

TESIS DOCTORAL

**HEMODINÁMICA CEREBRAL EN LA
OBESIDAD**

ÓSCAR AYO MARTÍN

**UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA
DEPATAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS
2015**

HEMODINÁMICA CEREBRAL EN LA OBESIDAD

Tesis presentada por

ÓSCAR AYO MARTÍN

Para aspirar al

Grado de Doctor en Medicina

**UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA
DEPATAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS
2015**

ÍNDICE

ÍNDICE.....	0
ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2.1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD	6
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD.....	7
2.2.1. DISTRIBUCIÓN Y PREVALENCIA	7
2.2.2. MORBIMORTALIDAD	12
2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO VASCULAR EN LA OBESIDAD.....	22
2.3.1. GENERALIDADES.....	23
2.3.2. GÉNESIS DE LA OBESIDAD Y CAMBIOS MOLECULARES.....	24
2.3.3. PARTICIPACIÓN DE LA OBESIDAD EN EL DAÑO VASCULAR.....	25
2.4. FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO VASCULAR CEREBRAL EN LA OBESIDAD	33
2.5. MÉTODOS DE ESTUDIO DE PATOLOGÍA VASCULAR	35
2.5.1. INTRODUCCIÓN AL EFECTO DOPPLER.....	35
2.5.2. TÉCNICAS PARA MEDIR LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA.....	39
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	42
3.1. HIPÓTESIS.....	43
HIPÓTESIS PRINCIPAL	43
HIPÓTESIS SECUNDARIA	43
2.3. OBJETIVOS.....	44
OBJETIVOS PRIMARIOS:.....	44
OBJETIVOS SECUNDARIOS	44
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
3.1. MATERIAL.....	45
3.1.1. DISEÑO.....	45
3.1.2. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	45

3.1.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	46
3.1.4.	DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	47
3.1.5.	FINANCIACIÓN	48
3.1.6.	COMITÉ ÉTICO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	48
3.1.7.	PERIODO DE ESTUDIO.....	49
3.1.8.	PROTOCOLO DE TRABAJO	49
3.2.	MÉTODOS.....	51
3.2.1.	DATOS BASALES	51
3.2.2.	ESTUDIO HEMODINÁMICO	51
3.2.3.	ESTUDIOS ANALÍTICOS.....	58
3.2.4.	VARIABLES ESPECÍFICAS DEL PROYECTO	59
3.2.5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	61
4.	RESULTADOS.....	64
4.1.	RESULTADOS BASALES	64
4.1.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	64
4.1.2.	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	65
4.1.3.	VARIABLES DE HEMODINÁMICA Y ULTRASONOGRÁFICAS	66
4.1.4.	VARIABLES ANALÍTICAS	67
4.1.5.	NORMALIDAD DE LAS VARIABLES:	67
4.2.	ESTUDIO ANALÍTICO.....	68
4.2.1.	GENERALIDADES	68
4.2.2.	ESTUDIO BIVARIANTE	69
4.2.3.	ESTUDIO MULTIVARIANTE.....	83
4.2.4.	PARTICIPACIÓN DE LAS MOLÉCULAS.....	92
4.2.5.	ANÁLISIS DE ATEROMATOSIS CAROTÍDEA	99
4.3.	RESUMEN DE TODOS LOS RESULTADOS	103
5.	DISCUSIÓN	106
6.	CONCLUSIONES.....	129
7.	BIBLIOGRAFÍA	131

ABREVIATURAS

β : coeficiente de regresión estandarizado beta.

ACM: arteria cerebral media.

AGLC: ácidos grasos libres circulantes.

DE: desviación estándar.

DmIA: diámetro interadventicial.

DM: diabetes mellitus.

DTC: Doppler transcraneal.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ET-1: endotelina 1.

FISCAM: Fundación para la Investigación de la junta de comunidades de Castilla-La Mancha.

FSC: flujo sanguíneo cerebral.

FVDA: factor vasodilatador dependiente de adipocitos.

GIM: grosor del complejo íntima-media.

HOMA: HOmeostasis Model Assesment

HTA: hipertensión arterial.

ICC: índice cintura-cadera.

IL-6: interleuquina 6.

