesos y no obesos (tanto diagnosticados a partir del IMC como con los criterios diagnósticos de obesidad abdominal expuestos anteriormente).

La clasificación de nuestra muestra de estudio en función del IMC y de la obesidad abdominal se encuentra recogida en las tablas 11 y 12.

	Total (N=108)	Hombres (N=57)	Mujeres (N=51)	p
IMC < 18.5 (bajo peso)	1 (0.9)	0	1 (2)	0.47
IMC 18.5-24.9 (normopeso)	31 (28.7)	15 (26.3)	16 (31.4)	0.67
IMC 25-29.9 (sobrepeso)	42 (38.9)	29 (50.9)	13 (25.5)	0.01
IMC ≥ 30 (obesidad)	34 (31.5)	13 (22.8)	21 (41.2)	0.06

Tabla 11: Clasificación de la población estudiada en función del IMC
IMC: índice de masa corporal

Al ser variables categóricas se han presentado como N (%). Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres según el test exacto de Fisher. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos

De la tabla 11 podemos extraer algunas conclusiones importantes, como son el mayor número de mujeres con IMC \geq 30, en contraposición de lo que ocurre con el sobrepeso que es mucho más prevalente en hombres que en mujeres, llegando a constituir el sexo masculino un factor clínico determinante de la presencia de sobrepeso (p valor < 0.05).

	Total (N=108)	Hombres (N=57)	Mujeres (N=51)	p
Perímetro abdominal no patológico	53 (49.1)	36 (63.2)	17 (33.3)	≈0
Perímetro abdominal patológico	55 (50.9)	21 (36.8)	34 (66.7)	
Índice cintura-cadera no patológico	58 (53.7)	50 (87.7)	8 (15.7)	≈0
Índice cintura-cadera patológico	50 (46.3)	7 (12.3)	43 (84.3)	

Tabla 12: Clasificación de la población estudiada en función de la obesidad abdominal

Al ser variables categóricas se presentan como N (%). Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres según el test exacto de Fisher. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos

En la tabla 12 vemos que el porcentaje de mujeres con obesidad abdominal es significativamente superior al de los hombres con independencia del parámetro utilizado como criterio diagnóstico. Este dato es concordante con el ya expuesto sobre el porcentaje de mujeres con $IMC \geq 30$ (tabla 11).

Entre los índices de medición de la obesidad de importancia creciente por su sencillez de determinación se encuentra el índice ABSI, el cual se correlaciona, como demostró el estudio MARK¹⁷⁷, con la rigidez arterial y, por tanto, con el RCV aumentado. El índice ABSI es útil para identificar la obesidad visceral²²³ y es mejor predictor de la grasa corporal que los parámetros tradicionales de evolución de la obesidad (IMC y perímetro cintura)¹⁷⁹. Los valores medios del índice ABSI en nuestra población, así como el número de pacientes con un $ABSI > 0.09$ (límite indicativo de rigidez arterial aumentada y, por tanto, de un mayor riesgo cardiovascular) se recogen en la tabla 13, donde podemos ver cómo el número de pacientes con ABSI patológico es muy reducido tanto en el total de la población (3 pacientes) como al hacer un análisis diferencial por sexos (2 hombres vs. 1 mujer).

	Total (N=108)	Hombres (N=57)	Mujeres (N=51)	p
ABSI	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.01
ABSI > 0.09	3 (2.8)	2 (3.5)	1 (2)	1

Tabla 13: Clasificación de la población estudiada en función del índice ABSI

ABSI: índice de forma corporal (del inglés *a body shape index*)

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las variables categóricas como N (%). Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student para variables continuas. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos

Podemos concluir que el elevado número de hombres con sobrepeso (tabla 11) condiciona que la rigidez arterial y, por tanto, el riesgo cardiovascular en el sexo masculino sea significativamente más elevado que en las mujeres de acuerdo con el índice ABSI.

Del análisis de los valores medios en plasma de las citocinas estudiadas en función de que exista o no obesidad (definida como $IMC \geq 30$) se obtienen los resultados expuestos en la figura 7.

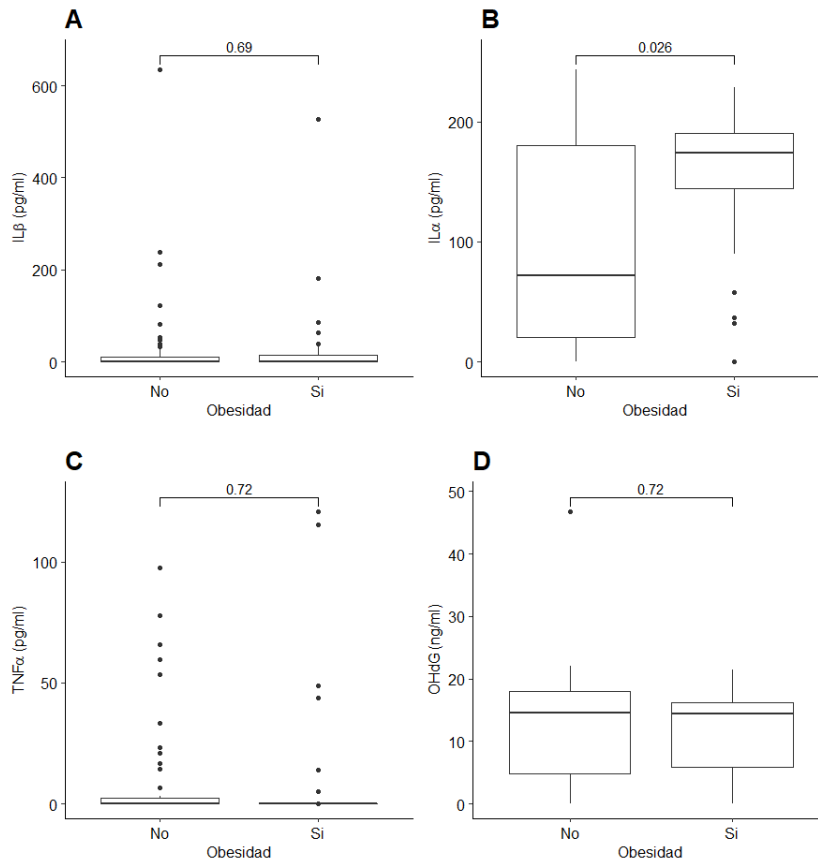


Figura 7: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al FRCV Obesidad (diagnosticada como IMC \geq 30)

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. E. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Podemos concluir que la presencia de un IMC \geq 30 se relaciona con niveles significativamente más elevados de IL1- α en plasma, si bien no existe esta misma correlación entre la obesidad y los niveles plasmáticos de IL1- β a pesar de ser ambas variantes de la misma citocina. Esto se puede deber al propio papel fisiopatológico de las dos variantes de IL-1, ya que la forma α ha demostrado ser el iniciador de las respuestas inmunitarias por inducción de la infiltración de neutrófilos y, por tanto, su elevación en la obesidad es más precoz, mientras que la forma β se considera un amplificador de la inflamación mediante el reclutamiento de macrófagos con lo que su aumento se produce más tardíamente ^{224, 225, 226}.

Al igual que ocurre con la IL 1- β , tampoco se detecta asociación entre la presencia de obesidad y los niveles plasmáticos de las otras moléculas estudiadas (TNF α y OHdG).

Si los resultados expuestos en la figura 7 se presentan diferenciando a los pacientes con normopeso de los pacientes con sobrepeso, es decir, si el análisis de la población de estudio en función de su IMC lo realizamos mediante una clasificación en 3 grupos: normopeso, sobrepeso y obesidad, obtenemos los resultados reflejados en la figura 8:

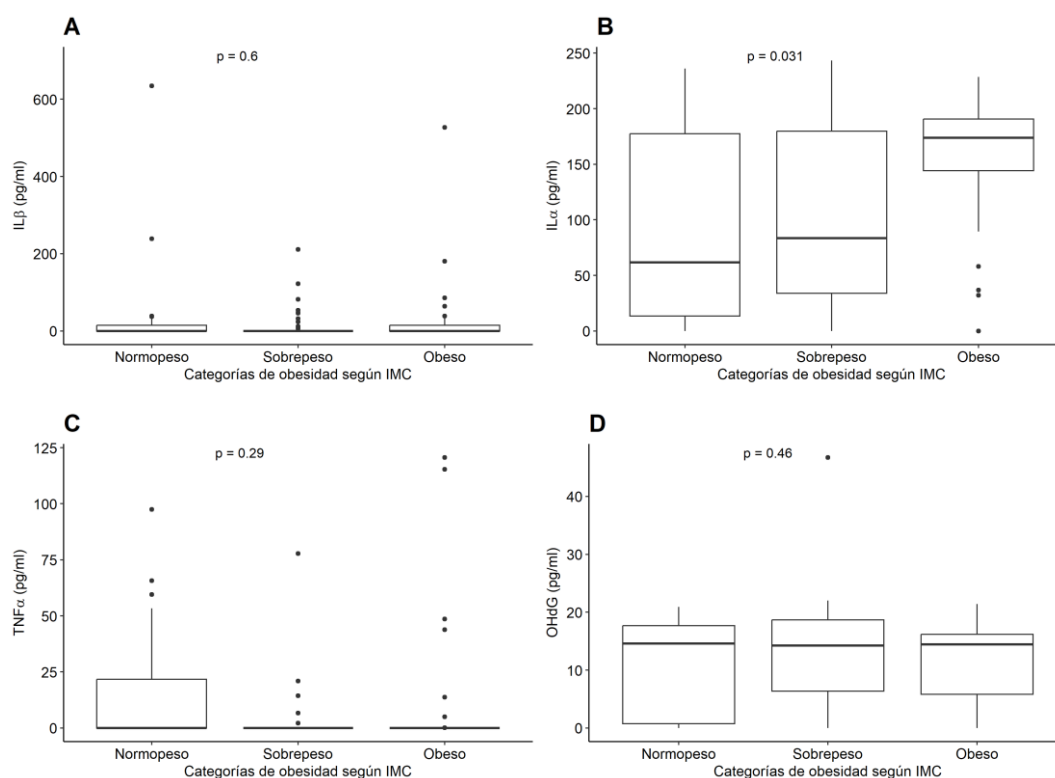


Figura 8: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto a categorías de obesidad según IMC

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test ANOVA. Este valor nos indica si existen (p-valor < 0.05) o no diferencias significativas de las medias de las concentraciones plasmáticas de las citocinas estudiadas según las diferentes categorías de obesidad.

Podemos observar cómo la elevación del IMC se relaciona con un aumento de la concentración plasmática de IL1- α en pacientes con sobrepeso, de manera similar a lo que ocurre cuando clasificamos a la población de estudio en 2 categorías en función de que presenten o no obesidad (figura 6). Esta

relación entre el incremento del IMC y el aumento de las citocinas en plasma no se pone de relevancia para IL-1 β , TNF α ni OHdG.

Una vez que se ha determinado que existen diferencias entre las medias de la concentración en plasma de IL-1 α , las pruebas post-hoc del ANOVA nos permiten determinar qué medias, según la categoría de obesidad, tienen una diferencia significativa entre sí. En este caso la realización de una prueba de Tukey nos permite observar que la asociación significativa se produce entre Obeso-Normopeso (p-valor 0.043) mientras que el resto de las asociaciones no alcanzan la significación, con unos p-valor de 0.916 (Sobrepeso-Normopeso) y 0.075 (Sobrepeso-Obeso).

Si analizamos el perímetro de cintura como criterio diagnóstico de obesidad abdominal y lo relacionamos con los valores plasmáticos medios de IL-1 α , IL-1 β , TNF α y OHdG se obtiene la figura 9.

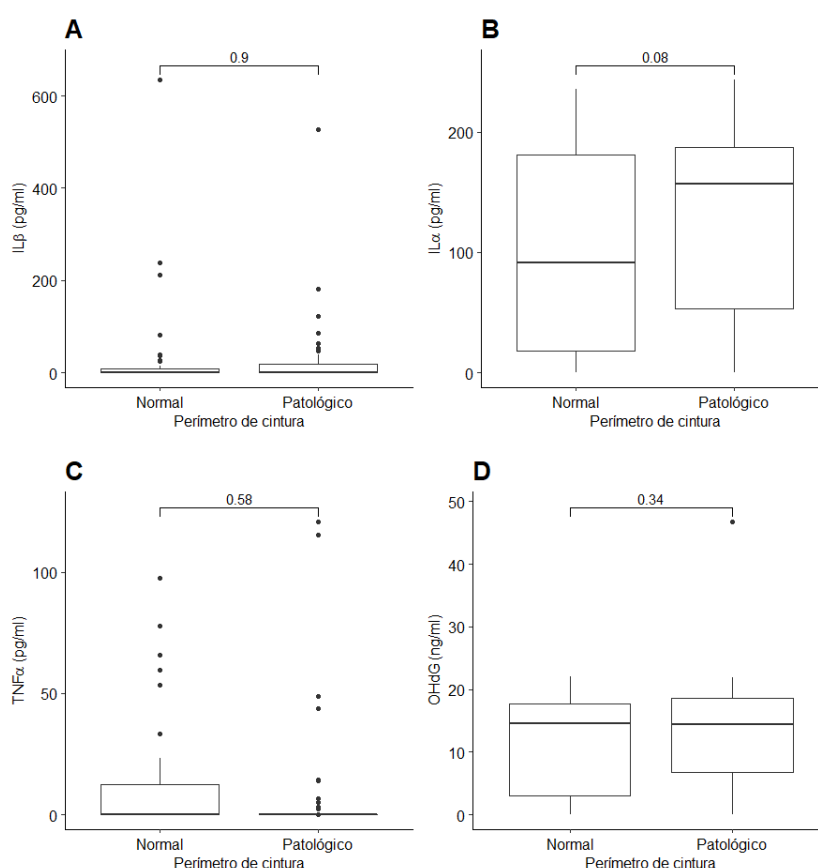


Figura 9: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al perímetro de cintura (considerando patológico los valores superiores a 102 cm en hombres y superiores a 88 cm en mujeres)

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Mientras que si el criterio diagnóstico de obesidad abdominal es el índice cintura-cadera, su relación con las citocinas analizadas en el presente estudio se refleja en la figura 10.

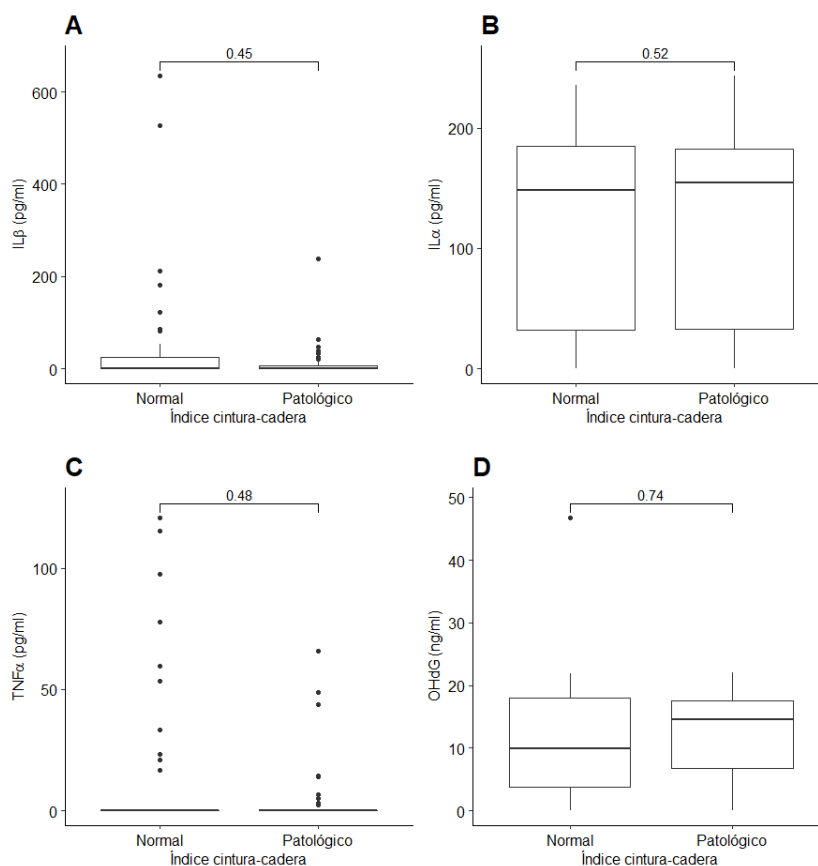


Figura 10: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al índice cintura-cadera (considerándose patológico los valores superiores a 1 en hombres y 0.8 en mujeres)

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney (IL-1 β , TNF α , OHdG) o t-student (IL-1 α) en función de la distribución de la muestra

Así, si consideramos el perímetro de cintura patológico (figura 8) o el índice cintura-cadera patológico (figura 9) como criterio diagnóstico de obesidad abdominal, no hay diferencias en los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias ni de estrés oxidativo, pero se observa una mayor cantidad de IL-1 α en plasma de pacientes con un perímetro de cintura patológico, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (p-valor 0.08).

De manera similar, si tenemos en cuenta la influencia del sexo en los conceptos de perímetro de cintura patológico y de índice cintura-cadera

patológico y realizamos un análisis diferencial de las concentraciones en plasma de las citocinas en función del sexo y de los diferentes criterios diagnósticos de obesidad abdominal obtenemos los resultados expuestos en las figuras 11, 12, 13 y 14. En las figuras 11 y 12 vemos cómo la existencia de un perímetro de cintura patológico en el sexo femenino se relaciona de manera significativa con una mayor concentración plasmática de IL-1- α (p-valor 0.019) relación que no se observa en el resto de citocinas estudiadas; mientras que en las figuras 13 y 14 vemos cómo el índice cintura-cadera patológico no se relaciona con una concentración plasmática más elevada de ninguna de las citocinas analizadas.

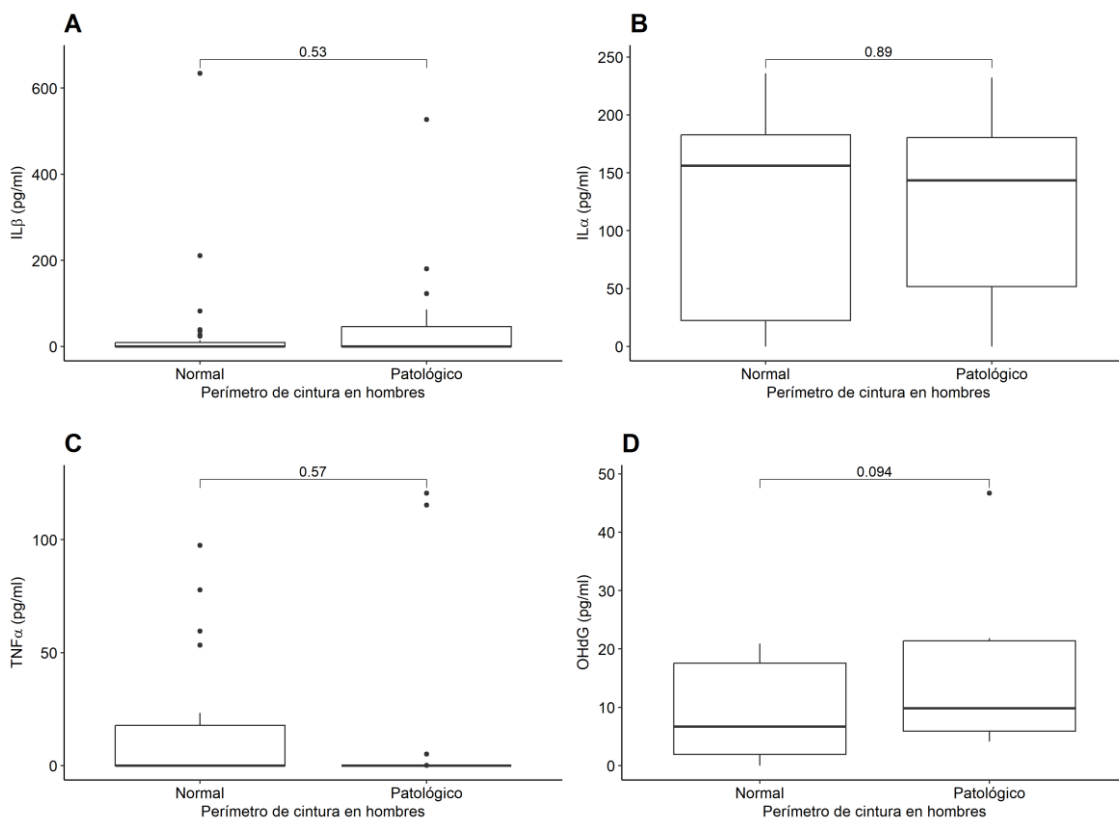


Figura 11: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en el sexo masculino, en función del perímetro de cintura (considerándose patológico los valores superiores a 102 cm)

A. IL-1 β

B. IL-1 α

C. TNF α

D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

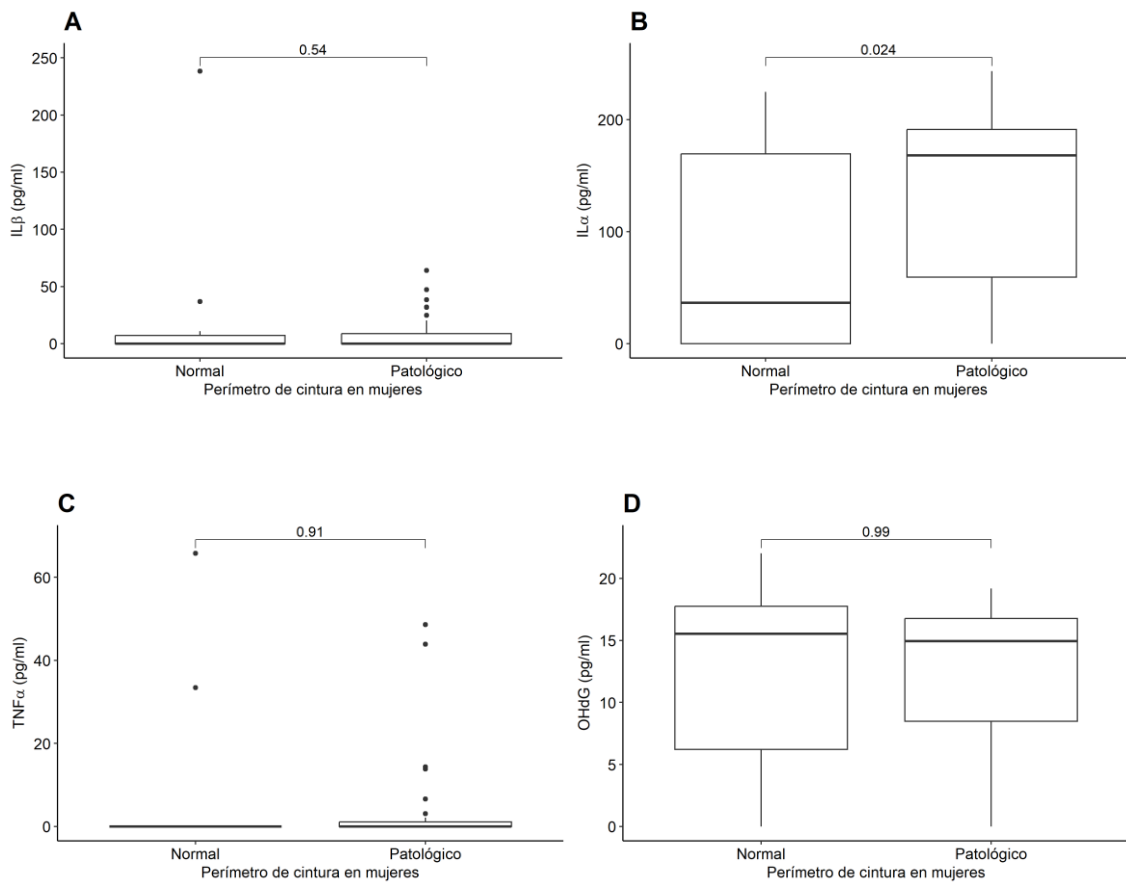


Figura 12: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en el sexo femenino, en función del perímetro de cintura (considerándose patológico los valores superiores a 88 cm)

