

Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular

Cardiovascular risk and obesity

Alfonso Bryce-Moncloa¹, Edmundo Alegría-Valdivia², Mauricio G. San Martín-San Martín³

¹Médico Cardiólogo, Académico Asociado de la Academia Nacional de Medicina, Presidente del Capítulo Peruano del Colegio Panamericano del Endotelio, Miembro del Comité Institucional de Investigaciones del Comité Ejecutivo de la Sociedad Latino Americana de Hipertensión Arterial, Miembro del Colegio Americano de Cardiología (ACC), Fellow Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Director Fundador de la Unidad de Investigación CARDIOGOLF

²Médico Internista. Unidad de Investigación CARDIOGOLF, Correo-e: erav15@hotmail.com

³Médico General. Unidad de Investigación CARDIOGOLF, Correo-e: mgmsm@gmail.com

Fac med. 2017;78(2):202-206 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13218>

Correspondencia

Alfonso Bryce-Moncloa
cardiogolf1@yahoo.es

Recibido: 26 febrero 2017

Aceptado: 15 abril 2017

Conflictos de interés: Ninguno.

Citar como: Bryce Moncloa A, Alegría Valdivia E, San Martín San Martín MG. Obesidad y riesgo cardiovascular. An Fac med. 2017;78(2):202-206.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13218>.

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica de carácter multifactorial que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel global, representando una compleja condición médica con serias consecuencias sociales y psicológicas. El exceso de la adiposidad visceral se encuentra asociado con una plétora de disfunciones metabólicas (resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, disminución de la fibrinólisis, aumento del riesgo de trombosis, inflamación endotelial) que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las estrategias planteadas para su correcto abordaje terapéutico deben estar acorde con la gravedad del sobrepeso, la presencia de enfermedades crónicas coexistentes y las limitaciones funcionales de cada individuo.

Palabras clave: Obesidad; Cardiovascular, Riesgo.

Abstract

Obesity is a chronic multifactorial disease that has reached global epidemic proportions, representing a complex medical condition with serious social and psychological consequences. The excess of visceral adiposity is associated with a plethora of metabolic dysfunctions (insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, hypertension, decreased fibrinolysis, increased risk of thrombosis, endothelial inflammation) that increase the risk of cardiovascular disease. The strategies proposed for the correct therapeutic approach must be in accordance with the severity of overweight, the presence of chronic coexisting diseases and the functional limitations of each individual.

Keywords: Obesity; Cardiovascular, Risk.

OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La obesidad definida como un índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ es una enfermedad crónica, de carácter multifactorial^[1,2]. Su prevalencia ha alcanzado en los últimos 30 años proporciones epidémicas, constituyendo una compleja condición médica con serias consecuencias sociales y psicológicas, la cual afecta virtualmente a todas las edades y grupos socioeconómicos^[3].

Entre los factores que han favorecido un balance positivo de energía y ganancia de peso durante las últimas décadas incluyen el aumento progresivo de los suministros y el consumo per cápita de alimentos, en particular de aquellos alimentos de alto contenido calórico^[4,5], la disminución en el tiempo destinado a la realización de actividades físicas ocupacionales y el desplazamiento de actividades físicas de ocio hacia actividades sedentarias como la observación de la televisión y el uso de dispositivos electrónicos^[6,7].

Numerosos estudios epidemiológicos a largo plazo han demostrado que la obesidad está fuertemente asociada con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas y mortalidad por cáncer^[8].

Por otro lado, la obesidad representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) definida como enfermedad arterial coronaria (EAC), infarto al miocardio (IM), angina pectoris, falla cardiaca congestiva (FCC), accidente cerebrovascular (ACV), hipertensión (HTA) y fibrilación auricular. En general, los resultados de grandes estudios prospectivos y observacionales confirman los marcados efectos adversos de la obesidad sobre las ECV^[9,10].

Múltiples investigaciones metabólicas han demostrado que la distribución regional del tejido adiposo es el principal factor que explica la relación entre adiposidad y riesgo cardiometabólico. De este modo, el exceso de la adiposidad visceral se encuentra asociado con una plétora de disfunciones metabólicas^[11].

Las principales características asociadas con el exceso de grasa visceral y la acumulación de grasa ectópica incluyen: la resistencia a la insulina, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, la disminución de la fibrinólisis, el aumento del riesgo de trombosis y la inflamación endotelial^[12-13].