IMC: índice de masa corporal.

IP: índice de pulsatilidad de Gosling.

IV: índice de vasorreactividad.

ON: óxido nítrico.

OR: odds ratio.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: proteína C-reactiva.

PerAbd: perímetro abdominal.

Q: flujo.

r: coeficiente de correlación.

R²:coeficiente de determinación.

RHC: reserva hemodinámica cerebral.

RR: riesgo relativo.

RVC: reactividad vasomotora cerebral.

SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

sVCAM: porción soluble de la molécula de adhesión vascular.

TAS: tensión arterial sistólica.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

TNF- α : factor de necrosis tisular alfa.

VBDF: vasodilatación braquial dependiente de flujo.

Vd: velocidad telediastólica.

VD: variable dependiente.

VM: velocidad media.

Vs: velocidad sistólica máxima.

1. INTRODUCCIÓN

2.1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La OMS considera a las anomalías por exceso de peso como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede resultar perjudicial para la salud. Clásicamente, esta definición se ha concretado utilizando el Índice de Masa Corporal (IMC, $IMC = \text{peso (KG)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$). Se define como sobrepeso un IMC igual o mayor de 25 y menor de 30 y como obesidad un IMC igual o superior de 30. Dentro de los pacientes obesos, se define como obesidad mórbida la presencia de un $IMC \geq 40$ o bien $IMC \geq 35$ asociado a alguna complicación clínica relevante atribuible al exceso de peso¹.

Los valores propuestos por la OMS se consideran válidos para todo el mundo, sin incluir modificaciones para poblaciones con perfil antropométrico diferente (pe. las asiáticas).

Aunque existen otros índices del estado nutricional que también han sido utilizados para la definir la obesidad, en la actualidad se consideran más específicos como marcadores de distribución del tejido adiposo. En este grupo se contemplan las mediciones de pliegue cutáneo (hombro, abdomen), poco usadas hoy día, y el perímetro abdominal (PAbd) e índice cintura cadera (ICC), mucho más relevantes. En ambos casos existen unos valores de normalidad distintos para poblaciones diferentes²⁻⁹. En población occidental se consideran patológicos un PAbd igual o mayor de 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres o un ICC igual o mayor de 0,90 en hombres y 0,85 en mujeres. Además, en el PAbd se añade un segundo punto de corte (102 cm en varones y 88 cm en mujeres), a partir del cual aumenta considerablemente la morbimortalidad de los sujetos. En población oriental los límites de PAbd son 90 para hombres y 80 para mujeres. Tanto PAbd como ICC se consideran marcadores de riesgo más útiles para medir las complicaciones asociadas al sobrepeso que para delimitar el propio exceso ponderal. Además, ambos parámetros tienen el valor adicional de indicar la distribución grasa, en concreto la abdominal. Más adelante veremos que esta distribución ha adquirido gran valor como marcador de riesgo de las enfermedades

cardiovasculares, ya que se ha encontrado una asociación más estrecha de estos eventos en pacientes con acúmulo abdominal de la grasa.

La prevalencia de la obesidad ha aumentado mucho en las poblaciones humanas en el último siglo. Este hecho tiene una explicación doble: por un lado la modificación de la dieta en muchas sociedades, cada vez menos variada y más calórica, ya desde edades infantiles. Por otro lado, la proliferación de actividades progresivamente más sedentarias, con disminución del ejercicio físico laboral y en el tiempo libre.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La OMS considera la obesidad como un grave problema en todo el mundo¹⁰, tanto por su alta prevalencia como por la morbimortalidad que asocia. Como se explica a continuación, esta alta prevalencia afecta de forma preferente a los países occidentales, también el nuestro, pero empieza a emerger asimismo como un problema de salud relevante en las naciones en vías de desarrollo.

2.2.1. DISTRIBUCIÓN Y PREVALENCIA

La prevalencia de la obesidad en el mundo es muy alta. Según las estimaciones de la OMS, en el año 2013 1400 millones de adultos mayores de 19 años tenían sobrepeso. De estos, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. En general, más de una de cada 10 personas de la población adulta mundial podía considerarse obesa en ese año¹⁰.