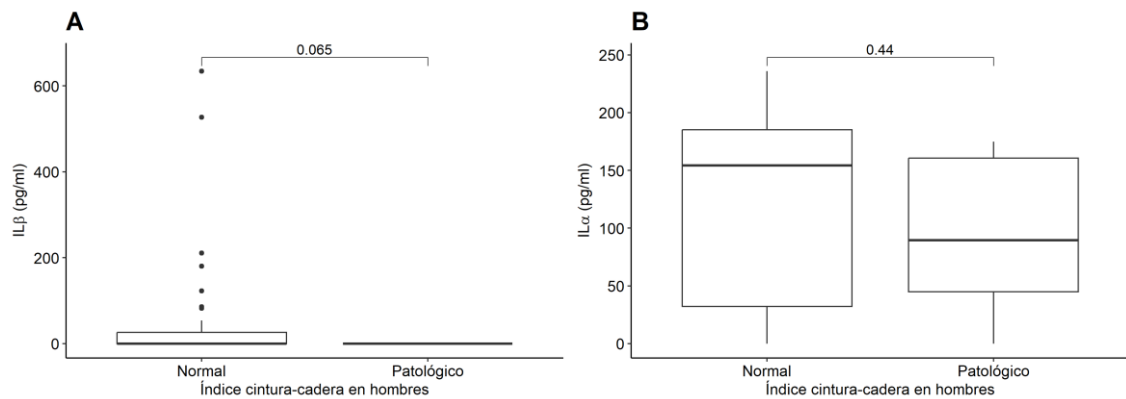
A. IL-1 β

B. IL-1 α

C. TNF α

D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney



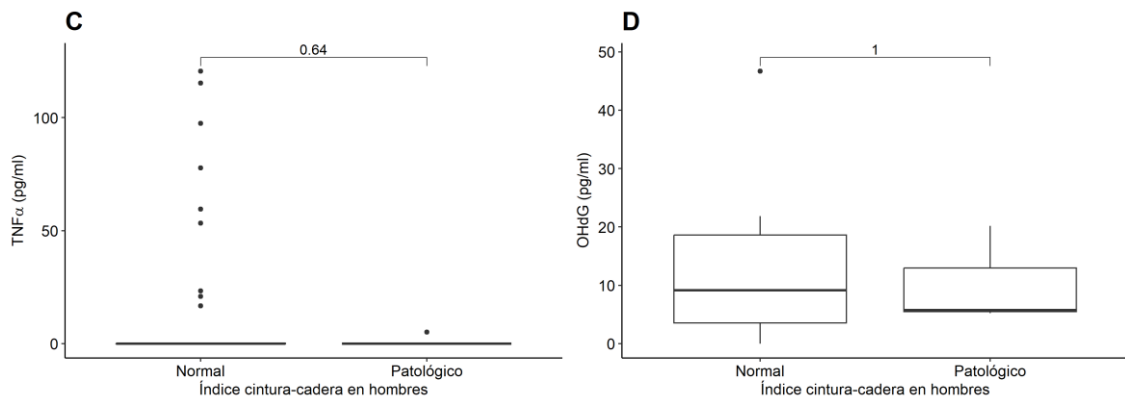


Figura 13: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en el sexo masculino, en función del índice cintura-cadera (considerándose patológico los valores superiores a 1)
 A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney (IL-1 β , TNF α , OHdG) o t-student (IL-1 α) en función de la distribución de la muestra

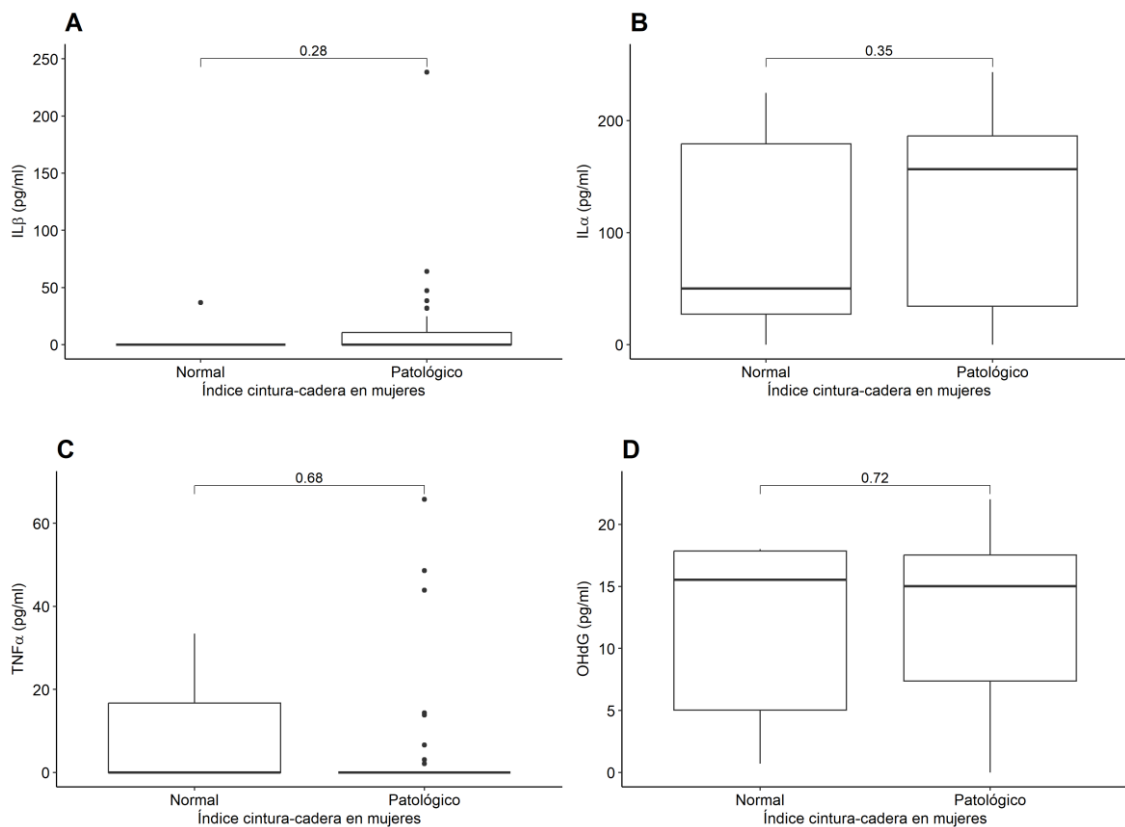


Figura 14: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en el sexo femenino, en función del índice cintura-cadera (considerándose patológico los valores superiores a 0.8)
 A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney (IL-1 β , TNF α , OHdG) o t-student (IL-1 α) en función de la distribución de la muestra

En conclusión, los pacientes con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$) presentan unos niveles de IL-1 α en plasma mayores que los pacientes con normopeso ($IMC < 25$); mientras que si analizamos la obesidad abdominal esta asociación no está presente en el conjunto de la población de estudio, aunque sí en el caso de mujeres con un perímetro de cintura > 88 cm las cuales tienen cifras elevadas de esta molécula. Estos datos pueden guardar relación con los publicados en un estudio reciente ²²⁵ donde se demostró que la IL-1 α puede reclutar células inmunes innatas al tejido adiposo en respuesta a “señales de peligro” liberadas por los adipocitos. Así pues, dado que la muerte (hipertrófica) de los adipocitos aumenta el tejido adiposo durante la obesidad, la IL-1 α puede controlar el inicio de la inflamación del tejido adiposo durante la obesidad ²²⁶; de ahí su elevación plasmática más precoz que la IL-1 β a pesar de ser ambas variantes de la misma molécula.

3.3 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de tabaquismo

De acuerdo con el concepto de fumador de la OMS en la muestra de estudio existen 26 fumadores (24.1% del total) en el momento de la recogida de datos, mientras que el porcentaje de exfumadores alcanza el 33.3% (36 pacientes). Dicho de otro modo, de los 108 pacientes estudiados tan sólo 46 nunca han sido fumadores (42.6%).

Al igual que existe un bajo porcentaje de fumadores activos en nuestra muestra de estudio también son pocos los fumadores pasivos, ya que tan sólo el 11.1% de la muestra (12 pacientes) conviven con algún fumador.

En España la tendencia actual a la disminución del número de hombres fumadores en contraposición con un porcentaje de mujeres fumadoras cada vez mayor hace interesante realizar un enfoque por sexos de la población estudiada

⁹².

	Total (N=108)	Hombres (N=57)	Mujeres (N=51)	p
Exfumador 0-1 año	3 (2.8)	2 (3.5)	1 (2)	1
Exfumador 1-5 años	4 (3.7)	1 (1.8)	3 (5.9)	0.34
Exfumador > 5 años	29 (26.9)	18 (31.6)	11 (21.6)	0.28
Nunca fumador	46 (42.6)	20 (35.1)	26 (51)	0.12
Índice tabáquico (paquetes/año)	19.92 ± 15.25	21.23 ± 17.41	18.31 ± 11.50	0.92
Edad inicio fumar (años)	17.14 ± 3.33	16.78 ± 3.16	17.56 ± 3.59	0.48
Fumador pasivo	12 (11.1)	4 (7)	8 (15.7)	0.23

Tabla 14: Clasificación de la población estudiada en función del hábito tabáquico

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las categóricas como N (%).
Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres, según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student o U-Mann Whitney para variables continuas.

A pesar de la tendencia mencionada en nuestro país, en la población de estudio el porcentaje de fumadores activos sigue siendo más elevado en hombres que en mujeres y la cifra de mujeres que nunca ha sido fumadora es mayor que en el sexo masculino (tabla 14). Además, los hombres tienen un índice tabáquico, medido en paquetes/año, más alto que las mujeres y empiezan a fumar a una edad más temprana que ellas.

En concordancia con lo ya expuesto, el tabaquismo pasivo sigue siendo, en la muestra estudiada, más común entre las mujeres.

Otro dato para resaltar es que el número de exfumadores es más elevado entre los hombres y hace más tiempo que han abandonado el hábito tabáquico que las mujeres.

En la literatura científica existen numerosas evidencias que demuestran que el humo del tabaco provoca una respuesta inflamatoria en el organismo que es modulada por la liberación de citocinas proinflamatorias ^{100, 105}.

En primer lugar, diferenciamos dentro del grupo de los no fumadores a aquellos que alguna vez en su vida sí lo fueron, con independencia del tiempo que ha pasado desde el abandono del hábito tabáquico, así como de la duración de dicho hábito. No se detecta una relación entre ser fumador activo, exfumador

o nunca fumador con los niveles plasmáticos de las citocinas estudiadas (figura 14).

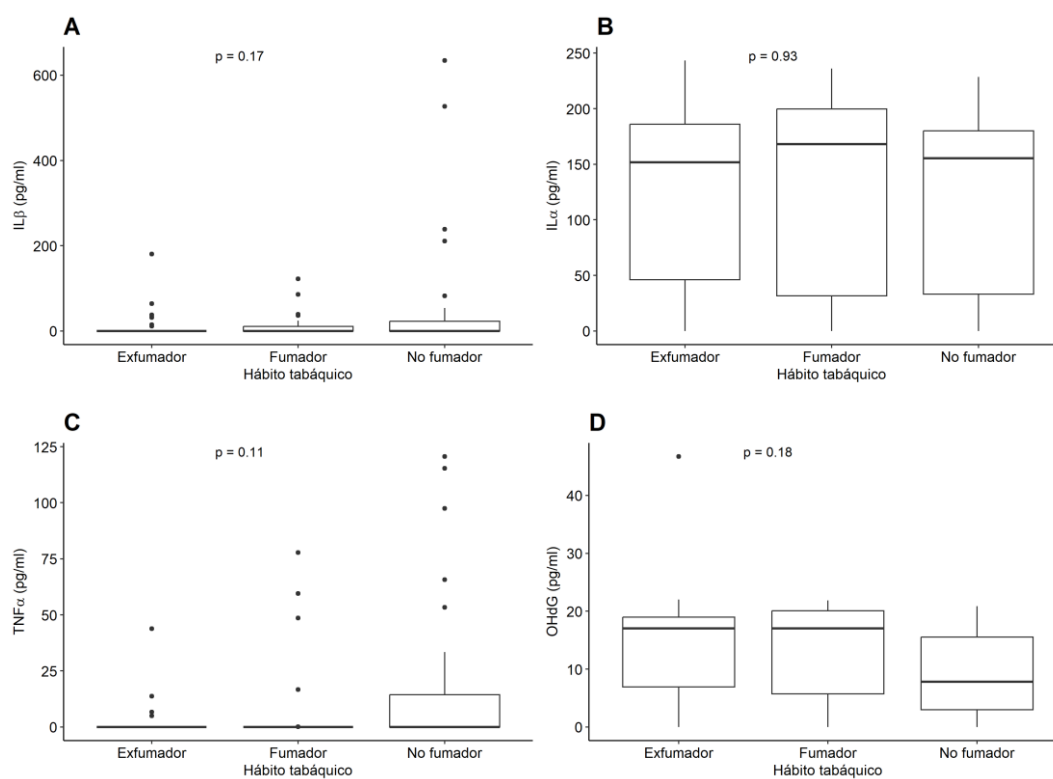


Figura 15: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al hábito tabáquico

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test ANOVA

Si analizamos conjuntamente a los exfumadores con los no fumadores, por ser ambos grupos no consumidores de tabaco en el momento actual, tampoco hay diferencias significativas en los niveles de citocinas estudiados (figura 16).

A modo de conclusión podemos resaltar que no se ha demostrado que el tabaquismo actual o pasado guarde relación con la variación de los niveles plasmáticos de las citocinas analizadas, si bien estos datos podrían verse influidos por la baja prevalencia de fumadores activos, al igual que ha ocurrido con el análisis estadístico de otros FRCV como la HTA.

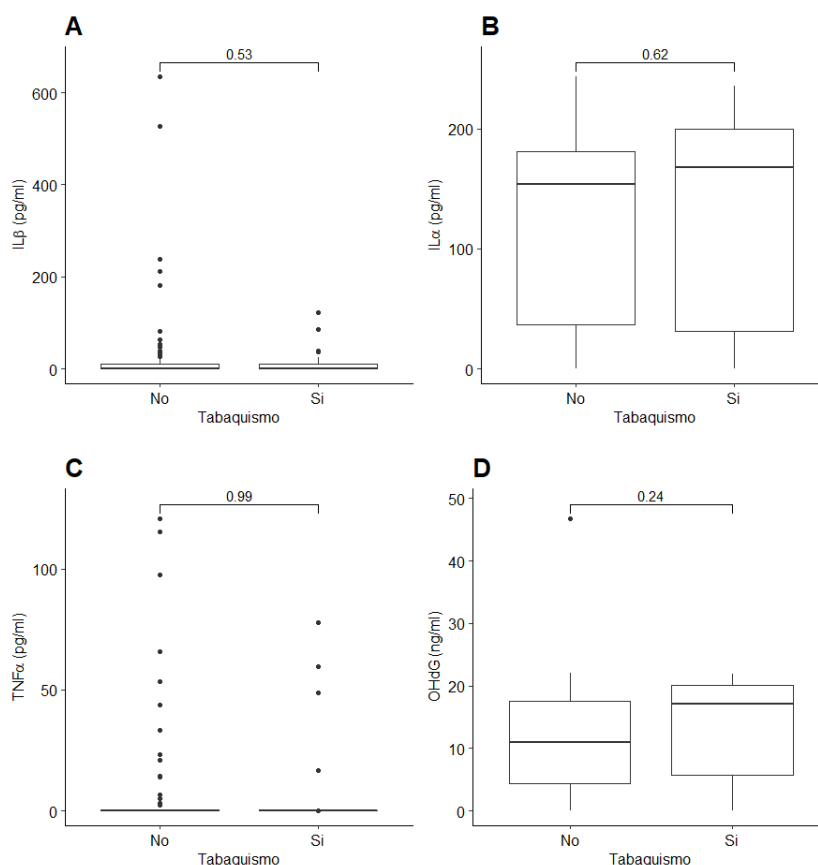


Figura 16: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al tabaquismo activo

A. IL-1 β

B. IL-1 α

C. TNF α

D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Aunque ha sido muy estudiada y conocida la asociación entre el humo del tabaco y patologías pulmonares como el EPOC o el cáncer de pulmón, aún son pocos los estudios publicados que relacionen el tabaquismo con la elevación de citocinas proinflamatorias y, por tanto, con patologías predominantemente inflamatorias como el asma y las enfermedades alérgicas. En este sentido los resultados más remarcables son los publicados por Strzelak y cols ²²⁷, quienes demostraron que el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes resultante de la exposición al humo del tabaco conduce a estrés oxidativo, aumento de la inflamación de la mucosa y aumento de la expresión de determinadas citocinas inflamatorias como el TNF- α ²²⁷.

3.4 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de dislipidemia

El 63.9% de los pacientes estudiados tienen dislipidemia, con un porcentaje muy similar en hombres y en mujeres.

Los valores promedio de los parámetros relacionados con la dislipidemia se recogen en la tabla 15:

	Total (N=108)	Dislipidemia (N=69)	No dislipidemia (N=39)	p
Colesterol total	192.75 ± 31.19	208.04 ± 25.71	165.95 ± 21.73	≈ 0
LDL colesterol	115.95 ± 30.91	130.89 ± 24.32	88.17 ± 20.40	≈ 0
HDL colesterol	56.27 ± 15.33	55.31 ± 17.59	57.88 ± 10.10	0.33
Triglicéridos	106.17 ± 56.13	109.04 ± 52.96	100.02 ± 62.33	0.22
HDL bajo	20 (18.5)	20 (29)	0	≈ 0
Índice aterogénico	3.66 ± 1.08	4.05 ± 1.09	2.94 ± 0.59	≈ 0

Tabla 15: Descripción de la población estudiada según el factor de riesgo dislipidemia

HDL: lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High Density Lipoproteins*); LDL: lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoproteins*)

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las categóricas como N (%).

Valor de p: diferencias entre pacientes con dislipidemia y aquellos no afectados de dicha patología según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student o U-Mann Whitney para variables continuas. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos

Merece la pena destacar el adecuado control metabólico que presentan los pacientes diagnosticados de dislipidemia, ya que podemos observar cómo todos los componentes del metabolismo lipídico se encuentran en valores inferiores, o superiores en el caso de HDL, a los mencionados criterios diagnósticos de dislipidemia. A pesar de este correcto control, los pacientes con dislipidemia siguen presentando niveles medios significativamente más elevados de colesterol total y LDL colesterol que los pacientes no afectados de dicha

patología, mientras que en los pacientes sin dislipidemia el valor medio de HDL colesterol tan sólo es ligeramente superior que en los pacientes que sí la presentan. Además, sólo 20 de los 69 pacientes con dislipidemia (29%) tiene un HDL bajo, considerando como tal aquel menor o igual a 40 mg/dl, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular asociado con respecto a aquellos pacientes con niveles elevados de colesterol HDL ¹⁴⁵.

Otro dato muy útil es el cociente colesterol total / HDL colesterol, conocido como índice de Castelli o índice aterogénico, el cual es directamente proporcional a un riesgo cardiovascular más bajo ²²⁸. En nuestro caso vemos un valor promedio significativamente más elevado en pacientes con dislipidemia lo que refleja un mayor riesgo cardiovascular respecto a los pacientes sin dislipidemia.

La dislipidemia se considera una de las causas principales de la disfunción del endotelio vascular, que va a dar lugar a la aparición de placas de ateroma. Así pues, si consideramos la aterosclerosis como una reacción inflamatoria crónica podríamos esperar que las moléculas proinflamatorias se encuentren más elevadas en el plasma de los pacientes con dislipidemia en comparación con aquellos que no presentan esta patología.

Al analizar los niveles de IL1- α , IL1- β , TNF- α y 8-OHdG en el plasma de pacientes con y sin dislipidemia (figura 17), no observamos diferencias significativas entre ellos, probablemente debido al aceptable control desde el punto de vista metabólico que presentan estos pacientes en el momento de recogida de la muestra.

Ramírez Alvarado y cols ²²⁹ realizaron una revisión sistemática que pone de manifiesto el aumento de TNF- α en pacientes con dislipidemia y la relación de la inactivación de TNF- α con el metabolismo de los lípidos, si bien en ninguno de los estudios incluidos en dicha revisión existe mención al grado de control metabólico de los pacientes incluidos en el estudio ^{230, 231, 232, 233}.

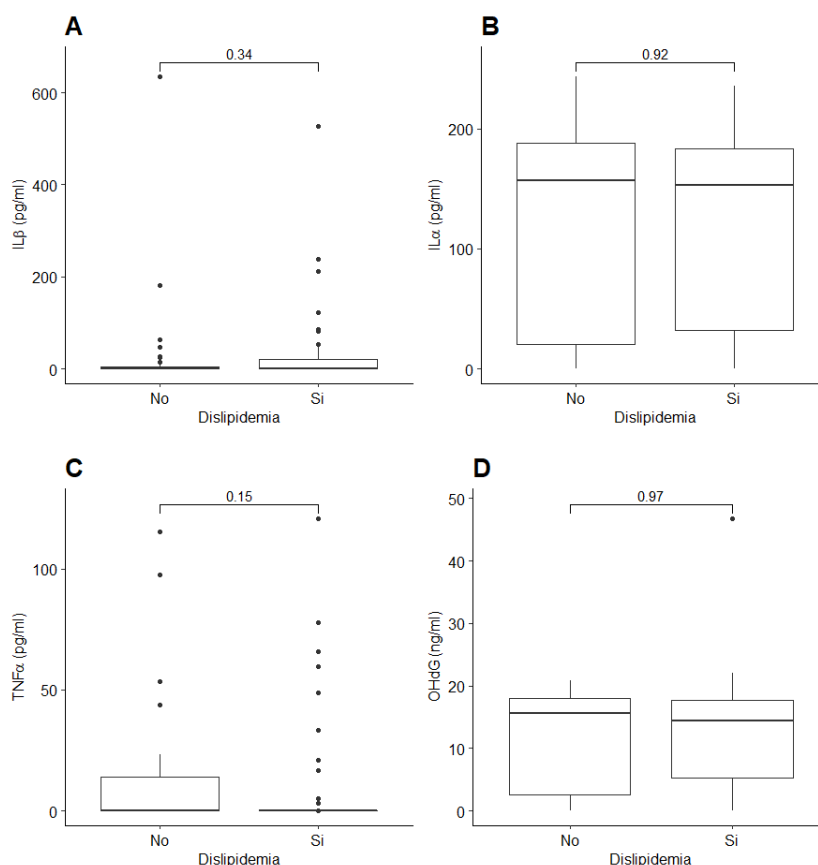


Figura 17: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto al FRCV dislipidemia

A. IL-1 β B. IL-1 α C. TNF α D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

3.5 Relación de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo con la presencia de aterosclerosis

La aproximación al diagnóstico de aterosclerosis se realiza, en pacientes sintomáticos, mediante estudios invasivos (angioscopia, termografía de placa, elastografía, etc.) y no invasivos (ecografía vascular tridimensional, angiografía, etc.) que permiten determinar la localización de la placa de ateroma así como el grado de oclusión vascular; estas técnicas no invasivas han sido las utilizadas en nuestro estudio.

En nuestra población hay un 25% de pacientes con aterosclerosis (35.1% en hombres y 13.7% en mujeres), de acuerdo con lo reflejado en la tabla 8.

Más difícil resulta aproximarnos al diagnóstico de aterosclerosis en pacientes asintomáticos en los que nuestro objetivo es la detección de una rigidez arterial aumentada, por considerarse ésta como un marcador no invasivo de aterosclerosis desde la fase temprana y, por tanto, un indicador indirecto de enfermedad cardiovascular como reflejan numerosos estudios recogidos en 2 metaanálisis recientes ^{234, 235}. Así pues, teniendo en cuenta que la rigidez arterial aumentada se considera como un marcador no invasivo y precoz de aterosclerosis, resulta necesario la medición de determinados parámetros como el grosor íntima media-carotídeo (GIM), la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (cf-VOP), el índice vascular corazón-tobillo (CAVI) y el índice de aumento central (CAIx), por ser todos ellos indicadores de aterosclerosis incluso desde la fase temprana y, por tanto, indicadores indirectos de ECV ^{234, 235}.