Estas características metabólicas comúnmente observadas en el paciente con obesidad visceral son referidas colectivamente como síndrome metabólico, el cual está relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular^[14].

OBESIDAD, LIPOTOXICIDAD Y LIPOAPOPTOSIS

Los adipocitos, también conocidos como células grasas o lipocitos, una vez culminado su proceso de diferenciación son capaces de expresar y secretar numerosas moléculas tales como enzimas, factores de crecimiento, citoquinas (proteínas de señalización celular) y hormonas, las cuales participan en el complejo proceso de la regulación del balance energético. Una vez maduros, los adipocitos han desarrollado la capacidad de almacenar en su interior grandes cantidades de ácidos grasos libres en forma de triacilgliceroles y de liberarlos para disponer de ellos cuando estos sean requeridos por el organismo^[15].

En los mamíferos coexisten dos tipos de tejido adiposo que presentan diferencias en su origen, morfología y función: el tejido adiposo blanco (WAT) que constituye el principal reservorio energético del organismo, y el tejido adiposo pardo o marrón (BAT) especializado en el gasto energético^[16,17].

Por otro lado, existen diferencias entre el tejido adiposo presente en las áreas subcutáneas (SCAT) y el tejido adiposo visceral (VAT) presente en la cavidad abdominal. Anatómicamente, el VAT está presente principalmente en el mesenterio y el omento y drena directamente a través de la circulación portal al hígado. Comparado con el SCAT, el VAT es más celular, presenta una mayor vascularidad e innervación y contiene un mayor número de células inflamatorias e inmunes, una menor capacidad de diferenciación

de preadipocitos y un mayor porcentaje de adipocitos de mayor tamaño. Expresan un mayor número de receptores de glucocorticoides y de andrógenos, por lo cual son metabólicamente más activos y más sensibles a la lipólisis y más resistentes a la insulina. Tienen una mayor capacidad para generar ácidos grasos libres y para la captación de glucosa y son más sensibles a la estimulación adrenérgica, mientras que el SCAT es más ávido en la absorción de ácidos grasos libres y triglicéridos^[18].

La hidrólisis de triglicéridos que ocurre dentro de los adipocitos produce la liberación de ácidos grasos libres, los cuales luego son transportados en el plasma a sitios donde pueden ser metabólicamente útiles para el organismo. Sin embargo, en condiciones metabólicas patológicas como la obesidad existe una liberación excesiva de ácidos grasos por parte de los adipocitos y sobrepasa el límite de la capacidad de almacenamiento y oxidación en tejidos tales como el hígado, el músculo esquelético, o la célula beta pancreática. Este exceso de ácidos grasos libres disponibles induce la activación de otras vías metabólicas alternativas de tipo no oxidativo dañinas para la célula (vía de las ceramidas, vía lisosomal, estrés del retículo endoplásmico), las cuales conducen a la generación de especies reactivas de oxígeno y al acumulo de metabolitos tóxicos a nivel intracelular, fenómeno al cual se le denomina lipotoxicidad^[19-21].

La secreción excesiva de citocinas proinflamatorias por los adipocitos y por los macrófagos dentro del tejido adiposo conduce a un proceso inflamatorio sistémico de bajo grado. Múltiples estudios han documentado asociaciones significativas entre la cantidad de tejido adiposo visceral y los niveles circulantes de interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), y proteína C reactiva (PCR)^[22-23].

La lipotoxicidad resultante de los procesos anteriormente descritos induce a la activación de vías de señalización que desencadenan la apoptosis o muerte celular programada (lipoapoptosis) por medio de diferentes vías (vía extrínseca o mediada por receptor, la vía intrínseca o mitocondrial, la vía de perforina/gran-

zima y finalmente la vía común o de ejecución) [24].