Aunque es especialmente frecuente en los países más avanzados (Tabla 1) la obesidad no se limita a determinadas áreas geográficas. Así, en los países desarrollados, a excepción de Japón (3%) y algunos países del Norte de Europa (8-12%), la proporción de obesos en personas mayores de 15 años está entre el 15 y el 34%, de acuerdo con sus últimas estadísticas nacionales (OMS). Los países mediterráneos, entre los que se encuentra España (ver más adelante), presentan unos porcentajes ligeramente menores (15-22%), mientras

que todos los anglosajones tienen prevalencias propias de los límites superiores (22-34%, Irlanda 16%).

	%	Excepciones
Europa		
Escandinavia	8 - 15	
Centro	11-15	20% Alemania
Mediterráneo	15 - 22	Italia 8%, España 16%
Repúblicas Bálticas	13 - 25	
Antigua URSS	10-20	
África		
	0,5 - 8	
Asia		
Antigua URSS	11-20	
Países islámicos	20-45	Irán 15%
Sureste asiático	0,5-7	Malasia 15%
América		
América Norte	22-35	
Latinoamérica	13-25	Nicaragua 34%
Oceanía		
Australia y Nueva Zelanda	25	
Pequeñas islas	45-75%	

TABLA 1: Porcentaje de población mayor de 15 años con obesidad. El intervalo corresponde al menor y mayor porcentaje en los países de los que se dispone de la información entre 2000 y 2007. Fuente: Organización Mundial de la Salud.

La prevalencia de la obesidad en los países emergentes y subdesarrollados es muy parecida entre los que comparten una zona geográfica o cultural común. Así, las regiones con las tasas de obesidad más altas son las de los países asiáticos islámicos, muy especialmente en las mujeres (varones 9-28%, mujeres 19-43%), y las pequeñas islas de Oceanía, donde la obesidad es llamativamente frecuente (45-75% en la gran mayoría). En Latinoamérica las frecuencias son muy heterogéneas, desde bajas (Cuba, Haití 6-15%) a altas (Argentina 19,7%, Chile 20%, Uruguay 22%).

Los países africanos y los del sureste asiático presentan unos porcentajes bajos de obesidad (África <10%, Indochina < 5%).

Por tanto, considerando globalmente la prevalencia de sobrepeso y la de obesidad (Tabla 2), la mayoría de los países del mundo presentan cifras muy elevadas (>40%), con excepción de los países africanos (la mayoría se sitúan entre 10-15%) y los del sureste asiático (entre el 8-19%). Dentro de los países desarrollados, la prevalencia es especialmente alta en los anglosajones (56-67% excepto Australia 49%) y en los de la ribera Mediterránea (44-57%).

	%	Excepciones
Europa		
Escandinavia	42-48	Finlandia 56 %
Centro	35-52	Alemania 67 %
Mediterráneo	44-57	
Repúblicas Bálticas	54-63	
Antigua URSS	42-53	
África		
	10-14	Sudáfrica 45% Marruecos 36%
Asia		
Antigua URSS		Kirguistán 35%
Países islámicos	56-72	Irán 43 %
Sureste asiático	8-19	Malasia 48%, Korea 32%, Japón 23%
América		
América Norte	59-67	
Centroamérica	43-67	
Sudamérica	46-59	
Oceanía		
-Australia y Nueva Zelanda	49-63	
- Pequeñas islas	73-94	Fiji 53%

TABLA 2: porcentaje de población mayor de 15 años con sobrepeso u obesidad (IMC \geq 25). El intervalo corresponde al menor y mayor porcentaje de los países de los que se dispone de la información entre 2000 y 2007. Fuente: Organización Mundial de la Salud.