En la tabla 16 se recogen los parámetros de rigidez arterial de nuestra población en su conjunto y realizando una división por sexos.

	Total (N=108)	Hombres (N=57)	Mujeres (N=51)	p
GIM medio (mm)	0.69 ± 0.12	0.71 ± 0.12	0.66 ± 0.11	0.03
GIM máximo (mm)	0.83 ± 0.14	0.86 ± 0.14	0.81 ± 0.13	0.02
cf-VOP	8.02 ± 2.35	8.29 ± 2.80	7.72 ± 1.81	0.71
CAVI máximo	8.04 ± 1.51	8.71 ± 1.47	8.05 ± 1.49	0.03
CAIx medio	30.18 ± 12.11	28.11 ± 13.42	32.45 ± 10.14	0.06

Tabla 16: Descripción de la población estudiada en función de la rigidez arterial

CAIx: Índice de aumento central; CAVI: Índice vascular corazón-tobillo (del inglés *cardio-ankle vascular index*); cf-VOP: Velocidad de onda de pulso carótido-femoral; GIM: Grosor íntima media-carotídeo; mm: milímetros

Las variables, al ser todas continuas, se presentan como media ± desviación estándar. Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres, según test t-student o U-Mann Whitney. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos

Si bien los valores medios y máximos de los parámetros empleados para la evaluación de la rigidez arterial (tabla 16) están enmarcados dentro de los límites considerados como normales, podemos observar que se encuentran

significativamente más elevados en el sexo masculino que en el femenino a excepción del CAIx que presenta valores más altos en las mujeres. Estos resultados concuerdan con el mayor porcentaje de hombres que presentan placas de ateroma en nuestra población de estudio (tabla 8) y con la presencia de un índice ABSI significativamente más elevado en el sexo masculino con respecto al femenino (tabla 13), es decir, tanto la aterosclerosis clínica diagnosticada por la presencia de placas de ateroma, como en fases iniciales o silentes diagnosticada por la existencia de una rigidez arterial aumentada es mayor en hombres que en mujeres.

En diversas ocasiones hemos hablado del concepto de aterosclerosis como proceso inflamatorio crónico que lesiona las paredes arteriales vasculares. Se considera que el principal determinante de la formación y fenotipo de la placa de ateroma es el desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Por ello hemos comparado los niveles de citocinas proinflamatorias en plasma de pacientes con y sin aterosclerosis diagnosticada por presencia de placas de ateroma (figura 18).

Detectamos niveles más elevados de IL1- α en el plasma de pacientes con placas de ateroma. La ausencia de diferencias en el caso de la IL1- β , siendo ambas variantes de la IL-1, puede deberse, como ya indicamos anteriormente, a que la forma α actúa como iniciador de las respuestas inflamatorias mientras que la forma β realiza una función más tardía de amplificación de la inflamación.

Del mismo modo podemos observar cómo los valores plasmáticos de TNF α se encuentran significativamente disminuidos en pacientes con aterosclerosis. Si bien, debemos tener en cuenta la gran dispersión de los datos y que la mayor concentración de TNF α se localiza en las propias paredes vasculares, y no en el plasma, como demostraron Rus y cols ²³⁶.

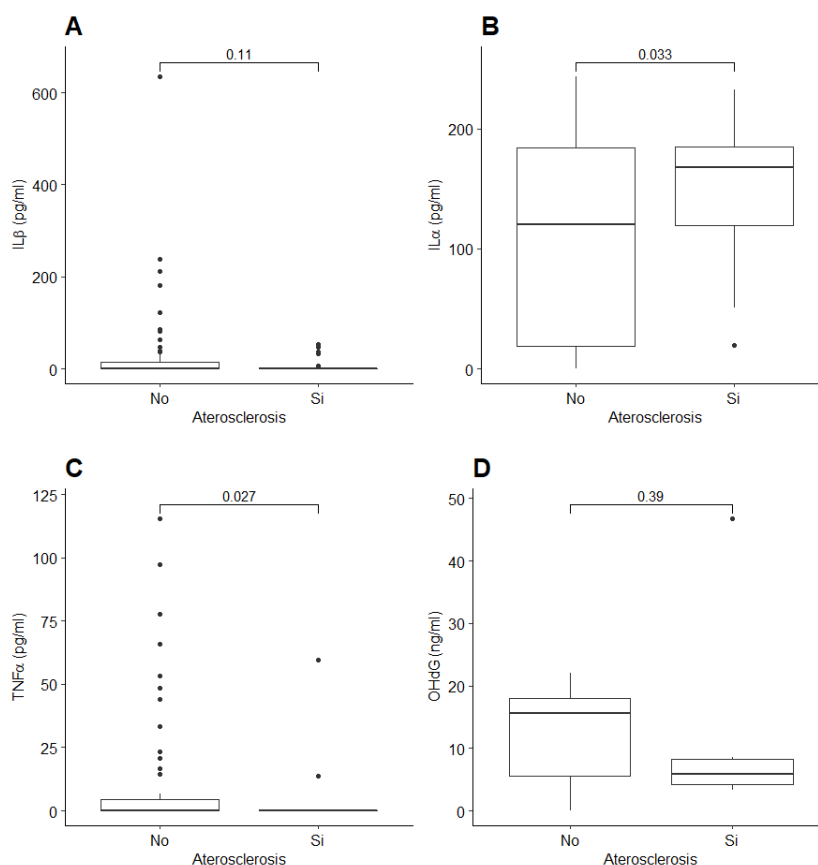


Figura 18: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo respecto a la presencia de aterosclerosis

A. IL-1 β

B. IL-1 α

C. TNF α

D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Si realizamos un análisis diferencial de los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en función de la presencia de aterosclerosis (diagnosticada por la presencia de placas de ateroma) y condicionada por el sexo, observamos los resultados expuestos en las figuras 19 y 20; donde se puede ver una relación similar a la que ocurre en el conjunto de la población, con una relación significativa entre la existencia de aterosclerosis en hombres y la presencia de mayores niveles de IL-1 α (p-valor \approx 0) y menores niveles de TNF α (p-valor 0.02) en plasma. Esta relación no se observa en el caso de las mujeres, en probable relación con la menor presencia de aterosclerosis (tabla 8) y de rigidez arterial (tablas 13 y 16).

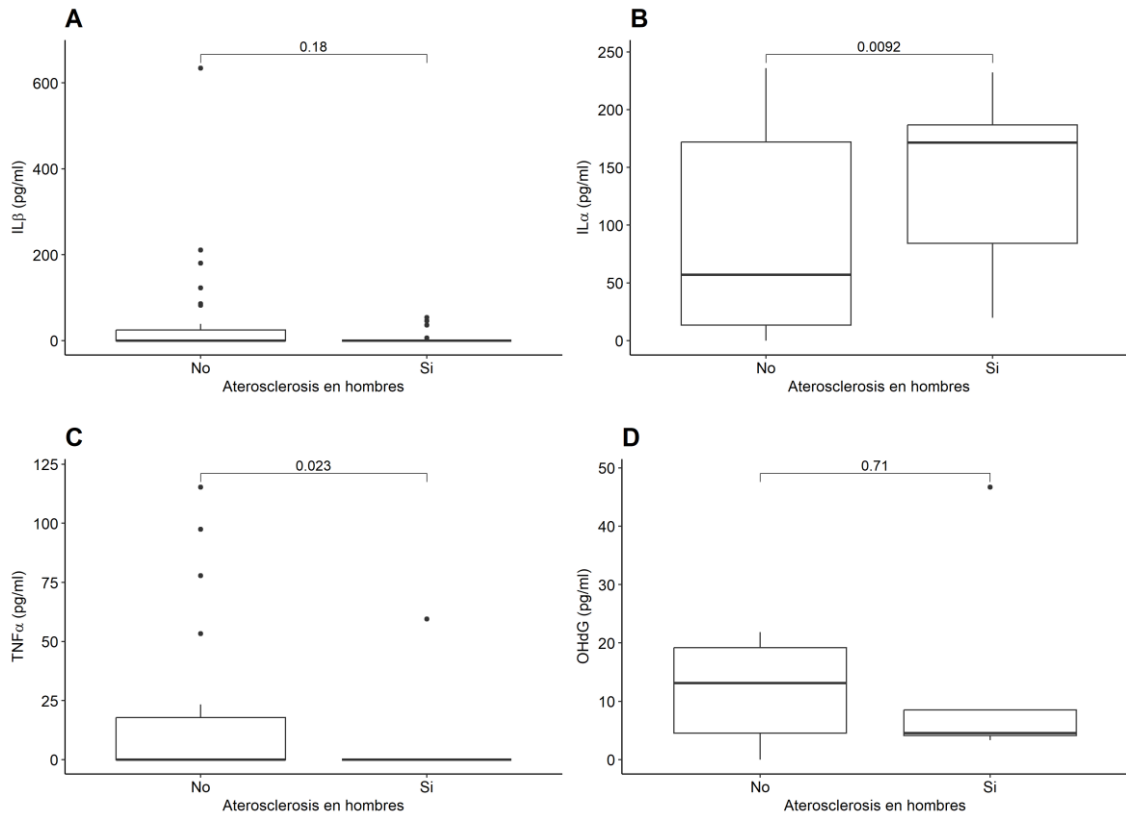


Figura 19: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en el sexo masculino, en función de la presencia de aterosclerosis

A. IL-1 β

B. IL-1 α

C. TNF α

D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

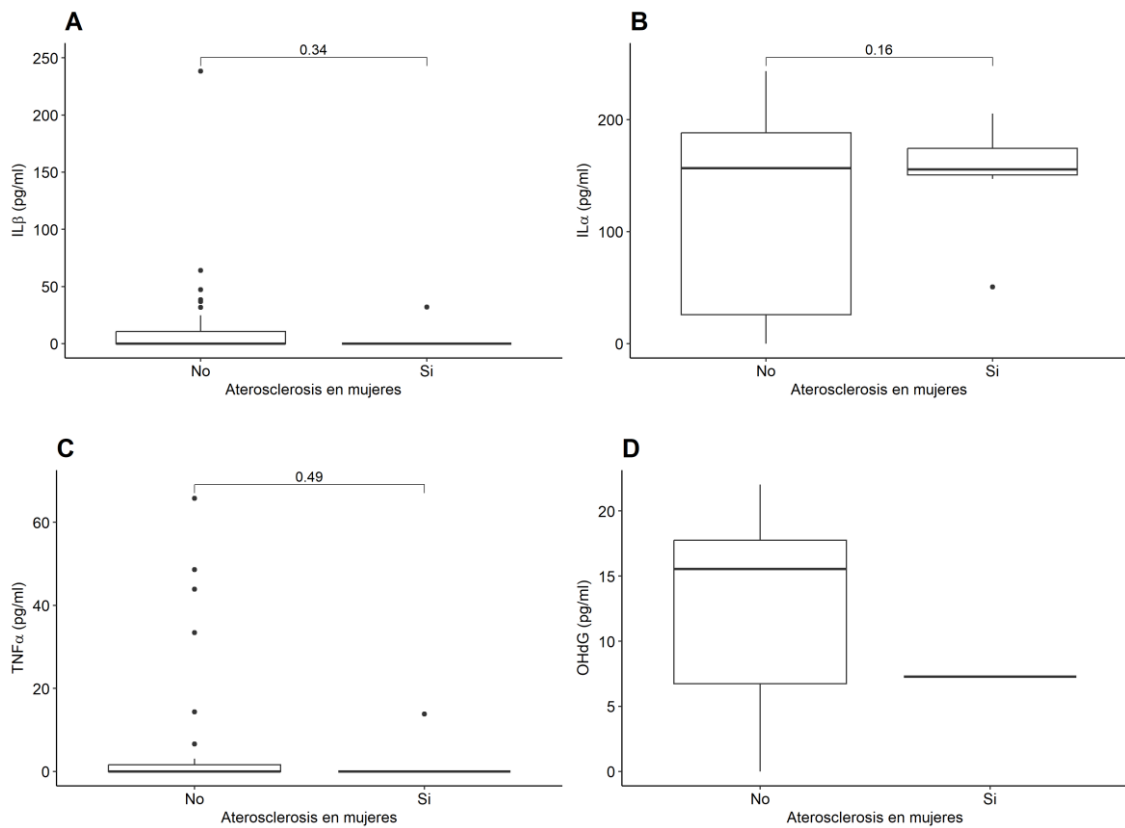


Figura 20: Niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y de estrés oxidativo en el sexo femenino, en función de la presencia de aterosclerosis

A. IL-1 β

B. IL-1 α

C. TNF α

D. OHdG

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

En resumen, los niveles plasmáticos de IL-1 α muestran una relación significativa con la presencia de sobrepeso-obesidad y de aterosclerosis, por ser el factor iniciador de las respuestas inmunitarias que caracterizan a ambas patologías al ser capaz de inducir de manera precoz la infiltración de neutrófilos. Por su parte, la concentración de TNF α disminuye significativamente en el plasma de pacientes con placas de ateroma, aunque este resultado se encuentra muy condicionado a la gran dispersión de los datos observada en el presente estudio.

BLOQUE 2: Relación de los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias con la presencia de diferentes FRCV y efecto de las intervenciones higiénico-dietéticas en pacientes con obesidad

1. Descripción general de la muestra de estudio

Se han seleccionado, mediante muestreo aleatorio, 176 pacientes entre la población del estudio EVIDENT 3 ¹⁷⁶ cuyas características generales se encuentran recogidas en la tabla 17:

	Total (N=176)	Hombres (N=59)	Mujeres (N=117)	p
Edad (años)	46.89 ± 10.27	47.01 ± 10.33	46.85 ± 10.29	0.91
Peso (Kg)	90.48 ± 12.59	99.55 ± 12.47	85.91 ± 9.92	≈0
Talla (cm)	166.16 ± 8.94	174.66 ± 6.56	161.87 ± 6.62	≈0
Cintura (cm)	105.60 ± 8.94	110.12 ± 9.51	103.36 ± 7.69	≈0
Cadera (cm)	114.93 ± 7.43	111.66 ± 5.82	116.55 ± 7.58	≈0
IMC (Kg/m²)	32.72 ± 3.31	32.61 ± 3.53	32.78 ± 3.21	0.76
DM	6 (3.4)	4 (6.8)	2 (1.7)	1
HTA	48 (27.3)	21 (35.6)	27 (23.1)	0.73
Obesidad	131 (74.4)	42 (71.2)	89 (76.1)	0.39
Sobrepeso	45 (25.6)	17 (28.8)	28 (23.9)	0.49
Tabaquismo	34 (19.3)	11 (18.6)	23 (19.7)	1
Dislipidemia	60 (34.1)	32 (54.2)	28 (23.9)	0.15
Fármacos hipotensores	29 (16.5)	11 (18.6)	18 (15.4)	0.84
Fármacos hipolipemiantes	29 (16.5)	13 (22)	16 (13.7)	0.42

Tabla 17: Características generales de la población estudiada y por sexo

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las categóricas como N (%).

Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres, según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student o U-Mann Whitney para variables continuas. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos.

Al analizar estos resultados hay que destacar el elevado porcentaje de pacientes con obesidad (74.4%), situándose el IMC medio en valores de obesidad grado I (Tabla 4). A pesar de que la relación entre obesidad y otros FRCV es ampliamente conocida ^{56, 58, 59, 237}, en los pacientes estudiados, como se refleja en la tabla 17, el porcentaje de otro FRCV concomitante a la obesidad es bajo: DM 3.4%, HTA 27.3% y tabaquismo 19.3%; a excepción de la dislipidemia que está presente en el 34.1% de los pacientes estudiados.

Si realizamos un análisis diferencial entre ambos sexos vemos como en los hombres es superior el porcentaje de pacientes afectados de DM, HTA y dislipidemia, mientras que entre las mujeres es más prevalente la obesidad y el tabaquismo. En ninguno de los casos estas diferencias llegan a ser significativas (p-valores > 0.05), por lo que el sexo no puede considerarse un factor de confusión en las diferencias de prevalencia de los distintos FRCV analizados.

2. Análisis de los niveles de IL-1 β y adiponectina

El estado inflamatorio de los pacientes reclutados se evaluó mediante el análisis de los niveles plasmático de IL-1 β y de adiponectina, por ser ambas las citocinas con más estudios publicados que avalan su papel en la patogenia de la obesidad ^{58, 59, 238, 239}.

	Total (N=176)	Hombres (N=59)	Mujeres (N=117)	p
IL-1β (pg/ml)	130.43 \pm 69.86	135.32 \pm 71.94	127.96 \pm 68.97	0.42
Adiponectina (ng/ml)	57894.71 \pm 53818.33	42463 \pm 42772	65678 \pm 57211	\approx0

Tabla 18: Niveles plasmáticos promedio de las citocinas analizadas en la visita basal

IL1- β : interleucina 1- β

Al ser variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar. Valor de p: diferencias entre grupo control y grupo intervención según test t-student o U-Mann Whitney.

En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos.

Los niveles plasmáticos promedio de IL-1 β (130.43 \pm 69.86 pg/ml) y adiponectina (57894.71 \pm 53818.33 ng/ml) son mayores que los niveles de referencia tomados como normales en la bibliografía consultada, considerando como tales: IL-1 β 0.24 \pm 0.4 pg/ml ²¹⁰ y adiponectina 5000-10000 ng/ml ^{240, 241}.

Debemos tener en cuenta la mayor sensibilidad de los ELISAS actuales con respecto a los existentes hace años cuando se llevaron a cabo la mayor parte de los estudios descritos.

La diferenciación por sexos pone de relevancia unos valores significativamente mayores de adiponectina en mujeres que en hombres. Esta mayor concentración de citocinas antiinflamatorias en el sexo femenino puede deberse a la acción protectora de los estrógenos, ya que la edad media corresponde a mujeres que, en su mayoría, aún no han alcanzado la menopausia.

3. Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de distintos grados de obesidad

El sobrepeso-obesidad es el FRCV común a los pacientes del estudio EVIDENT 3. Si realizamos un análisis de las concentraciones plasmáticas medias de las 2 citocinas estudiadas en función de si el paciente presenta o no obesidad, definida a partir del IMC o índice de Quetelet, obtenemos los resultados expuestos en la figura 21, donde podemos observar como presentar un IMC < 30 (estos pacientes tendrán un IMC 25-29.9 pues están afectados de sobrepeso) vs. ≥ 30 no se relaciona con diferencias significativas en los niveles plasmáticos medios de IL-1 β ni de adiponectina en el momento de la recogida de datos.

Si llevamos a cabo un análisis similar pero los pacientes con obesidad, es decir, con IMC ≥ 30 , los subdividimos en función del grado de obesidad (tabla 4), los resultados obtenidos se reflejan en la figura 22.

A pesar de ser tres los grados descritos de obesidad, en la figura 22 sólo existen 2 categorías pues, en nuestra población de estudio, no existe ningún paciente con obesidad mórbida, es decir, con IMC ≥ 40 .

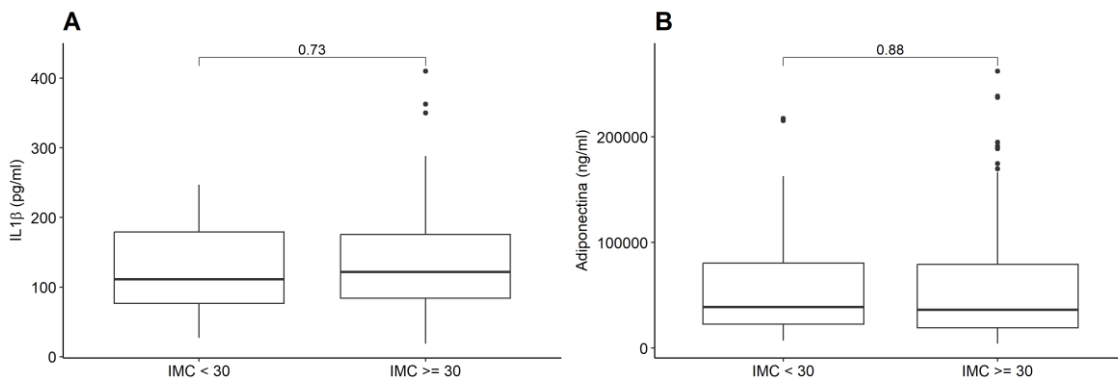


Figura 21: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al IMC

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

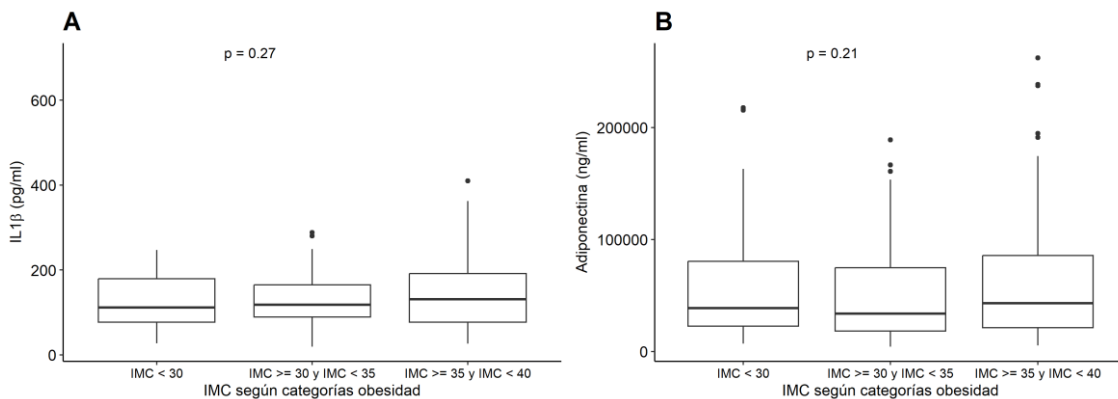


Figura 22: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina según las categorías de obesidad

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test ANOVA

A modo de conclusión podemos resaltar que la subdivisión de los pacientes con obesidad en función del grado de esta no se relaciona con modificaciones en los niveles medios en plasma de IL-1 β ni de adiponectina.

Cómo vimos en la tabla 17 la obesidad es más prevalente en mujeres que en hombres (76.1 vs. 71.2 %) mientras que el sobrepeso predomina más en el sexo masculino que en el femenino (28.8 vs. 23.9 %). Por ello parece necesario realizar el mismo estudio de la figura 22 pero diferenciando por sexos (figuras 23 y 24).

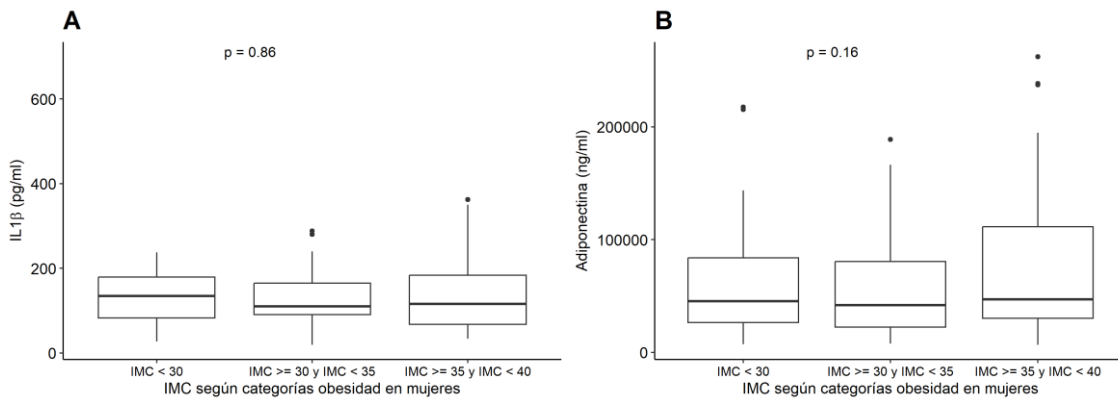


Figura 23: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina según las categorías de obesidad en el sexo femenino

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test ANOVA

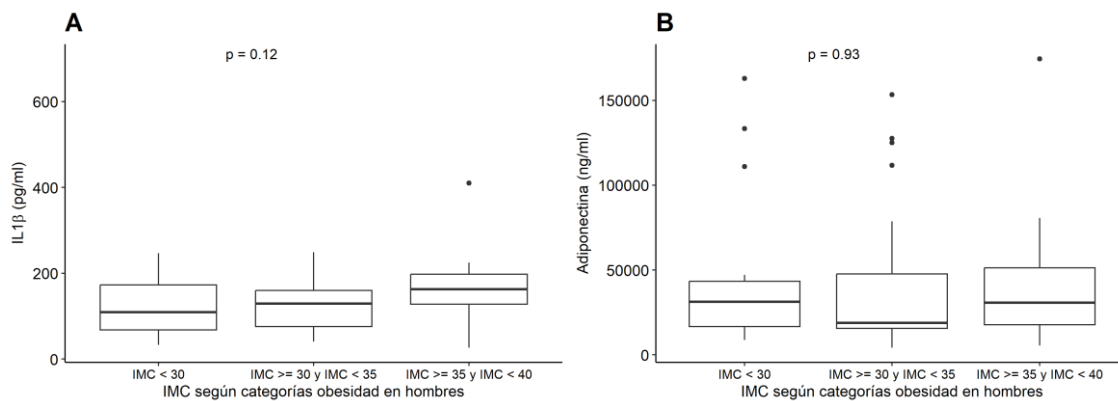


Figura 24: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina según las categorías de obesidad en el sexo masculino

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test ANOVA

Observamos cómo el sexo no se relaciona con cambios significativos en los valores plasmáticos medios de IL-1 β ni de adiponectina en función de las categorías de obesidad; si bien en el sexo masculino el aumento del IMC (sobrepeso vs. obesidad grado I vs. obesidad grado II) se asocia a un aumento de las concentraciones en plasma de citocinas proinflamatorias.