OBESIDAD E INSULINORRESISTENCIA

La resistencia a la insulina es una condición por la cual la captación de glucosa inducida por insulina se ve afectada en el tejido insulinosensible. Este fallo es el resultado de la inhibición de la vía de señalización de la insulina. La resistencia a la insulina conduce a la hiperinsulinemia, condición en la cual los islotes β pancreáticos producen una gran cantidad de insulina en un esfuerzo por controlar la glucosa en sangre. Se ha propuesto varios factores para explicar los mecanismos de resistencia a la insulina. Estos incluyen: obesidad, inflamación, disfunción mitocondrial, hiperinsulinemia, lipotoxicidad/ hiperlipidemia, antecedentes genéticos, estrés del retículo endoplásmico (ER), envejecimiento, estrés oxidativo, hígado graso, hipoxia, lipodistrofia. Muchos de estos factores están asociados con la obesidad y el envejecimiento, que son los principales factores de riesgo para la resistencia a la insulina en la población general [25].

OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

La dislipidemia aterogénica, caracterizada principalmente por niveles séricos de triglicéridos elevados y niveles disminuidos de colesterol de alta densidad (HDL-C), es fenotipo asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. La obesidad y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo están asociadas con el deterioro en la capacidad de captación de los ácidos grasos y con un incremento en la lipólisis por parte de los adipocitos. Esto conduce a una mayor disponibilidad de ácidos grasos no esterificados (NEFAs) circulantes en relación con los requerimientos tisulares. Este aumento del flujo de NEFAs del tejido adiposo conduce a una mayor absorción por el hígado, ocasionando un aumento de la lipogénesis hepática, aumento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos (TG) [26].

OBESIDAD E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La activación del sistema nervioso simpático tiene una función importante en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad. El mecanismo de control de la presión arterial de la diuresis y la natriuresis parece ser desplazado hacia mayores niveles de presión arterial en los individuos obesos. Durante las primeras fases de la obesidad se produce una retención primaria de sodio como resultado del aumento de su reabsorción a nivel tubular renal. El volumen de fluido extracelular se expande y el aparato de fluido renal se reinicia a un nivel hipertensivo, consistente con un modelo de hipertensión debido a la sobrecarga de volumen. La actividad de la renina plasmática, el angiotensinógeno, la angiotensina II y los valores de aldosterona muestran un aumento significativo durante la obesidad. Por otro lado, la resistencia a la insulina y la inflamación pueden promover un perfil alterado de la función vascular y, en consecuencia, la hipertensión. La hiperleptinemia y las alteraciones en la síntesis de otros neuropéptidos constituyen vínculos entre la obesidad y el desarrollo de la hipertensión [27].

OBESIDAD Y RIESGO DE TROMBOSIS

Una de las principales consecuencias del estado inflamatorio crónico de la obesidad es la activación de las vías de señalización protrombóticas en las células vasculares. La estimulación del endotelio vascular, de las plaquetas y otras células vasculares circulantes por citocinas proinflamatorias conduce a una regulación positiva de los factores procoagulantes y de las moléculas de adhesión, y a una regulación negativa de las proteínas reguladoras anticoagulantes, con el consecuente aumento de la generación de trombina y de la activación plaquetaria. La inflamación crónica también se asocia con la desregulación de los mecanismos anticoagulantes endógenos, incluyendo al inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina y la proteína C. Estas alteraciones conducen a un desequilibrio

de la hemostasia y un mayor riesgo de trombosis. Por último, las condiciones inflamatorias como la obesidad se asocian con niveles elevados en plasma de ciertos factores de coagulación, como el fibrinógeno, el factor von Willebrand y el factor VIII. Estos efectos están mediados probablemente por acciones de citoquinas inflamatorias sobre hepatocitos y células endoteliales [28].

OBESIDAD Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La obesidad está relacionada con la disfunción endotelial tanto a través de mecanismos indirectos como el de la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo asociados, como a través de mecanismos directos que incluyen la producción de adipocinas proinflamatorias y niveles elevados de ácidos grasos libres por el tejido adiposo. La generación de citoquinas pro-inflamatorias es un importante mecanismo por el cual la obesidad se asocia con una reducción de la disponibilidad del óxido nítrico (NO). En condiciones sanas, el tejido adiposo perivascular (PVAT) segrega factores que influyen en la vasodilatación aumentando la disponibilidad del NO. Dicho efecto protector se pierde en el PVAT de sujetos obesos, que a su vez cambia hacia una fuente de inflamación pro-contráctil funcionalmente activa, provocando una reducción de la disponibilidad de NO vascular y contribuyendo al desequilibrio de endotelina-1 (ET-1)/NO. En este contexto, la vasculatura no solo representa un objetivo principal de citocinas proinflamatorias derivadas del PVAT, sino que también se considera una importante fuente de inflamación de bajo grado y estrés oxidativo que junto con el PVAT contribuyen a la disfunción endotelial que caracteriza a los pacientes obesos [29].

ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA OBESIDAD

En la guía de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos / Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE) para el manejo de obesidad del 2016, se

propone que todos los adultos deben ser examinados anualmente usando una medición del índice de masa corporal (IMC). En la mayoría de las poblaciones, un punto de corte de $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ debe ser utilizado para iniciar una evaluación de sobrepeso u obesidad. En poblaciones del Sur Este Asiático, Asia Sudoriental y Asia Oriental debe utilizarse un valor de punto de corte de $\text{IMC} \geq 23 \text{ kg/m}^2$ en el tamizaje y la confirmación del exceso de adiposidad.

Cuando se evalúa el riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con la adiposidad, se debe realizar la medición de la circunferencia de la cintura. En Estados Unidos y Canadá, los puntos de corte que pueden usarse para indicar un mayor riesgo son $\geq 102 \text{ cm}$ para los hombres y $\geq 88 \text{ cm}$ para las mujeres. En muchas poblaciones, un punto de corte de la circunferencia de la cintura de $\geq 94 \text{ cm}$ en los hombres y $\geq 80 \text{ cm}$ en las mujeres debe considerarse de riesgo y consistente con la obesidad abdominal. Se deben usar los valores de punto de corte específicos de cada región y etnicidad como medidas de adiposidad y riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos de Asia Meridional, Asia Sudoriental y Asia Oriental, en donde hombres con valores $\geq 85 \text{ cm}$ y mujeres ≥ 74 a 80 cm deben ser considerados en riesgo.

Una vez realizada la evaluación del componente antropométrico, se debe proceder con la evaluación del componente clínico representado por la presencia o ausencia de complicaciones causadas o exacerbadas por el exceso de adiposidad y la severidad de las mismas. Dentro de estas complicaciones encontramos: síndrome metabólico, pre diabetes, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática grasa no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad femenina, hipogonadismo masculino, apnea obstructiva del sueño, asma/enfermedad reactiva de la vía aérea, osteoartritis, incontinencia urinaria, enfermedad por reflujo gastroesofágico y depresión.

Los estadios de severidad son determinados utilizando criterios específicos para cada complicación relacionada con

la obesidad. Los planes de tratamiento deben ser individualizados y las intervenciones sugeridas deben ser apropiadas para obtener el suficiente grado de pérdida de peso requerido para tratar las complicaciones relacionadas a cada estadio de severidad.

Peso normal (no obesidad): Personas con un $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ ($\text{IMC} < 23$ en algunas etnias) y una circunferencia abdominal por debajo del punto de corte étnicos regionales. Corresponde un nivel de prevención primaria y la terapia sugerida deberá estar basada en el juicio clínico y comprender la implementación de un plan de alimentación saludable y la realización de actividad física.

Sobrepeso estadio 0: Personas con un $\text{IMC} 25$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$ ($\text{IMC} 23$ a 24 en algunas etnias): Corresponde un nivel de prevención secundaria y la terapia sugerida además de un plan de alimentación saludable y actividad física incluye las intervenciones conductuales.

Obesidad estadio 0 (ausencia de complicaciones): Corresponde a un nivel de prevención secundaria. La terapia sugerida para este tipo de pacientes comprende la implementación de cambios en el estilo de vida (plan de alimentación saludable bajo en calorías, intervenciones conductuales). El empleo de medicación para perder peso debe considerarse en estos pacientes si la terapia de cambio en el estilo de vida falla.

Obesidad estadio 1: Personas con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\text{IMC} \geq 23 \text{ kg}$ en algunas etnias) y 1 o más complicaciones leves a moderadas de las anteriormente descritas. Corresponde a un nivel de prevención terciaria. La terapia sugerida para este tipo de pacientes comprende también como en el grupo anterior la implementación de cambios en el estilo de vida. El empleo de medicación para perder peso debe considerarse si la terapia de cambio en el estilo de vida falla o puede ser emplearse al mismo tiempo.