De forma independiente a la prevalencia de obesidad y sobrepeso de cada país, existe una tendencia clara al aumento de ambos, tanto en países occidentales como subdesarrollados. De hecho, hay dos aspectos especialmente preocupantes en la epidemiología de la obesidad: su crecimiento en los últimos años y el aumento en la población infantil. La obesidad infantil supone un gran problema, ya que representa una base

sólida para generar excesos de peso en la edad adulta y es clave en el inicio del desarrollo de todas las complicaciones sistémicas en estos pacientes⁶. Es más, está demostrada la presencia de marcadores intermedios de daño vascular en los niños y adolescentes con sobrepeso y con obesidad¹¹. En todos los países avanzados existe una alta prevalencia de obesidad infantil, que además va en aumento⁷. Si tomamos la definición de obesidad de la International Association for the Study of Obesity Task Force (percentil que sobrepasa el IMC 25 y 30, respectivamente en la población de 18 años), la prevalencia de sobrepeso infantil en Europa es del 12-25% en los países nórdicos y del 30-40% en los mediterráneos. En los países subdesarrollados la prevalencia es muy variable, en general mucho más baja, si bien llama la atención el gran aumento que está experimentando en los países del Norte de África, como Egipto o Marruecos.

Varios autores apoyan que el desarrollo de obesidad en la infancia puede ser especialmente importante para el desarrollo de complicaciones sistémicas. Por tanto, no sólo es preocupante en las sociedades actuales la alta tasa global de obesidad, sino que ésta comience ya en la edad infantil.

A. PREVALENCIA EN ESPAÑA

En España, la prevalencia de la obesidad y su tendencia temporal sigue el patrón de los países mediterráneos¹². En la publicación más reciente de la Encuesta Nacional de Salud (2012), la prevalencia de obesidad era del 17%, mientras que la tasa de sujetos adultos con IMC ≥ 25 es del 53,7%.

Aunque hay un pequeño gradiente norte-sur, es muy poco relevante, de forma que las frecuencias son muy similares en todas las provincias (prevalencia de obesidad norte 11-16%, sur 15-20%), y de hecho, la tasa de sobrepeso es muy parecida entre todas las comunidades autónomas, de forma que la proporción de habitantes con IMC $\geq 25,0$ se homogeneiza (51-58), sin un patrón geográfico concreto.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad claramente ha aumentado en nuestro país en los últimos años: según la Encuesta Nacional de Salud desde 1986 a 2006 la cantidad de adultos obesos casi se ha duplicado (Figura 1)^{12, 13}.

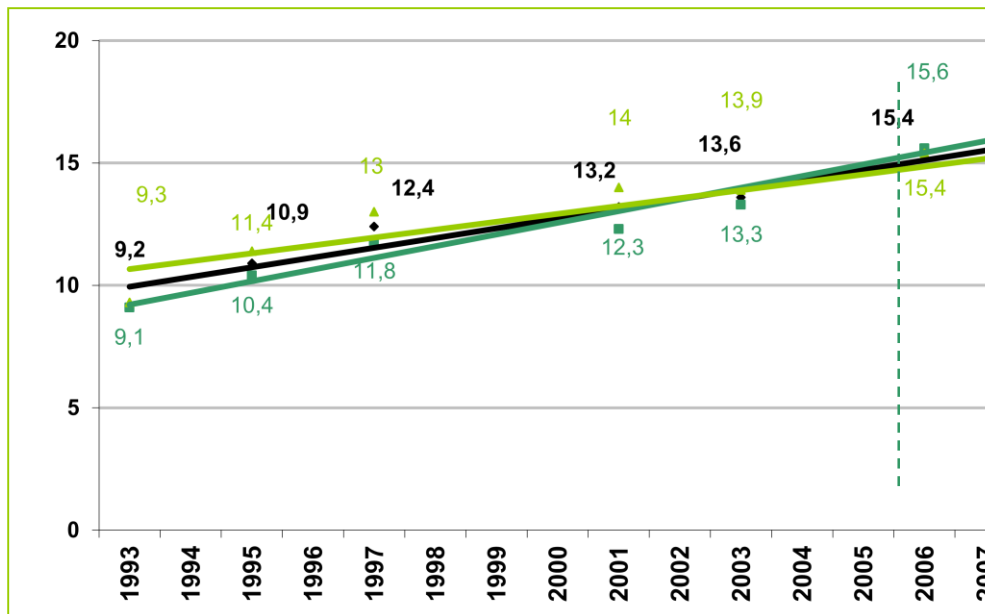


FIGURA 1: porcentaje de población mayor de 15 años con obesidad en la población española en los últimos años. Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

Al igual que en otros países, en España existe una tendencia homogénea al aumento constante del sobrepeso y obesidad infantil. Las diferentes cohortes regionales presentan prevalencias e incrementos bastante homogéneos¹⁴⁻¹⁶, con una tasa de obesidad infantil actual de 6,13-18% y de sobrepeso 23-26,3%.