Hasta ahora la obesidad se ha definido como un IMC \geq 30, pero los numerosos estudios que relacionan la obesidad abdominal con un mayor RCV

177, 179, 223 ponen de relevancia el interés de estudiar en nuestra población otros parámetros de obesidad visceral. Así, en la población del estudio EVIDENT 3, además del perímetro de cintura, el índice cintura-cadera y el índice ABSI, que ya fueron analizados en el estudio EVA, se han estudiado otros parámetros que recientemente se han propuesto para reflejar mejor el impacto metabólico de la acumulación de grasa a nivel abdominal, como son el BAI o índice de adiposidad corporal, y el BRI o índice de redondez corporal.

	Total (N=176)	Hombres (N=59)	Mujeres (N=117)	p
Cintura (cm)	105.60 ± 8.94	110.12 ± 9.51	103.36 ± 7.69	≈0
Perímetro cintura patológico	165 (94.3)	48 (82.8)	117 (100)	≈0
Índice cintura-cadera	0.92 ± 0.07	0.99 ± 0.06	0.89 ± 0.05	≈0
Índice cintura-cadera patológico	140 (80)	26 (44.8)	114 (97.4)	≈0
ABSI	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	≈0
ABSI > 0.09	2 (1.1)	1 (1.7)	1 (0.9)	1
BAI	31.45 ± 4.48	29.76 ± 4.43	32.31 ± 4.28	≈0
BAI patológico		51 (86.4)	52 (44.4)	≈0
BRI	6.33 ± 1.24	6.20 ± 1.35	6.39 ± 1.19	0.13
BRI patológico	142 (81.1)	42 (72.4)	100 (85.5)	0.04

Tabla 19: Descripción de la población estudiada en función de los parámetros de obesidad abdominal
 ABSI: índice de forma corporal (del inglés *a body shape index*); BAI: índice de adiposidad corporal (del inglés *Body Adiposity Index*); BRI: índice de redondez corporal, del inglés *Body Roundness Index*)

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las variables categóricas como N (%). Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student para variables continuas. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos

Entre los resultados expuestos en la tabla 19 cabe resaltar el elevado porcentaje de pacientes con obesidad abdominal, tanto si usamos el perímetro de cintura como criterio diagnóstico como si lo hacemos empleando el índice cintura-cadera. Ambos parámetros son significativamente mayores en las mujeres que en los hombres, datos concordantes con el mayor porcentaje de obesidad observado en el sexo femenino (tabla 17).

A pesar de que el BRI es una medida de estimación de la adiposidad corporal para la cual no se han descrito límites de normalidad generalizables al conjunto de la población, cuando Thomas y cols ¹⁷⁹ lo describieron en 2013 ya indicaron que valores más cercanos a 1 son relacionados con individuos más delgados, mientras que valores más grandes son asociados con una mayor redondez corporal; datos concordantes con el elevado porcentaje de obesidad existente en nuestra población de estudio. Posteriormente, en 2019, Geraci y cols ²⁴² publicaron un estudio en el que la existencia de un BRI > 5.2 se relaciona con la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica, límite que hemos establecido como patológico en este estudio. Teniendo en cuenta este criterio podemos ver cómo el porcentaje de pacientes con un BRI patológico es significativamente mayor en las mujeres, las cuales tienen un valor medio del BRI más elevado, consecuencia del mayor porcentaje de obesidad abdominal en este sexo.

Con respecto al índice ABSI, tanto en el estudio EVIDENT 3 como en el EVA (tablas 13 y 19), existe un mayor porcentaje de hombres con ABSI patológico, es decir, con ABSI > 0.09 y, consecuentemente, con rigidez arterial incrementada según dicho parámetro diagnóstico; en posible relación con la acción protectora de los estrógenos en el sexo femenino.

Según la SEEDO ²⁴³ se consideran sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes de grasa corporal por encima del 25 % en los varones y del 33% en las mujeres. Así pues, si utilizamos el BAI como herramienta de aproximación al porcentaje de grasa corporal de nuestros pacientes vemos que mientras los hombres se consideran obesos (BAI 29.76%) las mujeres se encontrarían en valores límites de obesidad sin llegar a alcanzarla (BAI 32.3%), dato no concordante con el mayor porcentaje de mujeres con IMC \geq 30 y con obesidad abdominal que reflejan las tablas 17 y 21.

Teniendo en cuenta lo anterior, en lugar de realizar un análisis tradicional de la obesidad guiándonos por el IMC, podemos estudiar la relación entre los niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina en función de la obesidad abdominal según los distintos parámetros de evaluación de esta.

Si analizamos el total de los 176 pacientes en función de que presenten o no un perímetro de cintura patológico y los niveles medios en plasma de ambas citocinas se obtienen los resultados expuestos en la figura 25.

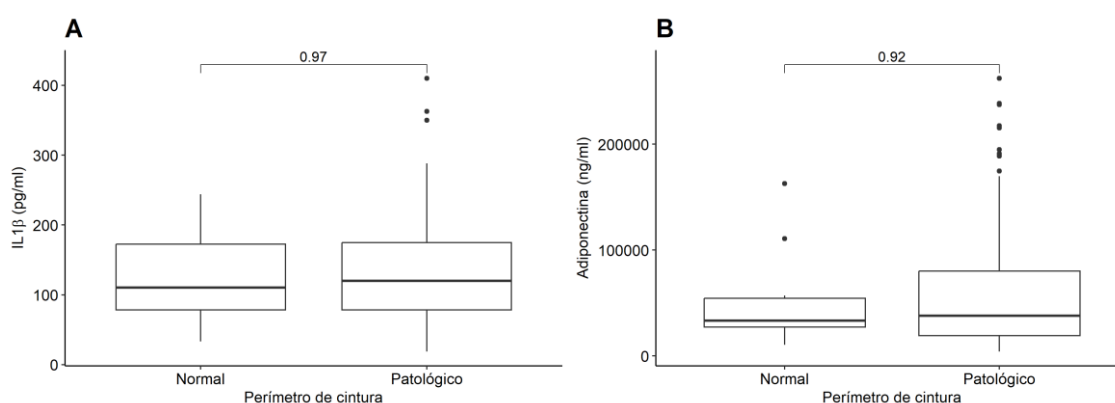


Figura 25: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al perímetro de cintura (considerando patológico los valores superiores a 102 cm en hombres y superiores a 88 cm en mujeres)
 A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Podemos observar cómo la presencia de obesidad abdominal definida a partir de un perímetro de cintura patológico no muestra relación con los niveles plasmáticos medios de IL-1 β ni de adiponectina.

La influencia del sexo en el límite de la normalidad del perímetro abdominal hace necesario analizar la relación entre la presencia de un perímetro de cintura patológico y los niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina en función del sexo de los pacientes. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes que en nuestra población de estudio tienen un perímetro de cintura normal (recordemos que el 100 % de las mujeres tienen un perímetro de cintura > 88 cm y el 82.8 % de los hombres tiene un perímetro de cintura > 102 cm cómo se expuso en la tabla 19) este análisis en función del sexo presenta importantes limitaciones.

Cuando el análisis de la obesidad abdominal o troncular se realiza utilizando el índice cintura-cadera patológico como parámetro diagnóstico se obtienen los resultados expuestos en la figura 26, donde se ve como el índice cintura-cadera patológico tampoco se relaciona con diferencias significativas de las concentraciones plasmáticas medias de IL-1 β ni de adiponectina. Si bien la existencia de un índice cintura-cadera patológico se relaciona con valores superiores de IL-1 β , sin que estas diferencias con respecto al grupo de pacientes con índice cintura-cadera normal lleguen a ser significativas.

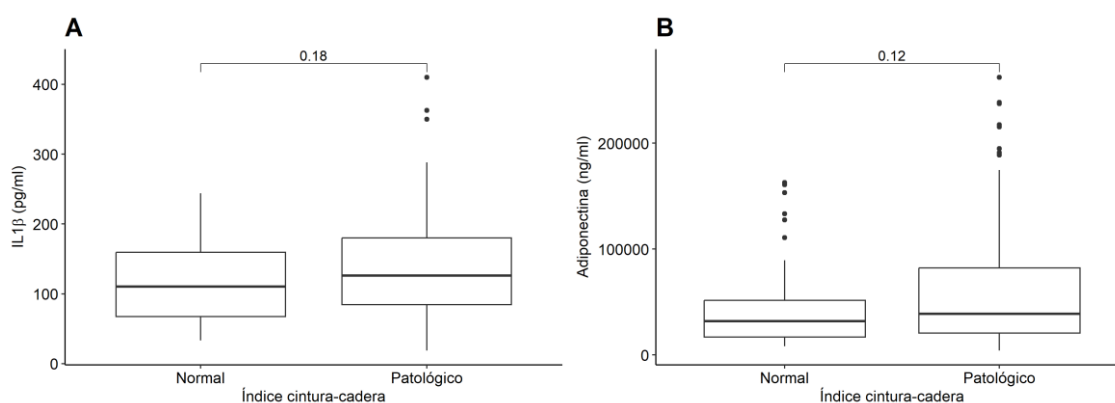


Figura 26: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al índice cintura-cadera
(considerando patológico los valores superiores a 1 en hombres y superiores a 0.8 en mujeres)
A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

En el caso del índice cintura-cadera la existencia de un mayor porcentaje de pacientes que presentan en nuestra población de estudio unos valores considerados como normales (a diferencia de lo que ocurría en el perímetro de cintura), y teniendo en cuenta la influencia del sexo en los límites diagnósticos de la normalidad, es de interés analizar nuestros 176 pacientes en función del sexo y de la presencia o no de un perímetro de cintura patológico, cómo se muestra en las figuras 27 y 28.

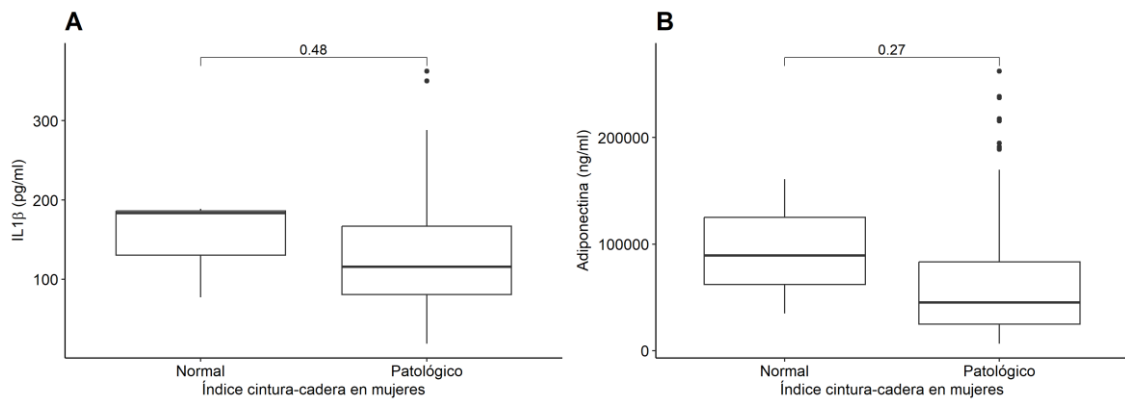


Figura 27: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al índice cintura-cadera en el sexo femenino (considerando patológicos los valores superiores a 0.8)
 A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

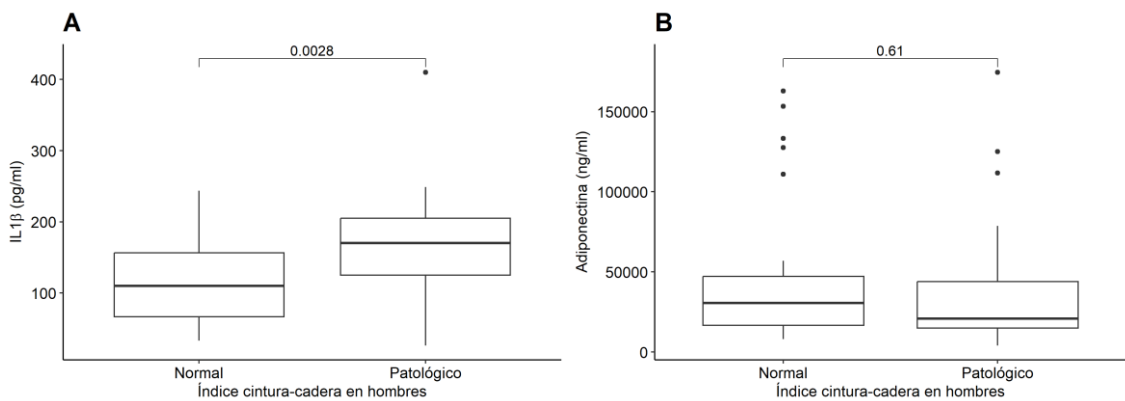


Figura 28: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al índice cintura-cadera en el sexo masculino (considerando patológicos los valores superiores a 1)
 A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

A modo de conclusión debemos resaltar que la presencia de un índice cintura-cadera > 1 en los hombres se asocia con un incremento significativo de los niveles medios plasmáticos de IL-1 β . Esta asociación no se observa entre las mujeres. Tampoco existe relación significativa entre la modificación en los niveles en plasma de adiponectina según el sexo de nuestros pacientes y el índice cintura-cadera.

El escaso número de pacientes (N=2) con un ABSI patológico (> 0.09) limita la posibilidad de extraer conclusiones de interés si realizamos un análisis,

similar a los anteriores, de las concentraciones plasmáticas de las citocinas estudiadas en función de la existencia o no de un ABSI patológico.

Si tenemos en cuenta que los valores medios de BRI en nuestra población son superiores a 5.2 (tabla 19) resulta interesante analizar los valores plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina en función de que exista o no un BRI superior a dicho valor y, por tanto, aterosclerosis subclínica a nivel carotídeo.

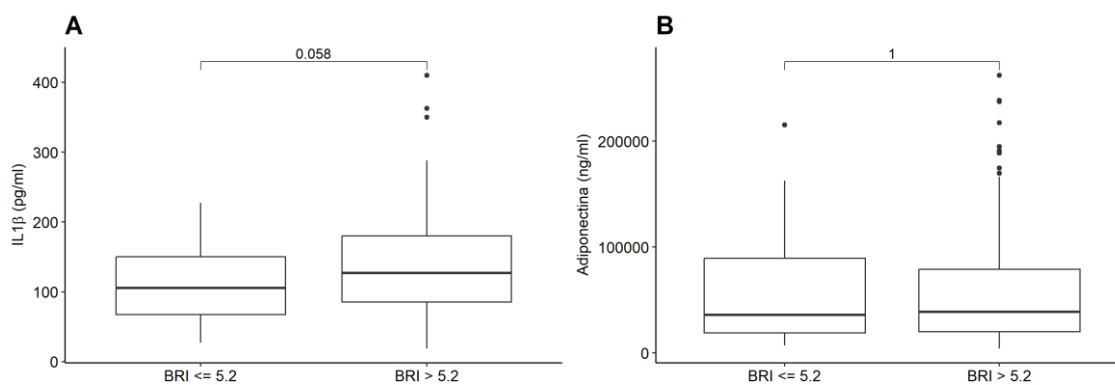


Figura 29: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al BRI

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Podemos observar cómo no existen diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas medias de IL-1 β y adiponectina en función de que exista o no aterosclerosis subclínica, definida como BRI $>$ 5.2, en nuestra población; si bien la existencia de un BRI $>$ 5.2 se relaciona con niveles superiores en plasma de moléculas proinflamatorias, es decir, a mayor BRI más inflamación y, por tanto, más aterosclerosis subclínica, cómo demostraron Geraci y cols ²⁴².

Si realizamos un análisis similar al llevado a cabo en la figura 29 subdividiendo a la población en función del sexo obtenemos los resultados expuestos en las figuras 30 y 31. Se ve la misma tendencia a una mayor concentración plasmática de moléculas proinflamatorias al existir un BRI $>$ 5.2 en ambos sexos sin que esta subdivisión en mujeres vs. hombres implique que dichas diferencias lleguen a ser significativas.

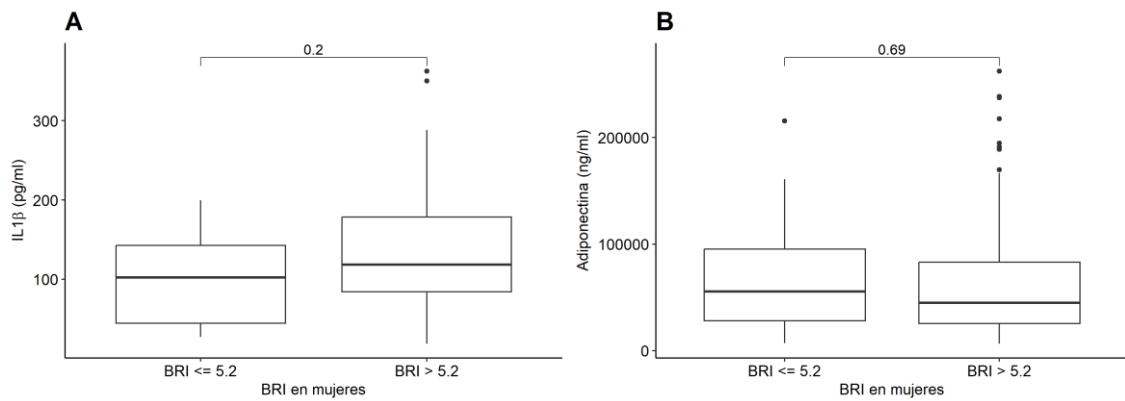


Figura 30: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al BRI en el sexo femenino

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

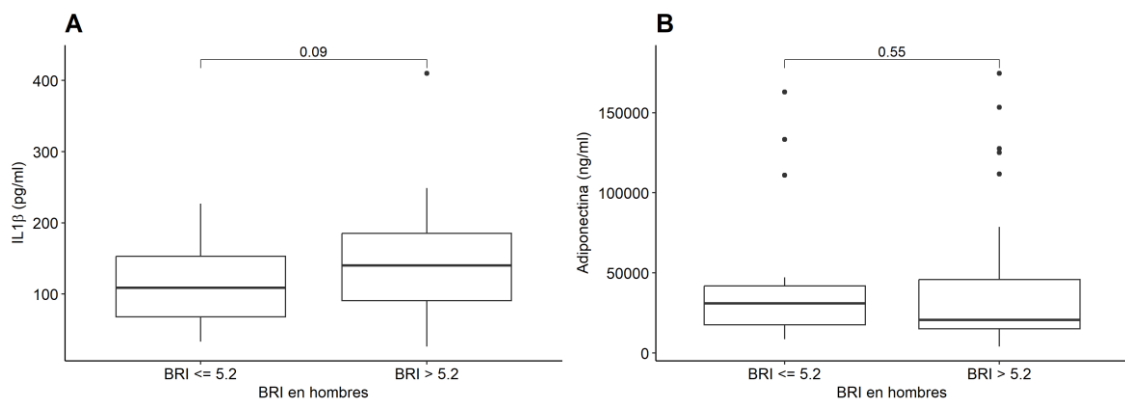


Figura 31: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al BRI en el sexo masculino

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Por otra parte, cuando analizamos la obesidad en función del BAI debemos recordar, una vez más, la influencia del sexo en los criterios diagnósticos, ya que según la SEEDO²⁴³ se considera obesidad la presencia de un porcentaje de grasa corporal superior al 25 % en los varones y del 33% en las mujeres. El análisis de la relación entre las concentraciones plasmáticas medias de las dos citocinas estudiadas en función de la presencia o no de obesidad según el BAI se refleja en la figura 32.

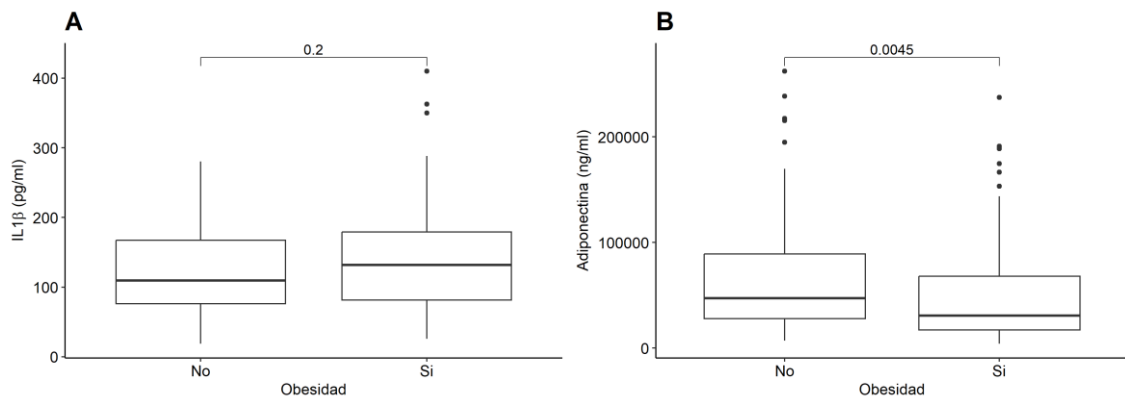


Figura 32: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al FRCV Obesidad (definida como BAI > 25 % en hombres y > 33 % en mujeres)
 A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Así pues, la presencia de obesidad definida a partir del BAI se relaciona de manera significativa con una menor concentración de moléculas antiinflamatorias en plasma.

Del mismo modo podemos observar cómo existe un incremento de los niveles plasmáticos medios de moléculas proinflamatorias en esos pacientes con BAI > 25 % en hombres y > 33 % en mujeres, sin que esta asociación llegue a ser significativa.

La influencia del sexo en los límites diagnósticos de obesidad según el BAI hace necesario que, en este caso, también debemos hacer un análisis diferencial en función del sexo, cómo se muestra en las figuras 33 y 34. La subdivisión por sexos hace que, en el sexo masculino, persista la asociación (observada al analizar conjuntamente a la población de estudio) de obesidad (definida a partir del BAI) con mayores niveles de moléculas proinflamatorias y menores de moléculas antiinflamatorias; mientras que en el sexo femenino, no se produce dicha asociación, de modo que, en las mujeres, la presencia de un BAI > 33 % no se relaciona con modificaciones significativas de los niveles medios en plasma de IL-1 β ni de adiponectina.