Obesidad estadio 2: Personas con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\text{IMC} \geq 23 \text{ kg}$ en algunas etnias) y con al menos una complicación severa. Corresponde a un nivel de prevención terciaria. La terapia sugerida para este tipo de pacientes comprende la im-

plementación de cambios en el estilo de vida concurrentemente con el empleo de medicación para perder peso. La cirugía bariátrica debe considerarse en aquellos pacientes con $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ [30].

Se debe establecer el mejor manejo y tratamiento, en forma integral, teniendo en cuenta, poblaciones especiales, condiciones de riesgo, daño en órganos blanco, cuadros especiales, enfermedades concomitantes, para lograr tres enfoques fundamentales: prevenir eventos cardiovasculares, brindar protección de órganos blanco y mejorar la calidad de vida, mediante la detección temprana de la aterotrombosis subclínica. Es importante reconocer los factores de riesgo cardiovascular, estratificar y aplicar las escalas de medición de riesgo. Los efectos deletéreos de la obesidad en el control de la presión arterial son asuntos de salud pública; el control y tratamiento de la dislipidemia es fundamental. En América Latina, la prevención cardiovascular no es una opción; es una obligación [31].

CONCLUSIONES

La obesidad definida como un índice de masa corporal ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) es una enfermedad crónica, de carácter multifactorial. Las principales características asociadas con el exceso de grasa visceral y la acumulación de grasa ectópica incluyen la resistencia a la insulina, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, la disminución de la fibrinólisis, el aumento del riesgo de trombosis, y la inflamación endotelial, las cuales se encuentran relacionadas con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Las estrategias terapéuticas para el abordaje del paciente obeso deben ser individualizadas y las intervenciones sugeridas deben ser apropiadas para obtener el suficiente grado de pérdida de peso generalmente requerido para tratar las complicaciones relacionadas a cada estadio de severidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Heart, Lung, and Blood Institute Clinical guidelines on the identification, evaluation, and

- treatment of overweight and obesity in adults. [October 10, 2008]. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/ob_gdlns.pdf
2. World Health Organization Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.
 3. Centers for Disease Control (CDC) BRFSS, Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey Data, Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services. [October 10, 2008].
 4. Hall KD, Guo J, Dore M, Chow CC. The progressive increase of food waste in America and its environmental impact. *PLoS One*. 2009;4(11):e7940. doi: 10.1371/journal.pone.0007940.
 5. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:174. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00419-2.
 6. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011;6(5):e19657. doi: 10.1371/journal.pone.0019657
 7. von Loeffelholz C. The role of nonexercise activity thermogenesis in human obesity. En: De Groot LJ, ed. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, 2000.
 8. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1097-105.
 9. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-9.
 10. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004;110(18):2952-67
 11. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Després JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem. Cell Biol*. 2008;40:821-36.
 12. Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, and Kirkland JL. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab*. 2013;17:644-56.
 13. Després JP. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(suppl. 3):S22-S24.
 14. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
 15. Large V, Peroni O, Letexier D, Ray H, Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab*. 2004;30(4):294-309.
 16. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(4):355-65.
 17. Yang X, Enerbäck S, Smith U. Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11(10):1182-91.
 18. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010 Jan;11(1):11-8. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x. Epub 2009 Jul 28.
 19. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53:319-36.
 20. Feldstein AE, Wernberg NW, Li Z, Bronk SF, Gores GJ. Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(6):G1339-46.
 21. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, et al. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134(2):568-76.
 22. Cartier A, Lemieux I, Almérás N, Tremblay A, Bergeron J, Després JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1931-8.
 23. Blackburn P, Després JP, Lamarche B, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, Couillard C. Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. *Obesity*. 2006;14:1747-54.
 24. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.
 25. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*. 2013;7(1):14-24. doi:10.1007/s11684-013-0262-6.
 26. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterol*. 2007;132(6):2181-90.
 27. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research*. 2010;33:386-93; doi:10.1038/hr.2010.9.
 28. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Current Opinion in Hematology*. 2013;20(5):437-44. doi:10.1097/MOH.0b013e3283634443.
 29. Virdis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23:83. doi:10.1007/s40292-016-0133-8.
 30. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
 31. Bryce A, Morales-Villegas E, Urquiaga J, Larrauri-Vigna C. Recuperando la función endotelial. *An Fac med*. 2014;75(4):367-73.