Esta tendencia al alza se postula que viene dada por cambios en los hábitos sociales. En lo que respecta a la alimentación, el seguimiento de la dieta mediterránea, variada y rica en fruta y verdura está siendo sustituida por el consumo de productos más ricos en calorías, muchas veces de origen industrial. En la población infantil sucede lo mismo, con un aumento de consumo de grasas procedentes de alimentos como bollería industrial. La actividad física globalmente hablando también se ha modificado, pasando todos los grupos de edad a una vida más sedentaria.

EN RESUMEN:

La obesidad es un problema importante de salud en todo el mundo, con diferente intensidad según las diferentes áreas geográficas y/o culturales, pero con el denominador común de su progresivo aumento, que se produce de forma clara y sostenida. El problema

se ve agravado por la rápida instauración una alta tasa de obesidad y sobrepeso infantil. Esta situación puede estar en relación con modificaciones en los hábitos de vida, alimentarios y de actividad física.

El crecimiento de la obesidad es también un problema en España. En nuestro país, la presencia cada vez más frecuente de obesidad seguramente es debida a la pérdida de la cultura culinaria tradicional y a la instauración de un estilo de vida más sedentario. Es indudable, por otra parte, que el crecimiento del nivel de vida de la población ha facilitado un acceso calórico más elevado, lo que sin duda también ha contribuido al aumento del sobrepeso en nuestro país.

2.2.2. MORBIMORTALIDAD

La obesidad está asociada al desarrollo de múltiples enfermedades, tanto cardiovasculares, como endocrinológicas, oncológicas o reumatológicas.

La OMS estima que el 44% de los casos mundiales de diabetes, el 23% de cardiopatía isquémica y el 7–41% de determinados cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad¹⁸.

Además, la obesidad está asociada a una mayor mortalidad global respecto al resto de la población. Esta enfermedad es la causa subyacente de la muerte cada año de 2,6 millones de personas, lo que la convierte en el sexto factor principal de riesgo de defunción en el mundo.

A. MORBILIDAD

Como veremos a continuación, el exceso de peso se asocia a una mayor incidencia de una variada pléyade de enfermedades, tanto cardiovasculares (cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, ictus), como metabólicas, respiratorias, digestivas, reumatológicas y psiquiátricas¹⁹. Los estudios que se comentan cuantifican esta mayor incidencia, siempre con una asociación de mayor intensidad de riesgo en la obesidad que en el caso de sobrepeso. Como se muestra en el siguiente apartado, esto tiene una gran

repercusión poblacional en términos de mortalidad, pero además también por las secuelas que dejan en los supervivientes. La patología cerebrovascular es probablemente la más señalada en este sentido. Otros ejemplos relevantes son las enfermedades crónicas no mortales asociadas, como las osteoarticulares y psiquiátricas, también más prevalentes en los pacientes con exceso de peso e igualmente fuente de morbilidad elevada.

MORBILIDAD NO CARDIOVASCULAR

Se ha observado en numerosas enfermedades una asociación clara con el índice nutricional, que resulta independiente de la presencia de otros factores de riesgo.

En la mayoría de las enfermedades la obesidad tiene una influencia diferente según sea el sexo, motivo por el que se tiende a expresar tal riesgo por separado.

Las enfermedades no cardiovasculares que más se han estudiado en relación con la obesidad son el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (asma, EPOC) y las osteoarticulares. En la tabla 3 se detallan los riesgos relativos según diferentes estudios. En el caso de existir resultados de meta-análisis, son estos los que se exponen. Se muestra el riesgo relativo en personas con sobrepeso y obesidad respecto de población con tamaño corporal dentro de los límites normales.