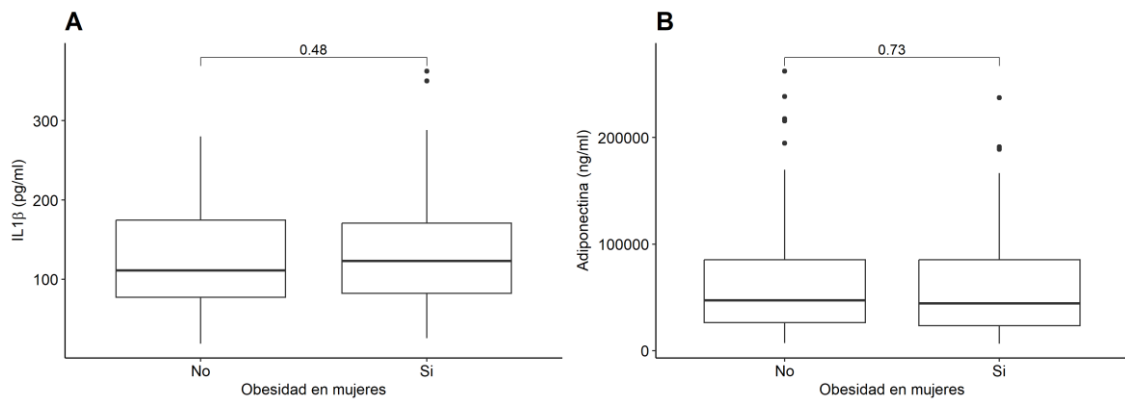


Figura 33: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al FRCV Obesidad en el sexo femenino (definida como BAI > 33 %)
 A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

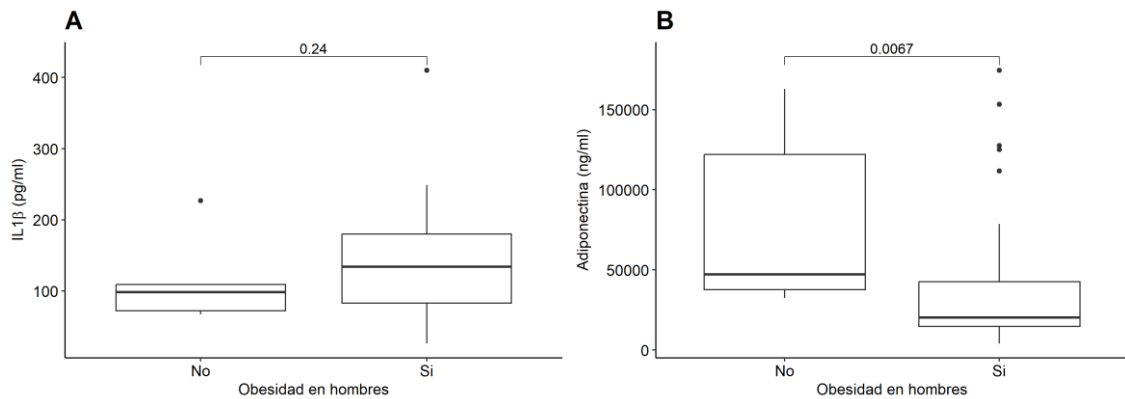


Figura 34: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al FRCV Obesidad en el sexo masculino (definida como BAI > 25 %)
 A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

A modo de conclusión debemos reseñar que la obesidad, sea cual sea el criterio diagnóstico de la misma, se relaciona con un incremento de las moléculas proinflamatorias y un descenso de las moléculas antiinflamatorias en plasma, sin que dicha asociación llegue, en todas las ocasiones, a ser significativa.

4. Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la asociación de distintos FRCV

Teniendo en cuenta el papel de la obesidad como inflamación crónica de bajo grado que se asocia a una tendencia al incremento de los niveles plasmáticos de moléculas proinflamatorias y al descenso de las antiinflamatorias, resulta interesante ver que ocurre con ambos tipos de citocinas cuando, al sobrepeso-obesidad común a los pacientes del estudio EVIDENT 3 se le asocia otro FRCV.

4.1 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de HTA

Tras la obesidad, la HTA es, junto con la dislipidemia, uno de los FRCV más prevalente en nuestra población de estudio, estando presente en el 27.3% de los pacientes (Tabla 17).

Las cifras medias de los parámetros relacionados con la HTA, así como su repercusión sobre las arterias periféricas, se recoge en la tabla 20.

El análisis comparativo entre pacientes hipertensos y no hipertensos muestra unas cifras más elevadas de PAS, PAD y PP (tanto clínica como no dominante) en pacientes con HTA frente a aquellos no afectados de esta patología.

A diferencia de lo que ocurría con los pacientes hipertensos del estudio EVA, los pacientes con HTA del estudio EVIDENT 3 tienen adecuado control de su presión arterial (a modo de recordatorio, se considera mal control PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg).

Al analizar la repercusión de la HTA en la enfermedad arterial periférica, podemos observar cómo la presencia de HTA no se relaciona con cambios significativos en los valores medios de ITB. Además, ni en el total de los pacientes estudiados ni haciendo una diferenciación en función de la presencia del FRCV HTA se obtiene un valor medio de ITB patológico, definido como el inferior a 0.9.

	Total (N=176)	HTA (N=48)	No HTA (N=128)	p
PAS clínica (mmHg)	115.75 ± 13.77	125.31 ± 14.89	112.17 ± 11.48	≈0
PAD clínica (mmHg)	79.45 ± 9.53	86.84 ± 10.57	76.67 ± 7.44	≈0
FC clínica (ppm)	68.45 ± 9.04	68.07 ± 10.22	68.59 ± 8.59	0.33
PP clínica (mmHg)	36.31 ± 8.08	38.47 ± 8.65	35.51 ± 7.74	0.05
PAS no dominante (mmHg)	113.79 ± 13.89	123.68 ± 15.85	110.02 ± 10.98	≈0
PAD no dominante (mmHg)	79.37 ± 9.12	85.90 ± 9.22	76.89 ± 7.78	≈0
FC no dominante (ppm)	69.19 ± 9.23	69.01 ± 10.59	69.26 ± 8.72	0.41
PP no dominante (mmHg)	34.42 ± 8.49	37.78 ± 11.16	33.14 ± 6.85	0.02
ITB derecho	1.10 ± 0.09	1.12 ± 0.09	1.09 ± 0.09	0.08
ITB izquierdo	1.11 ± 0.1	1.12 ± 0.09	1.11 ± 0.1	0.19

Tabla 20: Descripción de la población estudiada según el factor de riesgo HTA

FC: frecuencia cardiaca; ITB: índice tobillo-brazo; mmHg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso; ppm: pulsaciones por minuto.

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las categóricas como N (%).

Si realizamos un estudio comparativo de los niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina cuando se asocian de manera conjunta sobrepeso-obesidad + HTA, en comparación con aquellos pacientes que tan sólo presentan como FRCV el sobrepeso-obesidad común a todos los pacientes del estudio EVIDENT 3, se obtienen los resultados expuestos en la figura 35:

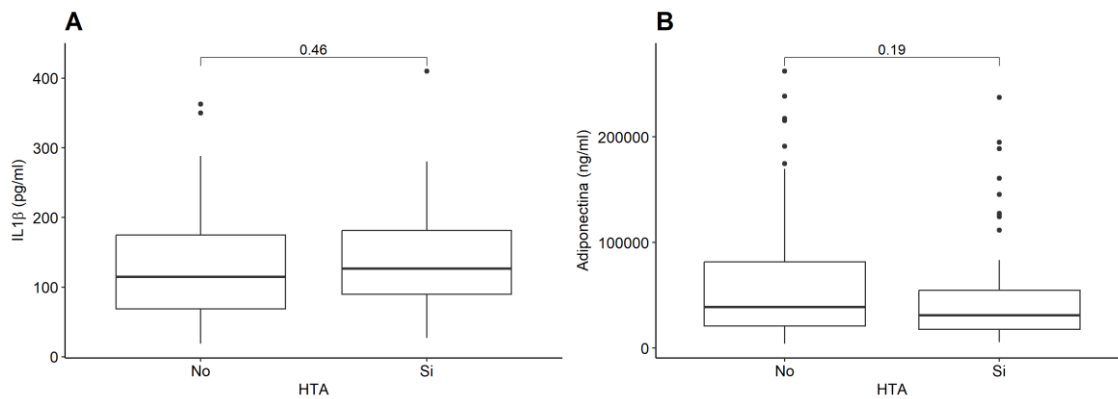


Figura 35: Niveles plasmáticos medios de IL-1β y de adiponectina respecto al FRCV HTA

A. IL-1β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Podemos concluir que la presencia concomitante de sobrepeso-obesidad e HTA se relaciona con niveles más elevados de citocinas proinflamatorias (IL-1β) y más disminuidos de citocinas antiinflamatorias (adiponectina), sin que dichas diferencias lleguen a ser significativas con un p-valor de 0.46 para la IL-1β y de 0.19 para la adiponectina.

En lo que respecta a la repercusión de la HTA a nivel vascular podemos observar que, en la población de estudio, tan sólo 4 pacientes tienen un ITB derecho patológico, definido como aquel < 0.9; mientras que en el caso del ITB izquierdo el número de pacientes con valor patológico es de 3. Dado el escaso número de pacientes con un ITB patológico no hemos analizado las concentraciones en plasma de IL-1β y adiponectina en presencia o ausencia de un ITB patológico.

4.2 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1β y adiponectina con la presencia de tabaquismo

En nuestra población de estudio existen, en el momento de la recogida de datos y, de acuerdo con los criterios de la OMS, según los cuales se considera fumador a todo aquel paciente que ha fumado al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses, 34 pacientes fumadores (19.3 %), porcentaje inferior al observado en el estudio EVA (24.2 %).

El análisis comparativo de las tablas 8 y 17 permite ver como el porcentaje de hombres fumadores es significativamente menor en el estudio EVIDENT 3

(18.6 %) con respecto al estudio EVA (28.1 %), en contraposición con lo que ocurre con el sexo femenino donde el porcentaje de fumadoras es muy similar en ambos estudios (19.7 vs. 19.6 %).

Los valores medios basales de los parámetros relacionados con el tabaquismo en los 176 pacientes estudiados se recogen en la tabla 21:

	Total (N=176)	Hombres (N=59)	Mujeres (N=117)	p
Fumadores	34 (19.3)	11 (18.6)	23 (19.7)	1
Exfumador 0-1 año	4 (2.3)	1 (1.7)	3 (2.6)	1
Exfumador 1-5 años	20 (11.4)	10 (17)	10 (8.6)	0.13
Exfumador > 5 años	51 (29)	19 (32.2)	32 (27.4)	0.60
Nunca fumador	67 (38.1)	18 (30.5)	49 (41.9)	0.19
Edad inicio fumar (años)	17.21 ± 4.56	16.42 ± 3.12	17.71 ± 2.21	0.52

Tabla 21: Descripción de la población estudiada según el factor de riesgo tabaquismo.

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las categóricas como N (%).

Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres, según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student o U-Mann Whitney para variables continuas.

Si comparamos los resultados de la tabla anterior con los del estudio EVA expuestos en la tabla 14, observamos una menor prevalencia de pacientes nunca fumadores (38.1 vs. 42.6 %). Con respecto al tiempo como exfumador los datos son similares con una mayor proporción de pacientes que llevan más de 5 años de cese de hábito tabáquico. Del mismo modo se observan edades medias de inicio del tabaquismo sin diferencias significativas entre ambos estudios (17.14 vs. 17.21).

Al analizar las modificaciones de los niveles plasmáticos medios de IL-1 β y adiponectina en función de que al sobrepeso-obesidad se le asocie o no el FRCV tabaquismo, debemos reseñar que, como ocurría con el FRCV HTA, la presencia de 2 FRCV concomitantes (sobrepeso-obesidad + tabaquismo) se relaciona con mayores concentraciones en plasma de la IL-1 β ; mientras que, en el caso del hábito tabáquico, su asociación con sobrepeso-obesidad también implica, en el presente estudio, un incremento de los niveles plasmáticos medios

de adiponectina a diferencia de lo que ocurre con la acción conjunta de sobrepeso-obesidad e HTA. Ninguna de las asociaciones anteriores presenta diferencias significativas (p-valores 0.13 y 0.56), tal como se puede observar en la figura 36.

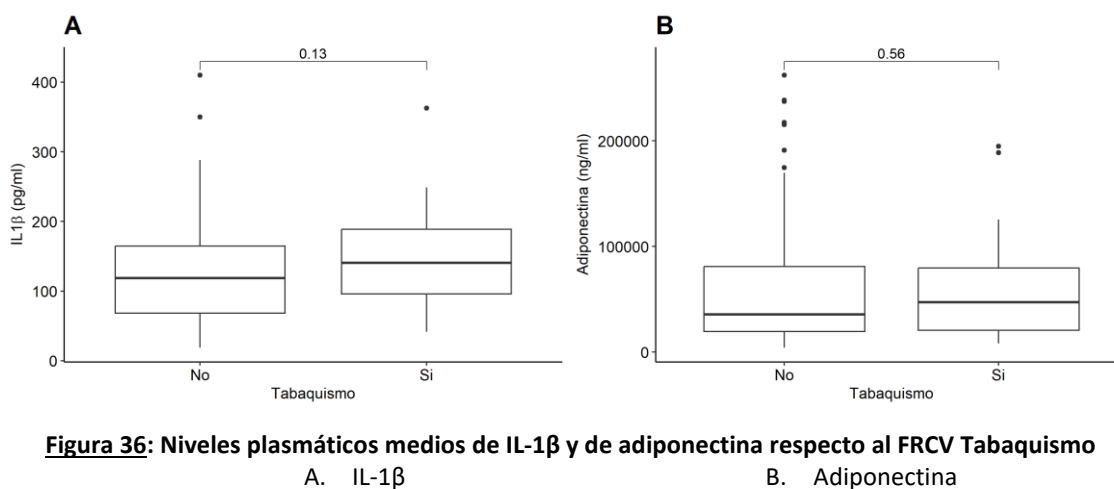


Figura 36: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al FRCV Tabaquismo
A. IL-1 β B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Podemos ver cómo en el presente estudio la presencia del tabaquismo no se correlaciona con un aumento significativo de los niveles plasmáticos medios de IL-1 β , de modo similar a lo observado en la bibliografía consultada, ya que aunque el tabaquismo se ha relacionado con estrés oxidativo y, consecuentemente, inflamación de la mucosa e incremento de citocinas proinflamatorias²²⁷, no se han encontrado estudios que relacionen el tabaquismo activo o el cese del mismo con una modificación de las concentraciones de IL-1 β en plasma.

Tampoco se relaciona el hábito tabáquico con un aumento significativo en los niveles de adiponectina, al contrario de lo que observaron Miyazaki y cols²⁴⁴, quienes correlacionaron negativamente los niveles de adiponectina con el grado de tabaquismo²⁴⁴. Esta discrepancia podría deberse a la diferente forma de evaluar el tabaquismo ya que en el estudio EVIDENT 3 se consideró fumador a todo aquel paciente que cumplía con los criterios diagnósticos actuales de la OMS (fumar al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses), mientras que en la mayoría de estudios publicados para considerar a un paciente como exfumador debe llevar al menos 12 meses sin consumir cigarrillos.

Además el elevado número de pacientes exfumadores que abandonaron el hábito tabáquico hace más de 5 años (tabla 21) puede ser el condicionante de que no existan diferencias en las concentraciones medias en plasma de moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias entre la población no fumadora y la que sí lo es, puesto que aunque pocos estudios han examinado el impacto del cese del hábito tabáquico sobre los niveles de marcadores inflamatorios, Bakhru y Erlinger demostraron que los marcadores de inflamación arterial vuelven a los niveles basales a los 5 años de abandonar el tabaquismo ²⁴⁵.

Si realizamos un análisis similar al llevado a cabo en la figura 36, pero dentro de los pacientes no fumadores diferenciamos aquellos exfumadores de los nunca fumadores, obtenemos los resultados expuestos en la figura 37.

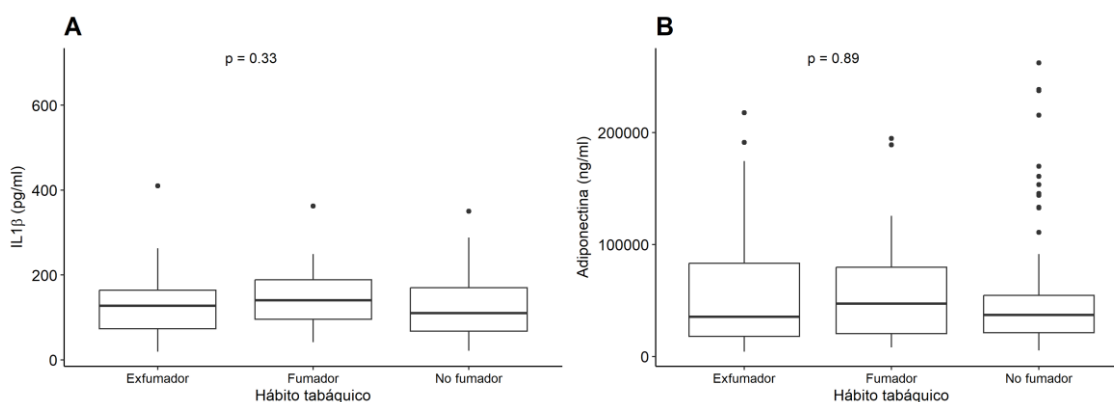


Figura 37: Niveles plasmáticos medios de IL-1β y de adiponectina respecto al hábito tabáquico
 A. IL-1β
 B. Adiponectina

En la parte superior se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test ANOVA

Se puede observar cómo tampoco existen diferencias significativas al dividir la población no fumadora en el momento actual en función de que lo haya sido o no en el pasado, en probable relación con el prolongado tiempo de abandono del hábito tabáquico visto en la tabla 21.

4.3 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1β y adiponectina con la presencia de dislipidemia

El 34.1 % de los pacientes estudiados tienen dislipidemia, un porcentaje muy inferior al del estudio EVA, donde el 63.9% estaban afectados de dicho FRCV.

Los valores promedio de los parámetros relacionados con la dislipidemia se recogen en la tabla 22:

	Total (N=176)	Dislipidemia (N=60)	No dislipidemia (N=116)	p
Colesterol total	194.22 ± 32.33	204.52 ± 41.66	188.90 ± 24.76	0.01
LDL colesterol	118.25 ± 28.32	126.32 ± 34.80	114.14 ± 23.50	0.02
HDL colesterol	51.35 ± 15.87	46.23 ± 22.83	53.99 ± 9.75	≈0
Triglicéridos	130.77 ± 73.98	181.93 ± 100.53	104.31 ± 32.74	≈0
Índice aterogénico	3.99 ± 1.01	4.77 ± 1.04	3.59 ± 0.71	≈0

Tabla 22: Descripción de la población estudiada según el factor de riesgo dislipidemia

HDL: lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High Density Lipoproteins*); LDL: lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoproteins*)

Las variables, al ser continuas, se presentan como media ± desviación estándar. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos.

Debemos recordar el concepto de dislipidemia como una concentración plasmática baja de HDL colesterol (≤ 40 mg/dl) y/o una concentración elevada de colesterol total (≥ 240 mg/dl) o triglicéridos (≥ 200 mg/dl) para poner de relevancia el adecuado control metabólico de los pacientes seguidos durante el presente estudio, ya que como vemos en la tabla 23, todos los valores medios de colesterol total, HDL colesterol y triglicéridos se encuentran fuera de los límites diagnósticos de dislipidemia. Este adecuado control de los parámetros relacionado con el metabolismo lipídico estaba de igual modo presente en el estudio EVA, como se observa en la tabla 15.

Si consideramos el índice aterogénico o índice de Castelli como marcador de riesgo cardiovascular, y sabiendo que se considera bajo en valores inferiores a 5 (más bajo cuanto menor sea el índice), vemos como existen valores inferiores y, por tanto, un menor RCV en aquellos pacientes sin dislipidemia con respecto a aquellos pacientes con 2 FRCV de manera concomitante (sobrepeso-obesidad + dislipidemia) como se observa en la tabla 23, sin que dichas diferencias lleguen a ser significativas (p-valor 0.40). Del análisis del índice de Castelli podemos también remarcar que es superior al observado en el estudio EVA (tabla 15) así

pues, el sobrepeso-obesidad común a los pacientes del estudio EVIDENT 3 se correlaciona con un incremento del RCV.

En la bibliografía existen numerosos estudios ^{232, 233, 237} que han demostrado el papel de la aterosclerosis como reacción inflamatoria crónica y, teniendo en cuenta el papel de la dislipidemia en la fisiopatología de la aterosclerosis, resulta interesante el estudio de las moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias en el plasma de los pacientes con dislipidemia en comparación con aquellos que no presentan esta patología. Estos resultados se representan gráficamente en la figura 38.

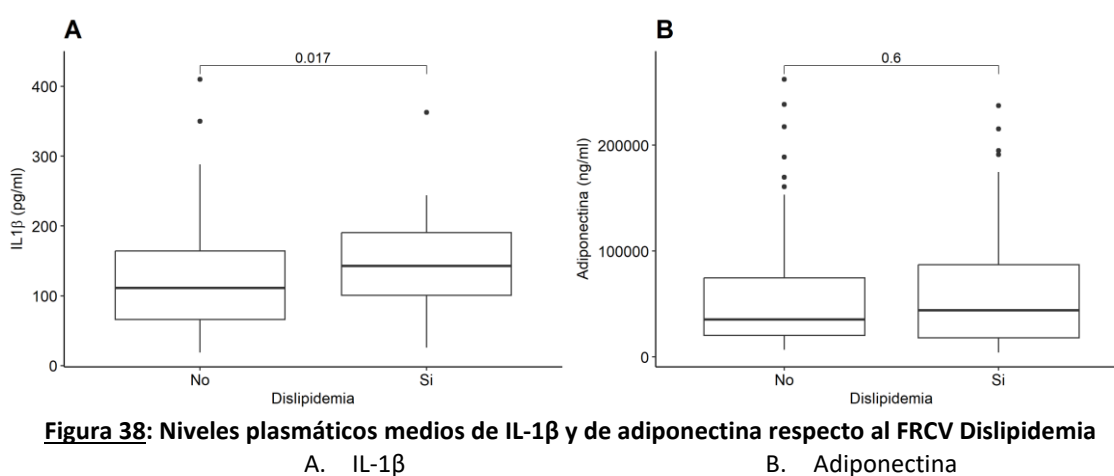


Figura 38: Niveles plasmáticos medios de IL-1β y de adiponectina respecto al FRCV Dislipidemia
A. IL-1β
B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Vemos cómo, en el presente estudio, se observa un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas medias de IL-1β en pacientes con sobrepeso-obesidad que padecen, simultáneamente, dislipidemia. Estas diferencias no se observan al analizar los valores medios en plasma de adiponectina en función de la presencia o no del FRCV dislipidemia. La mencionada ausencia de diferencias que ocurre en el caso de la adiponectina puede deberse, al igual que ocurriría en los pacientes del estudio EVA, al adecuado control metabólico de nuestros pacientes.

De manera similar podemos estudiar la relación de un índice aterogénico o índice de Castelli elevado (a modo de recordatorio, se consideran bajos los valores inferiores a 5) con las concentraciones plasmáticas medias de IL-1β y de adiponectina. Este análisis se muestra en la figura 39.

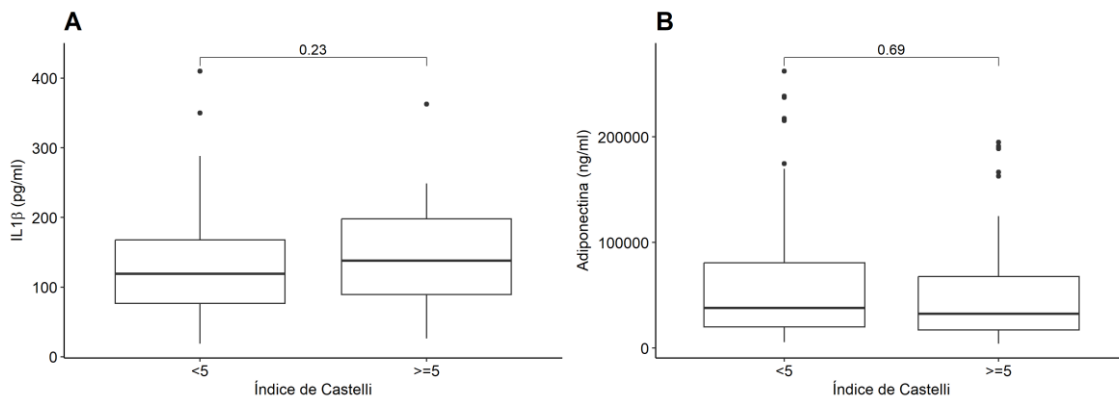


Figura 39: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al índice aterogénico

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Podemos observar cómo la existencia de un índice aterogénico ≥ 5 y, por tanto, un mayor RCV ²²⁸, no se relaciona con modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas medias de ninguna de las dos citocinas estudiadas; si bien los niveles en plasma de IL-1 β se encuentran incrementados en estos pacientes con índice de Castelli ≥ 5 con respecto a los pacientes con índice aterogénico inferior a dicho valor.

De forma general se ha definido en 5 el valor del índice de Castelli a partir del cual se asocia un RCV aumentado (al ser un índice directamente relacionado con el RCV, a menor índice aterogénico menor será el RCV y viceversa). En la bibliografía existen estudios que tienen en cuenta el papel del sexo en el límite del valor del índice aterogénico que se asocia a un mayor RCV ²⁴⁶; así, en el caso de la prevención primaria (nuestros pacientes no presentan antecedente de enfermedad cardiovascular), para los hombres se sitúa en 4.5 el valor objetivo de índice aterogénico, mientras que para las mujeres el mencionado valor objetivo es de 4 ²⁴⁶. El análisis de las concentraciones plasmáticas medias de IL-1 β y de adiponectina en nuestra población en función de que nos encontremos o no por encima de estos valores objetivos se refleja en las figuras 40 y 41.

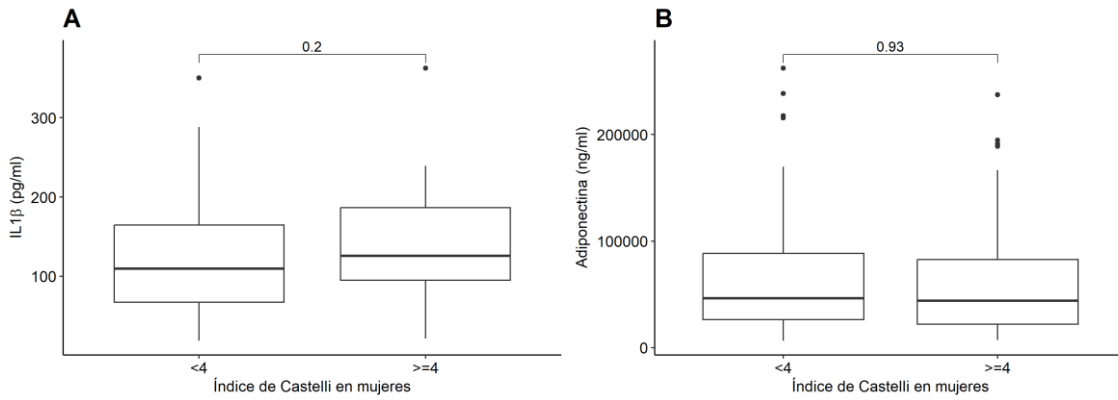


Figura 40: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al índice aterogénico en el sexo femenino

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

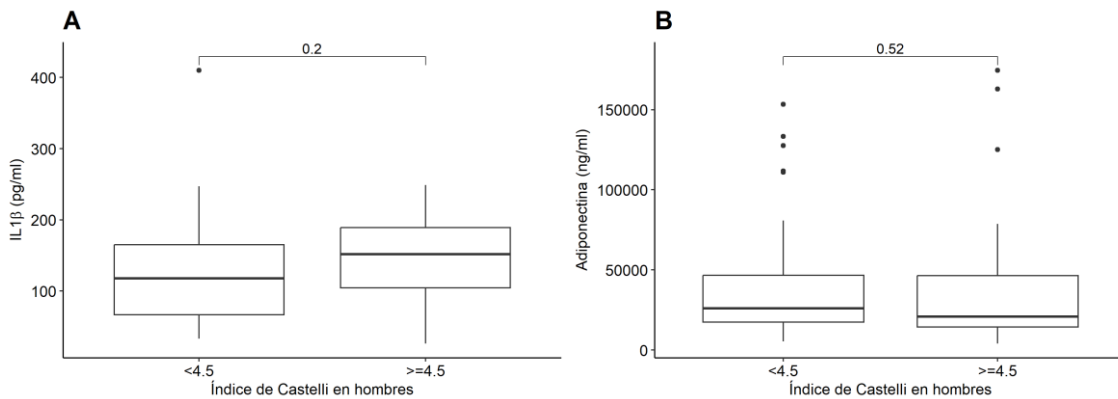


Figura 41: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al índice aterogénico en el sexo masculino

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

Así pues, establecer un límite más estricto de valor objetivo de índice aterogénico, a partir del cual el RCV se encuentra incrementado, en función del sexo, no se relaciona con diferencias significativas en las concentraciones medias en plasma de IL-1 β ni de adiponectina; si bien, la existencia de un índice de Castelli superior a los mencionados valores objetivos se asocia, en ambos sexos, con valores plasmáticos superiores de IL-1 β , sin que dicho aumento sea significativo. Es decir, a más índice de Castelli, y por tanto mayor RCV, la

inflamación arterial va a encontrarse más incrementada y, consecuentemente, la concentración plasmática de moléculas proinflamatorias va a ser superior.

Además de los parámetros anteriores recientemente se han descrito otros índices aterogénicos de importancia creciente como el LDL colesterol / HDL colesterol y el índice triglicéridos / HDL colesterol. Así el cociente LDL / HDL ha demostrado ser mejor predictor de gravedad de aterosclerosis coronaria que la interpretación aislada de LDL o HDL ²⁴⁷ y se ha relacionado con la diabetes y la prediabetes ²⁴⁸, así como con la enfermedad del hígado graso no alcohólica ²⁴⁹; mientras que la existencia de un índice triglicéridos / HDL > 2 indica la existencia de un mayor número de partículas LDL pequeñas y densas y, por tanto, más aterogénicas ²⁴⁶. Los valores medios de estos índices en los 176 pacientes que componen nuestra población de estudio se recogen en la tabla 23.

	Total (N=176)	Dislipidemia (N=60)	No dislipidemia (N=116)	p
LDL / HDL	2.43 ± 0.77	2.91 ± 0.83	2.19 ± 0.61	≈0
Triglicéridos / HDL	2.91 ± 2.44	4.60 ± 3.46	2.03 ± 0.82	≈0

Tabla 23: Descripción de la población estudiada según diferentes índices aterogénicos

HDL: lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High Density Lipoproteins*); LDL: lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoproteins*)

Las variables, al ser continuas, se presentan como media ± desviación estándar. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos.

Los dos cocientes analizados en la tabla anterior se encuentran significativamente más elevados en los pacientes con dislipidemia, lo que se asocia a mayor número de moléculas aterogénicas y, por tanto, mayor riesgo de aterosclerosis y de eventos cardiovasculares agudos.

Al igual que ocurría con el índice de Castelli, el cociente LDL / HDL presenta, en prevención primaria, valores objetivos distintos en función del sexo del paciente. Así para los hombres el valor objetivo debe ser menor de 3, mientras que para las mujeres el objetivo se fija en 2.5 ²⁴⁶. La representación gráfica de los valores medios en plasma de IL-1β y de adiponectina según se alcancen o no dichos valores objetivos en nuestra población se presenta a continuación:

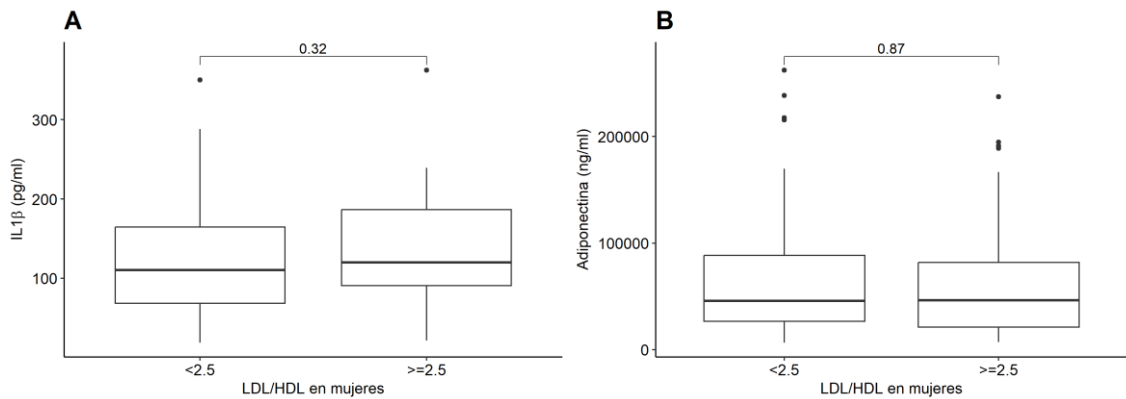


Figura 42: Niveles plasmáticos medios de IL-1β y de adiponectina respecto al cociente LDL/HDL en el sexo femenino

A. IL-1β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

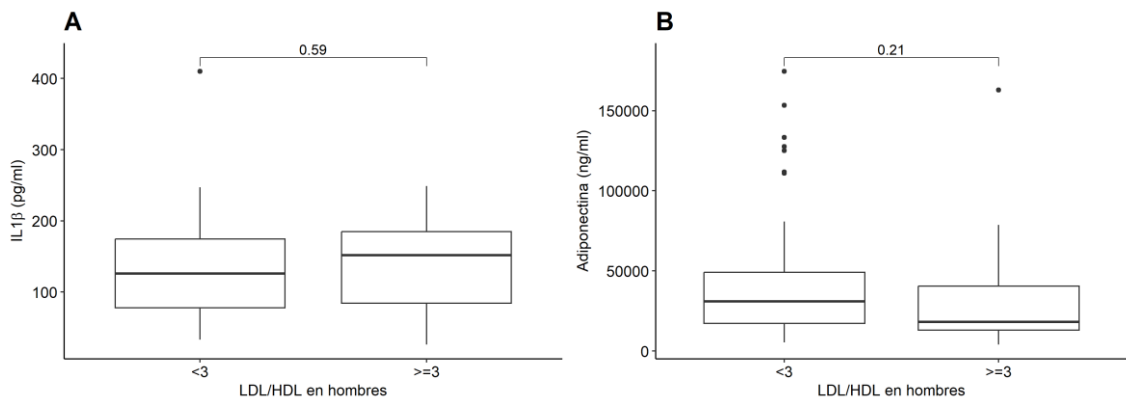


Figura 43: Niveles plasmáticos medios de IL-1β y de adiponectina respecto al cociente LDL/HDL en el sexo masculino

A. IL-1β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

En los dos sexos la presencia de valores objetivos de LDL/HDL se relaciona con menores concentraciones en plasma de moléculas proinflamatorias sin que dicha diferencia sea significativa.

En la figura 44 se representa la asociación entre los niveles medios en plasma de las citocinas estudiadas y la presencia de un mayor número de moléculas LDL pequeñas y densas (triglicéridos / HDL > 2).

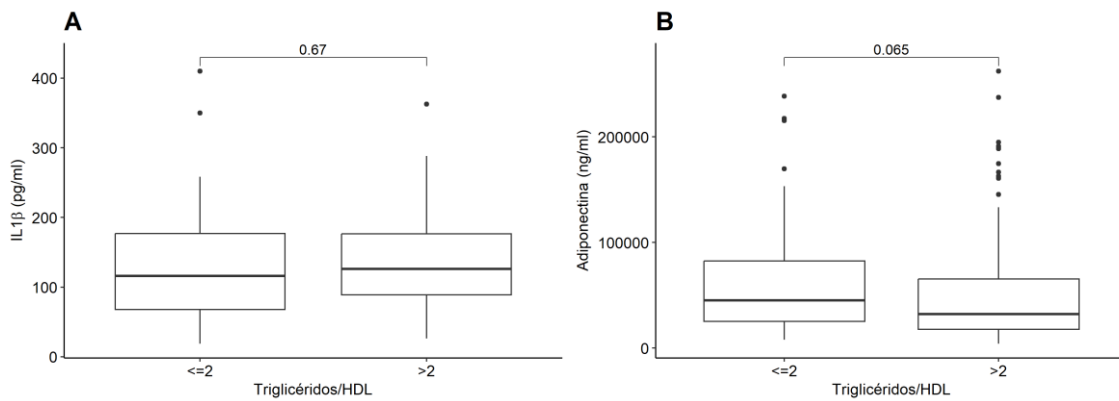


Figura 44: Niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina respecto al cociente Triglicéridos/HDL

A. IL-1 β

B. Adiponectina

En la parte superior de los corchetes se encuentra reflejado el p-valor calculado según el test U-Mann Whitney

La existencia de menor número de moléculas LDL pequeñas y densas se relaciona con niveles menores de moléculas proinflamatorias y mayores de moléculas antiinflamatorias en plasma y, por tanto, menor aterosclerosis.

Así pues, la presencia de dislipidemia guarda relación con un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas de las moléculas proinflamatorias; mientras que el análisis de los diferentes índices aterogénicos muestra una tendencia al aumento de las moléculas proinflamatorias y al descenso de las antiinflamatorias cuando nos encontramos fuera de los valores objetivos, sin que estas diferencias lleguen a ser significativas.

A modo de conclusión general, debemos reseñar que la asociación de alguno de los FRCV tradicionales (HTA, tabaquismo, dislipidemia) al sobrepeso-obesidad común a los pacientes del estudio EVIDENT 3 condiciona un incremento de los niveles plasmáticos medios de moléculas proinflamatorias, sin que este aumento llegue, en todas las ocasiones, a ser significativo.

4.4 Relación de los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina con la presencia de aterosclerosis

A diferencia de lo expuesto en el estudio EVA, en el estudio EVIDENT 3 no se ha analizado la aterosclerosis definida como presencia de placas de ateroma; si bien podemos realizar una aproximación a la aterosclerosis subclínica mediante la determinación de ciertos parámetros indicativos de rigidez

arterial aumentada como son la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (cf-VOP), el índice vascular corazón-tobillo (CAVI) y el índice de aumento central (CAIx).

	Total (N=176)	Hombres (N=59)	Mujeres (N=117)	p
cf-VOP	8.12 ± 9.49	9.92 ± 16.24	7.22 ± 1.53	≈0
CAVI izquierdo	6.66 ± 1.09	6.89 ± 1.06	6.54 ± 1.12	0.05
CAVI derecho	6.66 ± 1.09	6.83 ± 1.12	6.57 ± 1.08	0.15
CAIx	30.01 ± 12.81	23.35 ± 11.20	33.34 ± 11.13	≈0

Tabla 24: Descripción de la población estudiada según la rigidez arterial

CAVI: Índice vascular corazón-tobillo (del inglés *cardio-ankle vascular index*); cf-VOP: Velocidad de onda de pulso carótido-femoral; CAIx: Índice de aumento central

Las variables, al ser continuas, se presentan como media ± desviación estándar. Valor de p: diferencias entre hombres y mujeres, según test t-student o U-Mann Whitney. En negrita se resaltan los p-valores estadísticamente significativos.

Si consideramos que la velocidad de la onda de pulso está elevada cuando es superior a 12 m/seg, nuestros pacientes no presentan una rigidez arterial media elevada de acuerdo con este criterio.

Del mismo modo, teniendo en cuenta que un valor de CAVI ≥ 9 se considera alto y es por consiguiente indicativo de aterosclerosis avanzada ¹⁹⁹, en nuestro estudio, tanto el CAVI izquierdo como derecho presentan valores normales, por lo que podemos concluir, de modo general, que nuestros pacientes no presentan una rigidez arterial aumentada.

Los valores medios del CAIx en el total de la población son mayores que los definidos como valores de referencia para la población adulta española sin enfermedad cardiovascular ²⁵⁰.

Los resultados anteriores son similares a los descritos para el estudio EVA (tabla 16), ya que podemos observar cómo, aunque ninguno de los parámetros de rigidez arterial se encuentra incrementado, sí existen valores medios más elevados entre los hombres, a excepción del CAIx que, en ambos estudios, es mayor en las mujeres.

Es decir, los pacientes seguidos en este estudio tienen unos niveles medios de rigidez arterial normales y, por tanto, no presentan aterosclerosis en fase inicial.

Así pues, el análisis de las concentraciones plasmáticas de IL-1 β y de adiponectina en función de la presencia o no de aterosclerosis se encuentra limitado por no conocer la presencia o ausencia de aterosclerosis clínica, y por encontrarse los parámetros diagnósticos de rigidez arterial fuera de los límites que se consideran diagnósticos de aterosclerosis subclínica.

5. Efecto de las intervenciones higiénico-dietéticas encaminadas a promover hábitos de vida saludables sobre los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina

Los 176 pacientes del estudio EVIDENT 3 se aleatorizaron en 2 grupos, un grupo de no intervención (82 sujetos) al cual se le dieron una serie de recomendaciones generales destinadas a la adquisición de hábitos de vida saludables (según los estándares de la OMS ⁵⁴) y un grupo intervención (94 sujetos) en el que el seguimiento y las recomendaciones fueron más exhaustivas y personalizadas, gracias a la ayuda de sistemas de información inteligentes ¹⁷⁶.

Las características basales de ambos grupos se recogen en la tabla 25:

	Grupo no intervención (N=82)	Grupo intervención (N=94)	p
Edad (años)	46.51 \pm 9.49	47.25 \pm 10.94	0.35
Hombres	24 (29.3)	35 (37.2)	0.34
Peso (Kg)	90.24 \pm 11.83	90.69 \pm 13.27	0.95
Talla (cm)	165.41 \pm 8.02	166.81 \pm 9.67	0.32
Cintura (cm)	105.69 \pm 8.22	105.52 \pm 9.52	0.60
Cadera (cm)	115.71 \pm 7.22	114.24 \pm 7.52	0.18
IMC (Kg/m²)	32.93 \pm 3.17	32.54 \pm 3.44	0.44
DM	3 (3.7)	3 (3.2)	1
HTA	21 (25.6)	27 (28.7)	0.73

Obesidad	64 (78.1)	67 (71.3)	0.39
Sobrepeso	18 (22)	26 (27.7)	0.49
Tabaquismo	18 (22)	16 (17)	0.45
Dislipidemia	23 (28)	37 (39.4)	0.15
Fármacos hipotensores	14 (17.1)	15 (16)	0.84
Fármacos hipolipemiantes	11 (13.4)	18 (19.2)	0.42

Tabla 25: Características basales de la población según el grupo de intervención

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar y las categóricas como N (%). Valor de p: diferencias entre grupo no intervención y grupo intervención, según el test exacto de Fisher para variables categóricas o según test t-student o U-Mann Whitney para variables continuas.

El análisis de las características basales de estos 176 pacientes pone de relevancia una mayor prevalencia de obesidad y tabaquismo en el grupo de no intervención, en contraposición con el mayor porcentaje de HTA y de dislipidemia existente en el grupo intervención, sin que estas diferencias lleguen a ser significativas. La DM se caracteriza por su baja presencia en ambos grupos de trabajo, motivo por el que no se ha realizado un análisis más exhaustivo del FRCV DM.

El resto de los parámetros analizados tienen una distribución similar en los 2 grupos (grupo no intervención vs. grupo intervención), por lo que debemos destacar que no existen diferencias en las características basales entre ambos grupos.

Tanto en los pacientes del grupo no intervención como en los del grupo intervención se realizó un seguimiento a los 3 meses de la visita basal. En la tabla 26 se recogen las diferencias a los 3 meses con respecto a los valores basales de aquellos parámetros susceptibles de cambio tras modificación de estilos de vida:

	Grupo no intervención (N=82)	Grupo intervención (N=94)	p
Peso (Kg)	-1.40	-2.03	0.95
Cintura (cm)	-1.93	-2.29	0.59
Cadera (cm)	-1.23	-1.53	0.18
IMC (Kg/m²)	-0.49	-0.68	0.44
Índice cintura-cadera	-0.01	-0.01	0.46
ABSI	≈0	≈0	0.66
BAI	3.97	3.61	0.33
BRI	-0.27	-0.32	0.26
PAS clínica (mmHg)	-1.82	-2.18	0.07
PAD clínica (mmHg)	-1.55	-1.71	0.57
FC clínica (ppm)	-0.27	-0.41	0.09
ITB derecho	0.01	0.01	0.45
ITB izquierdo	0.01	0.01	0.42
Colesterol total	-3.32	-4.11	0.69
LDL colesterol	-0.88	-0.88	0.86
HDL colesterol	-0.59	-1.42	0.08
Triglicéridos	-11.98	-15.03	0.14
Índice aterogénico	-0.07	-0.09	0.08
Cf-VOP	-0.82	-1.41	0.22
CAVI izquierdo	0.09	0.07	0.46
CAVI derecho	0.06	0.02	0.39
CAIx	0.36	0.33	0.84

Tabla 26: Evolución a los 3 meses de los FRCV según el grupo de intervención

ABSI: índice de forma corporal (del inglés *a body shape index*); BAI: índice de adiposidad corporal (del inglés *Body Adiposity Index*); BRI: índice de redondez corporal, del inglés *Body Roundness Index*); CAVI: Índice vascular corazón-tobillo (del inglés *cardio-ankle vascular index*); cf-VOP: Velocidad de onda de pulso carótido-femoral; CAIx: Índice de aumento central; FC: frecuencia cardíaca; HDL: lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High Density Lipoproteins*); IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; LDL: lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoproteins*); mmHg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; ppm: pulsaciones por minuto.

Los datos se presentan como variaciones entre los valores a los 3 meses y los valores basales. Valor de p: diferencias entre grupo no intervención y grupo intervención, según test t-student o U-Mann Whitney.

Del análisis de los resultados expuestos en la tabla anterior cabe resaltar la mayor disminución de todos los parámetros de obesidad (peso, cintura, cadera, IMC, BRI) y de los distintos FRCV (PAS clínica, PAD clínica, FC, colesterol total, triglicéridos e índice de Castelli) en el grupo intervención con respecto a lo observado en el grupo de no intervención. Del mismo modo en el grupo intervención hay un mayor descenso del valor medio de cf-VOP, alejando dicho valor de los 12 m/seg a partir de los cuales se considera que hay una aterosclerosis subclínica.

En lo que respecta al grupo no intervención en la tabla 29 se puede ver un aumento del BAI y de los parámetros de evaluación de la rigidez arterial (CAVI tanto izquierdo como derecho y CAIx), si bien ninguna de estas diferencias ni de las reseñadas en el párrafo anterior llegan a ser significativas.

Por otra parte, en la figura 47 se realiza una comparación entre las concentraciones plasmáticas de IL-1 β y de adiponectina en la visita de seguimiento a los 3 meses y los valores basales que fueron expuestos en la tabla 18.

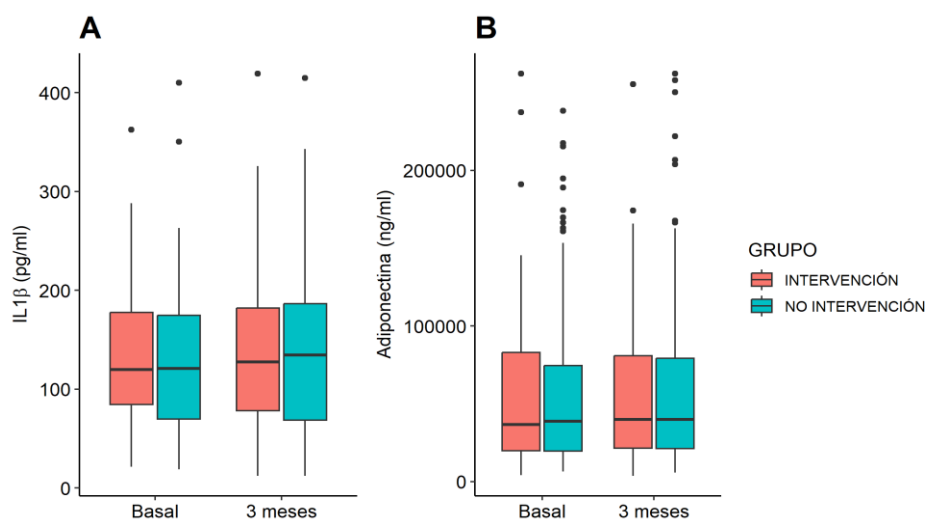


Figura 47: Evolución de los niveles plasmáticos medios de IL-1 β y de adiponectina

A. IL-1 β

B. Adiponectina

Del análisis de los resultados expuestos en la figura anterior podemos concluir que no existen diferencias significativas intra ni intergrupales en las concentraciones plasmáticas medias de las 2 citocinas estudiadas, es decir, la

realización de un seguimiento más exhaustivo y personalizado durante los 3 meses que transcurren entre la visita basal y la de seguimiento no se relaciona con modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas medias de IL-1 β y de adiponectina.