Enfermedad	Medida	Sobrepeso		Obesidad	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
DM tipo 2	IMC	2.40 (2.12–2.72)	3.92 (3.10–4.97)	6.74 (5.55–8.19)	12.41 (9.03–17.06)
	PerAbd	2.27 (1.67–3.10)	3.40 (2.42–4.78)	5.13 (3.81–6.90)	11.10 (8.23–14.96)
Cáncer					
- Mama	IMC		1.08 (1.03–1.14)		1.13 (1.05–1.22)
- Colorrectal	IMC	1.51 (1.37–1.67)	1.45 (1.30–1.62)	1.95 (1.59–2.39)	1.66 (1.52–1.81)
- Endometrio	IMC		1.53 (1.45–1.61)		3.22 (2.91–3.56)
- Esófago	IMC	1.13 (1.02–1.26)	1.15 (NS)	1.21 (0.97–1.52)	1.20 (0.95–1.53)
- Riñón	IMC	1.40 (1.31–1.49)	1.82 (1.68–1.98)	1.82 (1.61–2.05)	2.64 (2.39–2.90)
- Ovario	IMC		1.18 (1.12–1.23)		1.28 (1.20–1.36)
- Páncreas	IMC	1.28 (NS)	1.24 (NS)	2.29 (1.65–3.19)	1.60 (1.17–2.20)
- Próstata	IMC	1.14 (1.00–1.31)		1.05 (0.85–1.30)	
Otras enfermedades					
Asma	IMC	1.20 (1.08–1.33)	1.25 (1.05–1.49)	1.43 (1.14–1.79)	1.78 (1.36–2.32)
Patología biliar	IMC	1.09 (NS)	1.44 (1.05–1.98)	1.43 (1.04–1.96)	2.32 (1.17–4.57)
SAHOS					
Artrosis	IMC	2.76 (2.05–3.70)	1.80 (1.75–1.85)	4.20 (2.76–6.41)	1.96 (1.88–2.04)
Lumbalgia crónica	IMC	1.59 (1.34–1.89)	1.59 (1.34–1.89)	2.81 (2.27–3.48)	2.81 (2.27–3.48)

Tabla 3: riesgo relativo de incidencia de diferentes enfermedades no cardiovasculares en población con sobrepeso y obesidad respecto de población con estado nutricional normal (2009 Guh) ¹⁹.

MORBILIDAD CARDIOVASCULAR

La asociación del sobrepeso y obesidad con la patología vascular tiene varias vertientes.

Aunque la obesidad se encuentra fuertemente relacionada con la presencia de muchos factores de riesgo cardiovascular, especialmente diabetes, ha podido sin embargo demostrarse que existe una asociación independiente del exceso de peso con la patología cardiovascular (tanto cardiopatía isquémica como ICC, TEP, ictus y muerte vascular).

Enfermedad	Medida	Sobrepeso		Obesidad	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
DM tipo 2	IMC	2.40 (2.12–2.72)	3.92 (3.10–4.97)	6.74 (5.55–8.19)	12.41 (9.03–17.06)
	PerAbd	2.27 (1.67–3.10)	3.40 (2.42–4.78)	5.13 (3.81–6.90)	11.10 (8.23–14.96)
HTA	IMC	1.28 (1.10–1.50)	1.65 (1.24–2.19)	1.84 (1.51–2.24)	2.42 (1.59–3.67)
	PerAbd	NA	1.38 (1.27–1.51)	NA	1.90 (1.77–2.03)
Cardiopatía isquémica	IMC	1.29 (1.18–1.41)	1.80 (1.64–1.98)	1.72 (1.51–1.96)	3.10 (2.81–3.43)
	PerAbd	1.41 (1.16–1.72)	1.82 (1.41–2.36)	1.81 (1.45–2.25)	2.69 (2.05–3.53)
Insuficiencia cardíaca congestiva	IMC	1.31 (0.96–1.79)	1.27 (0.68–2.37)	1.79 (1.24–2.59)	1.78 (1.07–2.95)
TEP	IMC	1.91 (1.39–2.64)	1.91 (1.39–2.64)	3.51 (2.61–4.73)	3.51 (2.61–4.73)
Ictus	IMC	1.23 (1.13–1.34)	1.15 (1.00–1.32)	1.51 (1.33–1.72)	1.49 (1.27–1.74)

Tabla 4: riesgo relativo de incidencia de diferentes enfermedades cardiovasculares en población con sobrepeso y obesidad respecto de población con estado nutricional normal (2009 Guh)¹⁹.