La evolución de los niveles medios en plasma de IL-1 β y de adiponectina en la visita de seguimiento a los 3 meses con respecto a los valores basales en función del grupo de intervención se expone en la tabla 27.

	Grupo no intervención (N=82)	Grupo intervención (N=94)	p
IL-1β (pg/ml)	6.79	2.07	0.71
Adiponectina (ng/ml)	3823	-972.9	0.91

Tabla 27: Evolución a los 3 meses de los niveles de citocinas según el grupo de intervención
IL1- β : interleucina 1- β

Los datos se presentan como variaciones entre los valores a los 3 meses y los valores basales. Valor de p: diferencias entre grupo no intervención y grupo intervención, según test t-student o U-Mann Whitney.

Vemos cómo las modificaciones que se producen a los 3 meses en las concentraciones plasmáticas medias de ambas citocinas no presentan diferencias significativas en función del grupo de trabajo (no intervención vs. intervención).

La correlación de los cambios a los 3 meses de los niveles plasmáticos de IL-1 β y de adiponectina con respecto a los basales, en comparación con los que tienen lugar en los parámetros que se modifican al realizar cambios de hábitos higiénico-dietéticos, que se recogieron en la tabla 26, se refleja en la siguiente tabla:

	IL-1β	Adiponectina
Peso (Kg)	-0.03	-0.10
Cintura (cm)	-0.06	-0.05
Cadera (cm)	-0.06	-0.02
IMC (Kg/m²)	-0.03	-0.10

Índice cintura-cadera	-0.07	-0.01
ABSI	-0.08	0.01
BAI	0.02	-0.02
BRI	-0.06	-0.06
PAS clínica (mmHg)	0.02	0.12
PAD clínica (mmHg)	0.08	-0.02
FC clínica (ppm)	0.01	0.04
ITB derecho	0.02	-0.07
ITB izquierdo	0.05	-0.03
Colesterol total	0.15	0.15
LDL colesterol	0.07	0.06
HDL colesterol	0.17	0.13
Triglicéridos	0.03	0.06
Índice aterogénico	-0.02	-0.01
Cf-VOP	-0.04	-0.02
CAVI izquierdo	0.07	0.07
CAVI derecho	0.06	0.06
CAIx	0.11	0.15

Tabla 28: Correlación de la evolución a los 3 meses de las citocinas respecto a las modificaciones de los FRCV

ABSI: índice de forma corporal (del inglés *a body shape index*); BAI: índice de adiposidad corporal (del inglés *Body Adiposity Index*); BRI: índice de redondez corporal, del inglés *Body Roundness Index*); CAVI: Índice vascular corazón-tobillo (del inglés *cardio-ankle vascular index*); cf-VOP: Velocidad de onda de pulso carótido-femoral; CAIx: Índice de aumento central; FC: frecuencia cardiaca; HDL: lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High Density Lipoproteins*); IL1-β: interleucina 1-β; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; LDL: lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoproteins*); mmHg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; ppm: pulsaciones por minuto.

Los datos se presentan como correlación de las variaciones de cada parámetro y las variaciones de los niveles plasmáticos de cada citocina entre 3 meses y basal según test de Spearman debido a la distribución no normal de la muestra; siendo 1 y -1 los valores indicativos de correlación directa o inversa respectivamente y, por tanto, de significación.

A modo de conclusión podemos resaltar que los aumentos/descensos de los niveles medios en plasma de IL-1β y de adiponectina en la visita de seguimiento a los 3 meses no se relacionan, de manera directa ni inversa, con

las modificaciones que tienen en lugar en aquellos parámetros que sufren cambios al instaurar hábitos higiénico-dietéticos más saludables; a diferencia de los que publicaron González Rodríguez y cols ²⁵¹ en cuyo estudio la adiponectina mostró una correlación negativa con el IMC, si bien en los datos publicados no especifican cual fue el descenso medio del IMC observado en su población y, además, debemos tener en cuenta que el tamaño muestral fue menor que el empleado en la presente tesis doctoral (N=56), el periodo de seguimiento también fue menor (6 semanas) y la intervención, aunque igualmente encaminada a la pérdida de peso, se enfocó hacia la administración de un régimen de alimentación hipocalórico ²⁵¹.

En la bibliografía consultada el parámetro más evaluado de los recogidos en la tabla 32 es la disminución del peso corporal por la facilidad de su técnica de medición, si bien a la hora de realizar una comparación de nuestros resultados con los existentes en otros estudios nos encontramos con una importante limitación en lo que a la metodología se refiere, ya que se han encontrado estudios que evalúan la pérdida de peso secundaria a la administración de adiponectina en ratones ^{252, 253}, y otros que analizan el incremento de los niveles plasmáticos de adiponectina en humanos obesos que pierden peso como consecuencia de una cirugía bariátrica ^{254, 255}, pero no se han encontrado estudios que analicen la modificación de los niveles plasmáticos de adiponectina como consecuencia de una disminución de peso llevada a cabo siguiendo recomendaciones higiénico-dietéticas. Así pues, no podemos comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con aquellos en los que el peso disminuye como consecuencia de una cirugía bariátrica, ya que la disminución de peso tras intervención quirúrgica es de unos 20 kg de media en contraposición con los 2 kg de máximo que pierden los pacientes de nuestro grupo intervención.

Resultados similares se han obtenido en el caso de la IL-1 β ya que los estudios publicados evalúan el efecto, sobre la concentración plasmática de IL-1 β , de una disminución significativa del peso corporal en animales de laboratorio ²⁵⁶, o analizan las modificaciones de los niveles de IL-1 β en plasma de pacientes con obesidad que son sometidos a medidas invasivas para la disminución del peso corporal ²⁵⁷; no encontrándose estudios publicados que estudien los cambios de las concentraciones plasmáticas de IL-1 β secundarios a modificaciones de hábitos higiénico-dietéticos.

Además de con modificaciones en el peso corporal, la administración de adiponectina en animales también se ha relacionado con la activación de la utilización de glucosa por parte del músculo y la inducción de la oxidación de los ácidos grasos musculares y hepáticos, dando lugar a una disminución del contenido de triglicéridos. De igual modo, la vasorreactividad dependiente del endotelio sufre un deterioro en los individuos con concentraciones plasmáticas bajas de adiponectina, que puede intervenir en la patogenia de la hipertensión en los individuos obesos ²⁵⁸.

DISCUSIÓN FINAL

Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo ¹. Estudios como el Framingham ^{51,93} han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para padecer ECV, y que la distribución anatómica de la grasa tiene gran importancia en la morbimortalidad cardiovascular. La asociación entre obesidad y ECV no se limita a factores mediadores tradicionales (HTA, DM, dislipidemia...), si no que la hiperplasia y la hipertrofia que se produce en los adipocitos durante la obesidad conllevan una secreción anómala de moléculas proinflamatorias que da lugar a una inflamación crónica de bajo grado característica de la obesidad.

Los resultados de este trabajo de investigación han demostrado que la obesidad y, sobre todo la presencia de obesidad abdominal, tiene un impacto sobre el estado inflamatorio general, evaluado por la medida de distintas citocinas inflamatorias.

En el estudio EVA las citocinas que inician la respuesta inflamatoria se encuentran aumentadas de manera significativa en aquellos pacientes con obesidad, definida como un IMC ≥ 30 , y con obesidad abdominal, especialmente cuando ésta se define utilizando el perímetro de cintura como criterio diagnóstico. De igual modo hay un incremento de citocinas proinflamatorias en el plasma de pacientes con placas de ateroma, dato concordante con la fisiopatología de la aterosclerosis, como proceso inflamatorio adaptativo crónico, y con la asociación, ampliamente conocida, de obesidad abdominal y aterosclerosis ²⁴³. Además, la presencia aislada de otros factores de riesgo como la dislipemia, el tabaquismo o la HTA no parecen influir de forma significativa en la alteración de este estado inflamatorio, aunque si se observan unos mayores niveles de citocinas proinflamatorias en presencia de estos factores. Este resultado está ratificado por el hecho de que la presencia de 2 o más FRCV eleva significativamente los niveles de citocinas proinflamatorias como la IL-1 α .

Desde el punto de vista clínico el papel de las citocinas proinflamatorias en la ECV hace que puedan convertirse en dianas terapéuticas de los distintos FRCV. Así, por ejemplo, las estatinas disminuyen la expresión de citocinas proinflamatorias, con lo que tienden a estabilizar la placa ateromatosa y reducir la disfunción endotelial ²⁵⁹. Del mismo modo la administración de algunos

fármacos antihipertensivos clásicos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina tipo II, tienen efectos antiinflamatorios debido a que promueven una menor secreción de citocinas proinflamatorias ²⁶⁰, reduciendo el RCV.

Una vez verificado que la obesidad es uno de los factores más influyentes sobre el estado proinflamatorio, decidimos evaluar su impacto en conjunto con otros FRCV y analizar tanto el estado proinflamatorio como antiinflamatorio, valorando los niveles plasmáticos de IL-1 β y adiponectina en una muestra de pacientes obesos reclutados a través del estudio EVIDENT 3.

En el estudio EVIDENT 3 la obesidad, bien definida a partir del IMC, bien usando otros criterios como el índice cintura-cadera o el BAI, se relaciona con un incremento de las concentraciones plasmáticas medias de moléculas proinflamatorias y un descenso de los niveles medios en plasma de las moléculas antiinflamatorias, sin que dichas asociaciones sean siempre significativas. La asociación de obesidad con un incremento de las concentraciones plasmáticas de IL-1 β , como paradigma de citocina proinflamatoria, ha sido ampliamente descrita en la bibliografía ^{58, 59, 78, 79, 237}. Los menores niveles en plasma de adiponectina encontrados en los sujetos obesos confirman su relación inversa con el IMC y la grasa corporal, como demostraron, entre otros, Aguilar Cordero y cols ¹⁰ y Palomer y cols ²³⁹.

La presencia simultánea de otro FRCV junto al sobrepeso-obesidad común a los pacientes del estudio EVIDENT 3 conlleva un incremento de los valores medios plasmáticos de las moléculas proinflamatorias. Esta asociación adquiere significación cuando es la dislipidemia el factor que se asocia al sobrepeso-obesidad, dato que concuerda con lo publicado en la Guía Europea de prevención de ECV en la práctica clínica ¹⁰⁸ donde se ha comprobado que una reacción inflamatoria en ausencia de hipercolesterolemia no genera lesiones ateroscleróticas, de lo cual se deduce la acción proinflamatoria llevada a cabo por las moléculas de colesterol, el papel determinante de la hipercolesterolemia como factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y que el riesgo de padecer aterosclerosis aumenta en paralelo a la concentración de colesterol total.

Siguiendo el continuo cardiovascular ¹²⁷, la asociación de varios FRCV y, por tanto, la mayor concentración de moléculas proinflamatorias, conduce al

desarrollo de disfunción endotelial y, consecuentemente rigidez arterial subclínica. De esta relación inflamación-rigidez arterial se deduce que la aterosclerosis subclínica se relaciona con un aumento de los niveles en plasma de las moléculas proinflamatorias y un descenso de las concentraciones plasmáticas medias de moléculas antiinflamatorias; en nuestro estudio, los valores medios de los parámetros de rigidez arterial se encuentran fuera de los límites patológicos lo que limita el estudio de la relación entre moléculas pro y antiinflamatorias y la rigidez arterial.

La intervención llevada a cabo en los pacientes del estudio EVIDENT 3 conlleva una mayor pérdida de peso en comparación con el grupo control, al igual que ocurre con el IMC y con otros parámetros antropométricos como el perímetro de la cintura y de la cadera y el BRI. Debemos tener en cuenta que la pérdida de peso objetivada no es relevante en ninguno de los dos grupos de trabajo, considerando como tales los valores superiores al 5%. Estos datos están en consonancia con los publicados en el estudio IDEA ²⁶¹, en el cual no se encuentran diferencias en peso o actividad física entre grupos y en el estudio Quant ²⁶², donde las diferencias encontradas en cuanto a composición corporal no son clínicamente relevantes. Así pues, la intervención realizada en los pacientes del estudio EVIDENT 3 no tiene un efecto relevante en la mejora de la obesidad y de otros parámetros cardiovasculares.

Tampoco se relaciona la intervención llevada a cabo en los pacientes del estudio EVIDENT 3 con modificaciones significativas de los niveles medios en plasma de las citocinas analizadas. En la visita de seguimiento a los 3 meses, se observa un incremento de las concentraciones plasmáticas de moléculas proinflamatorias (más marcado en el grupo de no intervención), en contraposición con lo que ocurre con las moléculas antiinflamatorias, en las que podemos observar una disparidad en su modificación temporal en función del grupo de intervención. Estas modificaciones de las concentraciones de IL-1 β y de adiponectina a los 3 meses con respecto a los basales no se correlacionan con los cambios que tienen lugar en los parámetros influidos por los hábitos higiénico-dietéticos. En este sentido se han observado reducciones en los niveles en plasma de citocinas proinflamatorias y aumento de las antiinflamatorias como consecuencia de reducciones del peso corporal de un 25-30% tras la realización de medidas invasivas como cirugía bariátrica o

implantación de balón intragástrico ^{254, 255, 256}, con lo que la pérdida de peso no clínicamente relevante junto con el corto periodo de seguimiento pueden haber sido los condicionantes de no encontrar, en el presente estudio, cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de citocinas al modificarse los índices de composición corporal.

CONCLUSIONES

1. La obesidad influye en el estado inflamatorio general, y la presencia aislada de otros FRCV no parece influir de forma significativa en la alteración de este estado inflamatorio.
2. La presencia simultánea de un FRCV junto al sobrepeso-obesidad da lugar a un incremento de moléculas proinflamatorias y descenso de antiinflamatorias en plasma, especialmente cuando la dislipidemia se asocia al sobrepeso-obesidad.
3. La intervención higiénico-dietética no se relaciona con modificaciones significativas de los niveles plasmáticos de las citocinas analizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Enfermedades cardiovasculares. [Online].; 2023. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1.
2. Qué es la enfermedad cardiovascular. [Online]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000759.htm>.
3. Villella E, Cho JS. Effect of Aging on the Vascular System Plus Monitoring and Support. *Surg Clin North Am*. 2015; 95: 37-51.
4. Foundation BH. European Cardiovascular disease statistics: British Heart foundation. 2000.
5. Eurostat 2018. [Online].; 2018. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/lucas/data/primary-data/2018>.
6. Instituto Nacional Estadística. INE base. [Online]. Available from: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>.
7. Gabriel R, Alonso M, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, y cols. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(10): 1030-1040.
8. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, y cols. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(10): 876-82.
9. Grundy S, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999; 100(13): 1481-1492.
10. Aguilar Cordero M, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Padilla López J, Álvarez Ferre E, Ocete Hita M, y cols. Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos. *Nutr Hosp*. 2012; 27(1): 161-164.
11. Bachschmid M, y cols. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med*. 2013; 45: 17-36.
12. González Caamaño A. Inflamación, enfermedad inflamatoria y aterosclerosis coronaria. [Online]. Available from: lancet.mx/FASCICULOS/Monografias/InflamacionyAterosclerosis.pdf.

13. Nilsson P, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens*. 2008 Jun; 26(6): 1049-57.
14. Kotliar C. Envejecimiento arterial y riesgo cardiovascular: el Síndrome de EVA (Envejecimiento Vascular Acelerado). [Online]. Available from: <http://ecocardiograma.com.uy/articulos/kotliar.htm>.
15. Shiva Kumar P, Medina-Lezama J, Morey-Vargas O, Zamani P, Bolanos-Salazar J, Chirinos D, y cols. Prospective risk factors for increased central augmentation index in men and women. *Am J Hypertens*. 2015 Jan; 28(1): 121-6.
16. Franch J. Obesidad intraabdominal y riesgo cardiometabólico. *Aten Primaria*. 2008; 40: 199-204.
17. Martín-Ramiro J, Álvarez-Martín E, Gil-Prieto R. Mortalidad atribuible al exceso de peso en España. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(12): 526-30.
18. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Jan; 382(1): 740-757.
19. Simonetti G, Mohaupt M, Bianchetti M. Monogenic forms of hypertension. *Eur J Pediatr*. 2012 Oct; 171(10): 1433-1439.
20. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak A. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res*. American Heart Association, Inc. 2015; 116: 937-959.
21. Huan T, Esko T, Peters M, y cols. A meta-analysis of gene expression signatures of blood pressure and hypertension. *PLoS Genet*. 2015; 11.
22. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T. Association of genetic variants with dyslipidemia and chronic kidney disease in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. *Int J Mol Med*. 2015 May; 35(5): 1290-1300.
23. Noble J, Valdes A. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011 Dec; 11(6): 533-542.
24. Sun X, Yu W, Hu C. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *Biomed Res Int*. 2014.
25. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Apr; 5(2): 128-140.
26. Grady D, Herrington D, Bittner V, y cols. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 49-57. 2002; 288(9): 1064.

27. Rochlani Y, Pothineni N, Kovelamudi S, Mehta J. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug; 11(8): 215-225.
28. Sánchez C, Suárez C. Patología cardiovascular en la mujer. *Hipertensión*. 2003; 20: 171-182.
29. Kannel W, Hjortland M, McNamara P, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976; 875: 447-452.
30. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization. 1999.
31. WHO. Informe mundial sobre la diabetes. 2016.
32. IDF Atlas, 9th edition. International Diabetes Federation. 2019.
33. Calle J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. [Online]. Available from: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/articulo/228/diabetes-y-enfermedad-cardiovascular-1>.
34. American Heart Association. Women and cardiovascular diseases: statistics. Statistical fact sheet-populations. [Online].; 2022.
35. Eckel R, Wassef M, Chair A, Sobel B, Barrett E, King G, y cols. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*. 2002; 105: 138e-143e.
36. Mancia G, Backer G, Dominiczak A, y cols. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007.
37. Agramonte Martínez M. Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Haban Cienc Med*. 2009; 8: 342-349.
38. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 36: 14-20.
39. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, y cols. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 29-33.
40. Ido Y, y cols. Hyperglycemia-Induced Apoptosis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells: inhibition by the AMP-activated protein kinase activation. *Diabetes*. 2002 Jan; 51(1): 159-167.

41. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb; 59(7): 635-43.
42. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000; 106: 453-458.
43. Lorenzo M, Benito M. From insulin action to hormonal resistance. Old to recent molecular mechanism. In Serrano Rios M, Fuentes Gutiérrez JA, editors. *Type 2 Diabetes Mellitus*.: Elsevier; 2012. p. 105-130.
44. Han T, Lean M. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular disease*. 2016; 5: 1-13.
45. WHO. Información general sobre la hipertensión en el mundo: Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. 2013.
46. Lawrence J Fine. Recent Hypertension Guidelines. Division of Cardiovascular Sciences (NHLBI/NIH). 2014 Feb.
47. Moser M. Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. 2002 Feb; 20(1): 3-10.
48. Peeters A, Netea M, Janssen M, Kullberg B, Van der Meer J, Thien T. Proinflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31(1): 31-6.
49. Dalekos G, Elisaf M, Papagalanis N, Tzallas C, Siamopoulos K. Elevated interleukin-1 beta in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26(10): 936-9.
50. Lozano JV, Redón J, Cea-Calvo L, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, y cols. Hipertrofia ventricular izquierda en la población hipertensa española. Estudio ERIC-HTA. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(2): 136-42.
51. Mahmood S, Levy D, Vasan R, Wang T. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 2014 Mar; 383(9921): 999-1008.
52. WHO. Obesidad y sobrepeso. 2018.
53. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin*. 2007; 128(5): 184-96.
54. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, y cols. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *Hypertension*. 2003 Aug; 42(6): 1206-52.

55. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, Obesity and Mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348(17): 1625-38.
56. Poirier P, Giles T, Bray G, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer F, y cols. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006; 113: 898-918.
57. Salvador J, Payeras F, Silva C, Frühbeck G. Obesidad: Concepto, Clasificación, Implicaciones fisiopatológicas, Complicaciones asociadas, Valoración clínica. *Medicine.* 2004; 9: 1167-75.
58. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. La obesidad en el tercer milenio, 3ra ed. Madrid: Panamericana. 2004.
59. Cachofeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes.* 2006; 4(4): 195-204.
60. Alikasifoglu A, Gonç E, Ozön Z, Sen Y, Kandemir N. The relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: adiponectin is a marker of metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009; 1: 233-239.
61. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, y cols. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425-432.
62. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein R, Garvey W. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes.* 2006 Jan; 55(1): 249-59.
63. Cockrell A, Steiner M, Henderson F, Perrin E. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics.* 2010; 125: 801-809.
64. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13(1): 3-9.
65. Jiang R, Jacobs D, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny N, y cols. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2006 Feb; 163(3): 222-31.
66. Kris-Etherton P, Keen C. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol.* 2002 Feb; 13(1): 41-9.

67. Gao X, Bermudez O, Tucker K. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr.* 2004 Apr; 134(4): 913-8.
68. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, y cols. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr.* 2008 Jul; 100(1): 159-65.
69. Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolas J, Fernández-Sola J, y cols. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. *Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis.* 2004; 175(1): 117-23.
70. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M, Ibarrola-Jurado N, y cols. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014; 160: pp 1-10.
71. Buil-Cosiales P, Toledo E, Salas-Salvadó J, Zazpe I, Farrás M, Basterra-Gortari F, y cols. Association between dietary fibre intake and fruit, vegetable or whole-grain consumption and the risk of CVD: Results from the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) trial. *Br J Nutr.* 2016; 116: pp 534-546.
72. Wing R, Lang W, Wadden T, Safford M, Knowler W, Brenton A. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type. *Diabetes Care.* 2012; 34: pp 1481-1486.
73. Alphonse P, Ramprasath V, Jones P. Effect of dietary cholesterol and plant sterol consumption on plasma lipid responsiveness and cholesterol trafficking in healthy individuals. *Br J Nutr.* 2017; 117: pp 56-66.
74. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, y cols. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation.* 2004; 109(13): 1609-14.
75. Heald C, Fowkes F, Murray G, Price J. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis.* 2006 Nov; 189(1): 61-9.
76. Wärnberg J y Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Opinion in Lipidology.* 2008; 19: 11-5.
77. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real J. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra.* 2004; 48(2): 49-54.

78. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 1994; 8(15): 1314-25.
79. Huang J, Qian HY, Li ZZ, Zhang JM, Wang S, Tao Y, y cols. Role of endothelial lipase in atherosclerosis. *Transl Res.* 2010; 156(1): 1-6.
80. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, y cols. Inducción de citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) e inflamación pulmonar por Coronavirus-19 (COVI-19 o SARS-CoV-2): estrategias antiinflamatorias.. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171193>.
81. Chen L, Liu H, Liu W, y cols. Análisis de las características clínicas de 29 pacientes con neumonía por coronavirus novedosa de 2019.. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32026671>.
82. Sengenès C, Miranville A, Lolmède K, Curat C, Bouloumié A. The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *J Intern Med.* 2007; 262: 415-21.
83. Kodama S, Saito K, Tanaka S, y cols. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA.* 2009; 301: 2024-35.
84. Mitchell J, Raven P. Cardiovascular adaptation to physical activity. In Bouchard C, Shepard R, Stephens T. *Physical Activity, Fitness and Health. International Proceedings and Consensus Statement.* Illinois: Champaign: Human Kinetics; 1994. p. 286-98.
85. Clark DO. Physical activity efficacy and effectiveness among older adults and minorities. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1176-82.
86. Grupo de Trabajo de Actividad Física y Salud de la SEMFyC. *Prescripción de Ejercicio en el Tratamiento de Enfermedades Crónicas.* Barcelona: SEMFyC. 2006.
87. Coca A, Dalfó A, Esmatjes E, Llisterri J, Ordóñez J, Gomis R, y cols. Tratamiento y control del riesgo cardiovascular en atención primaria en España. *Estudio PREVENCAT.* 2006; 126(6): 201-205.
88. Troseid M, Lappégard K, Claudi T, Damas J, Morkrid R, Mollnes T. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal.* 2004; 25: 349-55.
89. Turner M, Feldman M. Comparison of patterns of expression of tumor necrosis factor, lymphotoxin and interleukin-6 mRNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 153: 1144-1151.
90. Milagro F, Marques-Lopes I. Sistema nervioso y obesidad. *An Sist Sanit Navar.* 2002; 25: 41-52.