Más adelante en esta memoria se desarrollarán las teorías fisiopatológicas que pretenden explicar el motivo de esta asociación obesidad-riesgo vascular, pero a continuación se detallará más específicamente el riesgo cerebro-vascular.

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

- RIESGO GLOBAL

La incidencia global de ictus aumenta con el exceso nutricional como también lo hace la tasa de mortalidad de esta enfermedad. Existen numerosos estudios que han analizado la relación entre el grado nutricional y la incidencia de ictus en todo tipo de poblaciones y según diferentes criterios geográficos, étnicos y de sexo²⁰⁻³³. Además, se dispone de dos grandes meta-análisis, que describen el riesgo de ictus en población con sobrepeso y obesidad comparado con población con estado nutricional normal. Estos meta-análisis corroboran los resultados hallados en los estudios individuales (Figura 1).

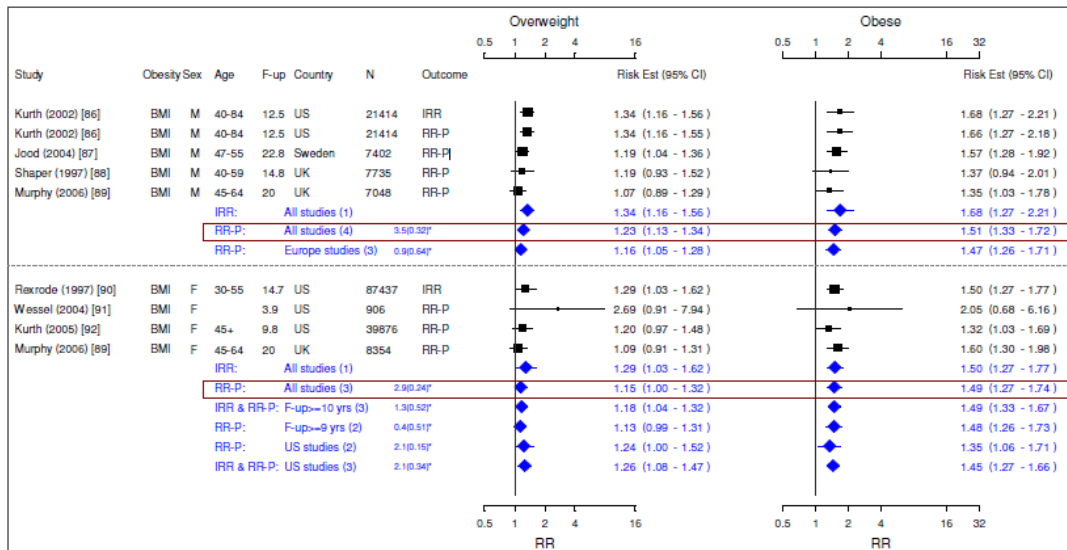


Figura 2: Meta-análisis de los estudios del riesgo relativo de incidencia de ictus en población con sobrepeso y con obesidad. De Guh DP, et al. BMC Public Health 2009, 9:88.

En el primer meta-análisis, realizado en 2009 por Guh y col., se describió el riesgo de presentar ictus diferenciado según sexo (Tabla 5) y en el segundo, publicado en 2010 por el grupo de Strazzullo se diferenció además el riesgo para sufrir ictus isquémicos o hemorrágicos (Tabla 6).

	Sobrepeso	Obesidad
Mujeres	1,15 (1,00-1,32)	1,49 (1,27-1,74)
Hombres	1,23 (1,13-1,34)	1,51 (1,33-1,72)

Tabla 5: riesgo relativo de la incidencia de ictus en población obesa respecto de población delgada estratificado por sexo.

	Sobrepeso	Obesidad
Isquémicos	1,22 (1,05-1,41)	1,64 (1,36-1,99)
Hemorrágicos	1,01 (0,88-1,17)	1,24 (0,99-1,54)

Tabla 6: riesgo relativo de la incidencia de ictus en población obesa respecto de población delgada estratificado por el tipo de ictus.