91. Murray C, Lopez A, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health. 1996.
92. Sistema Nacional de Salud. Principales datos del Sistema Nacional de Salud. ; 2019.
93. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chron Dis.* 1967; 20(7): 511-24.
94. Jockel K, Lehmann N, Jaeger B, Moebus S, Mohlenkamp S, Schmermund A, y cols. Smoking cessation and subclinical atherosclerosis--results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis.* 2009 Mar; 203(1): 221-7.
95. Achenbach S, Nomayo A, Couturier G, Ropers D, Pohle K, Schlundt C, y cols. Relation between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients. *Am J Cardiol.* 2003 Dec; 92(12): 1471-5.
96. Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology.* 2009 Jun; 60(3): 335-45.
97. Criqui MH. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. *Vasc Med.* 2001; 6(3 Suppl): 3-7.
98. Cole C, Hill G, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K, y cols. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery.* 1993 Oct; 114(4): 753-6.
99. Willigendael E, Teijink J, Bartelink M, Kuiken B, Boiten J, Moll F, y cols. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004 Dec; 40(6): 1158-65.
100. Williams B, Lacy P, Thom S, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, y cols. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006 Mar; 113(9): 1213-25.
101. Janzon E, Hedbland B, Berlung G, Engstym G. Tobacco and myocardial infarction in middle-aged women: a study of factors modifying the risk. *J Intern Med.* 2005; 256(2): 111-8.
102. Gepner A, Piper M, Johson H, Fiore M, Baker T, Stein J. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2011; 161: 145-51.
103. Willi C, Bodenmann P, Galli W, Faris P, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a sistematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298: 2654-64.

104. Nayem B, Houssiere A, Pathak A, Janssen C, Lemogoum D, Xhaet O, y cols. Acute cardiovascular and symphatectic effects of nicotine replacement therapy. *Hypertension*. 2006; 47: 1162-7.
105. Unverdorven M, Kolt K, Winkelmann B. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part II; role of cigarette smoking in cardiovascular disease development. *Biomark Med*. 2009; 3: 617-53.
106. OMS. Tobacco dependence. 1999 Abril;: 221-2.
107. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001 Mayo; 285(19): 2486-97.
108. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, y cols. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315-81.
109. Stamler J, Wentworth D, Neaton J. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986; 256: 2823-8.
110. Labarthe DR. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers. 1998.
111. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, y cols. Control de la colesterolemia en España. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 815-37.
112. Sambola A, Fuster V, Badimon J. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 1001-7.
113. Bernardino Serna JI, Sancho Bueso T, García Iglesias MF, y cols. Aterosclerosis e infección. Formación continuada del médico práctico. *Medicina Integral*. 2000; 36(9): 332-342.
114. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Eng J Med*. 1999; 340: 115-126.
115. Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T, y cols. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation*. ; 100(1999): 903-909.
116. Fuster V. Remodelado del trombo: punto clave en la progresión de la aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 2-7.

117. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *AM J Pathol.* 1969 Jul; 56(1): 111-28.
118. Eikelboom J, Loon E, Genest J, y cols. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 363-375.
119. Ghristen WG, Ajan VA, Glynn RJ, Hennekens C. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. Causal or casual?. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 422-434.
120. Toole JF y cols. Lowering Homocysteine in Patients with Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death. *JAMA.* 2004 Feb; 291(5): 565-75.
121. Mundet Tuduri X, Tomás Santos P, Gimbert Rafols R. ¿Cómo valorar la microalbuminuria?. *Aten Primaria.* 1996; 17: 175-176.
122. Mayo clinic. Causas de proteínas en la orina. [Online]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/symptoms/protein-in-urine/basics/causes/sym-20050656>.
123. Roberto Robles N, Mena C, Velasco J, Angulo E, Garrote T, García Gallego F. Riesgo cardiovascular asociado a microalbuminuria en pacientes diabéticos y en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin.* 2008; 130: 206-209.
124. Calvo Cebrián A, Monge Roperó N, Gómez Moreno R, Cruz Arnés M. La microalbuminuria como factor de riesgo cardiovascular. *SEMERGEN.* 2004; 30(3): 110-3.
125. Hagströmer M, Bergman P, Bourdeaudhuij I, Ortega FB, Ruiz JR, y cols. Concurrent validity of a modified version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-A) in European adolescents: The HELENA Study. *Int J Obes.* 2008; 32: 542-8.
126. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994; 89: 36-44.
127. González-Juanatey J, Mazon Ramos P. Cardiovascular prevention (VI). Use of drugs in the primary prevention of arterial hypertension and dyslipidemia. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Aug; 61(8): 861-79.
128. Kannel W. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA.* 1979; 241(19): 2035-8.
129. Salaices Sánchez M. Inflamación y disfunción vascular en hipertensión. *Real Academia Nacional de Farmacia.* 2017.
130. Sary H, Chandler A, Glagov S, Guyton J, Insull W, Rosenfeld M, y cols. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the

Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. Special report. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 840-856.

131. Albelda S, Smith C, Ward P. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*. 1994; 8: 505-512.
132. Taub D, Oppenheim J. Review of the chemokine meeting. The Third International Symposium of Chemotactic Cytokine. 1993; 5: 175.
133. Zhang C. Cardiovascular physiology at the bench for application in the clinic. *World J Cardiol*. 2011; 3: 59-64.
134. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia. *Antioxid Redox Signal*. 2008; 6: 747-56.
135. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 1-12.
136. Lahoz C, Mostaza J. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(2): 184-95.
137. Ulttenbogaard A, Shaul P, Yuhanna I, Blair A, Smart E. High density lipoprotein prevents oxidized low-density lipoprotein induced inhibition of endothelial nitric oxide synthase localization and activation in caveolae. *Biol Chem*. 2010; 275: 11278-83.
138. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody against oxidized low-density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *Am Col Cardiol*. 2010; 37: 1871-6.
139. Ansell B, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, y cols. Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high density lipoprotein cholesterol and levels and are favorable affected by simvastatin treatment. *Circulation*. 2008; 108: 2751-6.
140. Netter F. *Atlas de Anatomía Humana 7ª edición*. Elsevier. 2019.
141. Kim C, Park H, Kawada T, Kim J, Lim D, Hubbard N, y cols. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 1347-55.
142. Linton M F y Fazio S. Macrophages, inflammation and atherosclerosis. *Int J Obes*. 2003; 27: 35-40.
143. De la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz M, Garré J, Camafort M, y cols. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(2): 44-9.

144. De la Peña A, Roca B, Cuende I, Calabuig J, Montes J, Muñoz M, y cols. Efecto de una intervención global sobre el control integral de múltiples factores de riesgo en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. Estudio CIFARC 2. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(3): 112-120.
145. Lobos Bejarano J, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria.* 2011; 43(12): 668-677.
146. Appel L, Sacks F, Carey V, Obarzanek E, Swain J, Miller E, y cols. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA.* ; 294(2005): 2455-64.
147. Marcos-Gómez B, Bustos M, Prieto J, Martínez J, Moreno-Aliaga M. Obesity, inflammation and insulin resistance: role of gp 130 receptor ligands. *An Sist Sanit Navar.* 2008; 31: 113-23.
148. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006; 444: 875-80.
149. Bruun J, Lihn A, Madan A, Pedersen S, Schiøtt K, Fain J, y cols. Higher production of IL-8 in visceral vs subcutaneous adipose tissue. Implication of non-adipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286: 8-13.
150. Fain J, Madan A. Insulin enhances vascular endothelial growth factor, interleukin-8, and plasminogen activator inhibitor 1 but not interleukin-6 release by human adipocytes. *Metabolism.* 2005; 54: 220-6.
151. Lakka T, Laukkanen J, Rauramaa R, Salonen R, Lakka H, Kaplan G, y cols. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med.* 2001 Jan; 134(1): 12-20.
152. Tanaka H, Dinunno F, Monahan K, Clevenger C, DeSouza C, Seals D. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000 Sep; 102(11): 1270-5.
153. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2006; 354(15): 1601-1613.
154. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, y cols. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation.* 2004 Nov; 110(18): 2858-63.
155. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, y cols. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004 Sep; 292(12): 1440-6.

156. Stamler J, Elliott P, Kesteloot H, Nichols R, Claeys G, Dyer A. Inverse Relation of Dietary Protein Markers with Blood Pressure. Findings for 10 020 Men and Women in the INTERSALT Study; for the INTERSALT Cooperative Research Group. *Circulation*. 1996; 94: 1629-34.
157. Stamler J, Caggiula A, Grandits G, Kjelsberg M, Cutler JA. Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients. Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation*. 1996 Nov; 94(10): 2417-23.
158. Serra L, Aranceta J, Mataix J. *Nutrición y Salud Pública: Métodos, bases científicas y aplicaciones*: Elsevier; 2006.
159. Burkitt D, Trowell H. Dietary fibre and western diseases. *Ir Med J*. 1977 Jun; 70(9): 272-7.
160. Pereira M, Pins J. Dietary fibre and cardiovascular disease: experimental and epidemiologic advances. *Curr Atheroscler Rep*. 2000; 2: 494-502.
161. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist M, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, y cols. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec; 311(7018): 1457-60.
162. Martínez-González M, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez J, Martín-Moreno J. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002 Aug; 41(4): 153-60.
163. Carswell E, Old L, Kassel R, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumours. *Proc Natl Acad Sci*. 1975; 72: 3666-3670.
164. Hotamisligil G, Arner P, Atkinson R, Spiegelman B. Differential regulation of the p80 Tumor Necrosis Factor Receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 1997; 46: 451-5.
165. Gaudie J, Richards C, Northemann W, Fey G, Baumann H. IFN beta/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann NY Acad Sci*. 1989; 557: 46-57.
166. McNeely M, Shofer J, Leonetti D, Fujimoto W, Boyko E. Associations among visceral fat, all-cause mortality and obesity-related mortality in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2012; 35: 296-298.
167. Piñera M, Arrieta F, Alcaraz-Cebrián F, Botella-Carretero J, Calañas A, Balsa J, y cols. Influencia de la pérdida de peso en la evolución clínica, metabólica y psicológica de los pacientes con sobrepeso u obesidad. *Nutr Hosp*. 2012; 27: 1480-1488.
168. Study Group on Smoking and Health. *Science*. 1957; 125: 1129.

169. Moschetti I. Adequacy of reporting monitoring regimens of risk factors for cardiovascular disease in clinical guidelines: systematic review. *BMJ*. 2011; 342: 1289.
170. Melanson E, Freedson P. Validity of the Computer Science and Applications, Inc (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc*. 1995 Jun; 27(6): 934-40.
171. Ambrose JA. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1731-1737.
172. Polidori MC y cols. Cigarette smoking cessation increases plasma levels of several antioxidant micronutrients and improves resistance towards oxidative challenge. *Br J Nutr*. 2003; 90(1): 147-150.
173. Visseren F, Mach F, Smulders Y, y cols. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022; 75(5).
174. Ministerio de Ciencia e Innovación. Estudio PESA. [Online]. Available from: <http://www.estudiopesa.org/>.
175. Gómez-Marcos M, Martínez-Salgado C, González-Sarmiento R, y cols. Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (EVA study): study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study. *BMJ Open*. 2016; 6.
176. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Agudo-Conde C, Ramírez I, González-Viejo N, Gómez-Arranz A, y cols. EVIDENT 3 Study: A randomized, controlled clinical trial to reduce inactivity and caloric intake in sedentary and overweight or obese people using a smartphone Application. *Medicine*. 2018; 97(2): e9633.
177. Gómez-Marcos MA, Gómez-Sánchez L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Gómez-Sánchez M, Rigo F, y cols. A body shape index and vascular structure and function in Spanish adults (MARK study). *Medicine*. 2018 Noviembre; 97(47): e13299.
178. Bergman R, Stefanovski D, Buchanan T, Sumner A, Reynolds J, Sebring N, y cols. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity*. 2011; 19(5): 1083–9.
179. Thomas D, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, y cols. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(11): 2264-71.
180. Gómez-Marcos M, Recio-Rodríguez J, Patino-Alonso M, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez L, Gómez-Sánchez M, y cols. Protocol for measuring carotid intima-media thickness that best correlates with cardiovascular risk and target organ damage. *Am J Hypertens*. 2012 Sep; 25(9): 955-61.

181. Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Relationship between augmentation index obtained from carotid and radial artery pressure waveforms. *J Hypertens*. 2007 Feb; 25(2): 375-81.
182. Park S, Seo H, Lim H, Shin S, Park C, Oh D, y cols. Assessment of arterial stiffness index as a clinical parameter for atherosclerotic coronary artery disease. *Circ J*. 2005; 69: 1218–222.
183. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield M, y cols. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Nov; 27(11): 2121-58.
184. Chambless L, Heiss G, Folsom A, Rosamond W, Szklo M, Sharrett A, y cols. 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 Sep; 146(6): 483-94.
185. Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, y cols. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2004 Jan; 18(1): 17-23.
186. Touboul P, Hernández-Hernández R, Kucukoglu S, Woo K, Vicaud E, Labreuche J, y cols. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Oct; 23(5): 557-67.
187. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, y cols. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*. 2009 Sep; 120(12): 1084-90.
188. Lorenz M, Markus H, Bots M, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation*. 2007 Jan; 115(4): 459-67.
189. O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan; 340(1): 14-22.
190. Inaba Y, Chen J, Bergmann S. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 Jan; 220(1): 128-33.

191. Finn A, Kolodgie F, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Feb; 30(2): 177-81.
192. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, y cols. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(1): 75-80.
193. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, y cols. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul; 34(28): 2159-219.
194. London G, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Dec; 25(12): 3815-23.
195. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, y cols. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34(5): 1203-6.
196. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4(3): 547-552.
197. European Society of Hypertension. Reference values of pulse wave velocity. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2338-2350.
198. Coutinho T, Rooke T, Kullo I. Arterial dysfunction and functional performance in patients with peripheral artery disease: a review. *Vasc Med.* 2011 Jun; 16(3): 203-11.
199. Elosua-Bayés M, Martí-Lluch R, García-Gil M, y cols. Asociación de los factores de riesgo cardiovascular y estilos de vida clásicos con el índice vascular corazón-tobillo en población general mediterránea. *Rev Esp Cardiol.* 2018; 71(6): 458-465.
200. Shirai K, Hiruta N, Song M, y cols. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18: 924-938.
201. Weber T, Auer J, O'Rourke M, Kvas E, Lassnig E, Berent R, y cols. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2004 Jan; 109(2): 184-9.
202. Nichols W, Singh B. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol.* 2002 Sep; 17(5): 543-51.
203. Odaira M, Tomiyama H, Hashimoto H, Kojima I, Matsumoto C, Yoshida M, y cols. Increased arterial stiffness weakens the relationship between wave reflection and the

- central pressure indexes in men younger than 60 years of age. *Am J Hypertens*. 2011 Aug; 24(8): 881-6.
204. [Online]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
205. Moreno Brea MR, Micó JA. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular. *Reumatol Clin*. 2009 Agosto; 5: 1-4.
206. Carrillo de Albornoz Sainz A, García Kass A, Boscones Martínez A. Papel de la IL-6 y TNF- α en la enfermedad periodontal. *Avances en periodoncia*. 2006 Agosto; 18(2).
207. Martí L, Cervera C, Filella X, y cols. Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26(3): 146-9.
208. De Oliveira C, Sakata R, Issy A, Gerola L, Salomão R. Citocinas y dolor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61(2): 137-42.
209. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Environmental science and health*. 2009; 27(2): 120-139.
210. Laban-Guceva N, Bogoev M, Antova M. Serum concentrations of interleukin 1alpha, 1beta, 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with thyroid eye disease (TED). *Med Arh*. 2007; 61(4): 203-6.
211. Kondkar AA, Azad TA, Almobarak FA, Kalantan H, Al-Obeidan SA, Abu-Amero KK. Niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa en plasma en pacientes con glaucoma pseudoexfoliante. *Clin Oftalmol*. 2018; 12: 153-159.
212. Rivera M, Roselló-Lletí E, García de Burgos F, y cols. Valores de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y de peroxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov; 59(11): 1140-1145.
213. Girón-González J, Moral F, Elvira J, García-Gil D, Guerrero F, Gavilán I, y cols. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *Eur J Endocrinol*. 2000 Jul; 143(1): 31-6.
214. Faas M, Bouman A, Moesa H, Heineman M, Schuiling G. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? *Fertil Steril*. 2000; 74(5): 1008-1013.
215. Roselló-Lletí E, Taranzón Melguizo E, Ortega Gutiérrez A, Martínez Dolz L, Molina Navarro M, y cols. Impacto de los factores de riesgo cardiovascular y estado proinflamatorio en los niveles de 8-OHdG de pacientes con hipertensión esencial. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66 Supl 1: 1057.

216. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 72(2): 1-78.
217. Gómez Fernández P, Ruiz A, Conde M, Campos R, Vargas J, Almaraz M. Marcadores de inflamación vascular en la diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial y albuminuria. *Nefrología*. 2004; XXIV(1).
218. Justin Rucker A, Crowley S. The role of macrophages in hypertension and its complications. *Pflugers Arch*. 2017 Apr; 469(3-4): 419-430.
219. Mehaffey E, Majid D. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *Am J Physiol Renal*. 2017 Oct; 313(4): 1005-1008.
220. Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, y cols. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Apr; 24(10): 548-55.
221. Wen Y, Crowley S. Renal Effects of Cytokines in Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1165: 443-454.
222. Shimizu M. Pathogenic functions and diagnostic utility of cytokines/chemokines in EHEC-HUS. *Pediatr Int*. 2020 Mar; 62(3): 308-315.
223. Gómez-Peralta F, Abreu C, Cruz-Bravo M, Alcarria E, Gutiérrez-Buey G, Krakauer N, y cols. Relationship between “a body shape index (ABSI)” and body composition in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Mar; 10(1): 21.
224. Dinarello C, Arend W, Sims J, y cols. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol*. 2010; 11(11): 973.
225. Tynan G, Hearnden C, Oleszycka E, Lyons C, Coutts G, O'Connell J, y cols. Los aceites endógenos derivados de los adipocitos humanos son potentes adyuvantes que promueven la inflamación dependiente de IL-1 alfa. *Diabetes*. 2014; 63: 2037-50.
226. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, y cols. La muerte de los adipocitos define la localización y función de los macrófagos en el tejido adiposo de ratones y humanos obesos. *J Lipid Res*. 2005; 46: 2347-55.
227. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May; 15(5): 1033.

228. Fernández-Macías J, Ochoa-Martínez A, Varela-Silva J, Pérez-Maldonado I. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. *Arch Med Res.* 2019 Jul; 50(5): 285-294.
229. Ramírez Alvarado M, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos Tumor necrosis factor- α , insulin resistance, the lipoprotein metabolism and obesity in humans. *Nutr Hosp.* 2012; 27(6): 1751-7.
230. Zubelewicz-Szkodziska B, Szkodzi s, Danikiewicz A, Romanowski W, BBazelonis A, Muc-Wierzgon M. Effects of simvastatin on pro-inflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *Kardiol Pol.* 2003; 59: 465-474.
231. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Båvenholm P, Ericsson C, y cols. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism.* 1998; 47: 113-118.
232. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, Arikan S, Pirinccioglu A, Bahceci S. Levels of proinflammatory cytokines and hs-CRP in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol.* 2009; 64: 603-609.
233. Pauciullo P, Gentile M, Marotta G, Baiano A, Ubaldi S, Jossa F, y cols. Tumor necrosis factor-alpha is a marker of familial combined hyperlipidemia, independently of metabolic syndrome. *Metabolism.* 2008; 57: 563-568.
234. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, y cols. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension.* 2017; 69: 1045–1052.
235. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2012; 60: 556–562.
236. Rus H, Niculescu F, Maicu R. Tumour necrosis factor-alpha in human arterial wall with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1991; 89: 247-254.
237. Blancas-Flores G, Almanza-Pérez JC, López-Roa RI, y cols. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2010 Abr; 67(2): 88-97.
238. Shiba CK, Dâmaso AR, Rhein SO, y cols. Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women. *Nutr Hosp.* 2020 Jul; 34(3): 456-464.
239. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2005 Mar; 124(10): 388-95.

240. García-Quispes WA, Torres Gonzales D, Padilla Rojas CP, y cols. Concentración de adiponectina posterior a reducción de masa corporal en un grupo de mujeres obesas premenopáusicas en Lima, Perú. *Horiz Med.* 2019; 19(2): 77-83.
241. Domínguez Reyes CA. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2007; 15(3): 149-155.
242. Geraci G, Zammuto M, Gaetani R, Mattina A, D'Ignoto F, Geraci C, y cols. Relationship of a Body Shape Index and Body Roundness Index with carotid atherosclerosis in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 Aug; 29(8): 822-829.
243. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, y cols. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64: 15-22.
244. Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2003; 89: 663-4.
245. Bakhru A, Erlinger T. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med.* 2005 Jun; 2(6): e160.
246. Millán J, Pinto X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, y cols. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2010; 22(1): 25-32.
247. Sun T, Chen M, Shen H, PingYin , Fan L, Chen X, y cols. Predictive value of LDL/HDL ratio in coronary atherosclerotic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Jun; 22(1): 273.
248. Kuang M, Peng N, Qiu J, Zhong Y, Zou Y, Sheng G. Association of LDL:HDL ratio with prediabetes risk: a longitudinal observational study based on Chinese adults. *Lipids Health Dis.* 2022 May; 21(1): 44.
249. Zou Y, Zhong L, Hu C, Zhong M, Peng N, Sheng G. LDL/HDL cholesterol ratio is associated with new-onset NAFLD in Chinese non-obese people with normal lipids: a 5-year longitudinal cohort study. *Lipids Health Dis.* 2021 Mar; 20(1): 28.
250. Gómez-Sánchez M y cols. Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA. *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73(1): 43-52.
251. González Rodríguez DC, González Martínez JC. Adiponectina, insulina y glicemia en individuos con sobrepeso u obesidad sometidos a un régimen de alimentación rico en carbohidratos complejos. *Alan.* 2009; 59(3).

252. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, y cols. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1930-1935.
253. Han S, Quon M, Kim J, Koh K. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 531-538.
254. Faraj M, Havel P, Phelis S, Blank D, Sniderman A, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 88(4): 1594-602.
255. Yang W, Lee W, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C, y cols. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug; 86(8): 3815-9.
256. Sánchez Álvarez V y cols. Expresión génica de interleucina 1 en la deficiencia de proteínas y vitamina A. *Archivos latinoamericanos de nutrición.* ; 52.1(2002): 35-42.
257. Moschen AR, y cols. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol Med.* 2011; 17(7-8): 840-5.
258. Vidal J, Gomis R. Interrelaciones entre obesidad y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2008;(8): 3-11.
259. Rizzo M, Montalto G, Banach M. The effects of statins on blood pressure: current knowledge and future perspectives. *Arch Med Sci.* 2012 Feb; 8(1): 1-3.
260. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, y cols. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 1-17.
261. Jakicic JM, Davis KK, Rogers RJ, King WC, Marcus MD, Helsel D, y cols. Effect of wearable technology combined with a lifestyle intervention on long-term weight loss: The IDEA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Sept; 316(11): 1161.
262. Kurscheid T, Redaelli M, Heinen A, Hahmann P, Behle K, Froböse I. App-controlled feedback devices can support sustainability of weight loss. Multicentre QUANT-study shows. *Z Psychosom Med Psychother.* 2019 Sept; 65(3): 224-38.
263. Chen Y, Muhlen C, Schiffer E, Christine S, y cols. Urine Polypeptide Patterns Allow Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Heart Lung and Circulation.* 2009 May; 18(3).