- GRAVEDAD Y MORTALIDAD DEBIDA A ICTUS

Si bien la tasa de mortalidad poblacional por ictus está aumentada, con un riesgo relativo de 1,39 (1,31-1,48) por cada 5Kg/m² ³⁴, los estudios que han pretendido hallar

asociación entre gravedad de los ictus y obesidad han publicado resultados dispares³⁵⁻³⁷. Los análisis por subgrupos parecen indicar que esto se debe a una influencia de la edad en la relación estado nutricional-pronóstico del ictus, lo que en los estudios poblacionales de ictus ha dado en llamarse “la paradoja de la obesidad”. Así, la mayoría de trabajos parecen mostrar que, aunque en pacientes jóvenes sobrepeso y obesidad se asocian a un peor pronóstico en el caso de sufrir un ictus, en la población anciana aparece paradójicamente el efecto contrario, como si de alguna manera en los pacientes ancianos la obesidad resultara finalmente protectora en caso de sufrir un ictus. Este dato queda explícitamente mostrado en el trabajo de Towfighi³⁵, y en la Figura 3, extraída de dicho estudio. Aunque este potencial efecto protector parece estar demostrado, en la actualidad no se dispone de una explicación que lo justifique.

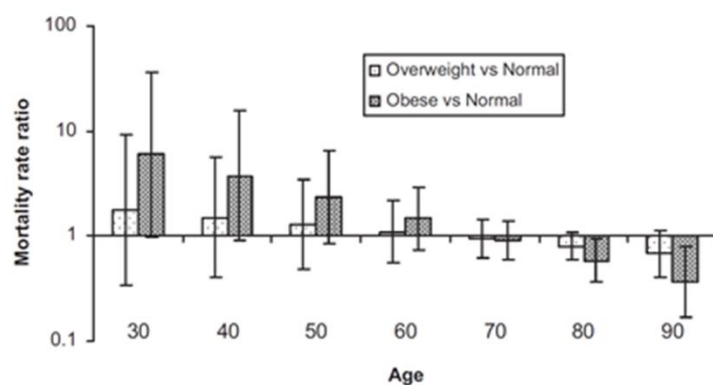


Figura 3: riesgo de incidencia de ictus en pacientes con sobrepeso y obesidad respecto de pacientes delgados estratificados según la edad. De Towfighi A, et al. *Stroke* 2009;40;2704-2708.

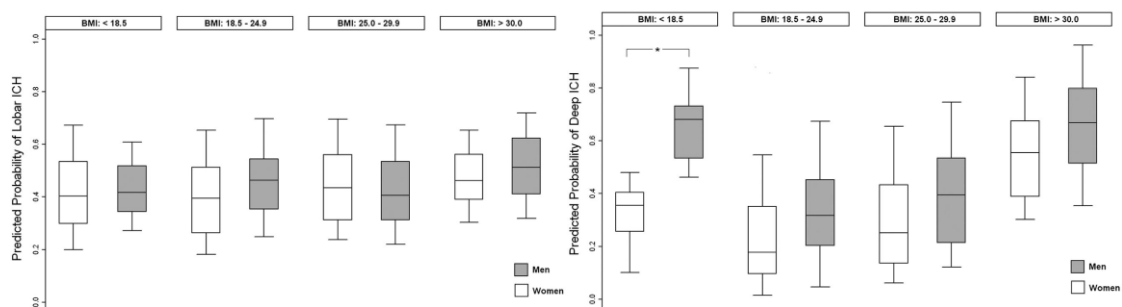
Por otro lado, los estudios de gravedad global del ictus no apoyan una mayor afectación en los pacientes obesos en general, por lo que la mayor mortalidad poblacional por ictus de los obesos se debería más a la mayor incidencia en ellos de la patología cerebrovascular que a un peor pronóstico del ictus en este grupo.

- SUBTIPOS

Además de los múltiples estudios que establecen la obesidad como factor de riesgo de ictus, existen análisis realizados por subtipos. En el caso de los ictus isquémicos, el estudio

más amplio^{38, 39} muestra que la obesidad, fundamentalmente si se expresa como perímetro abdominal supone un factor de riesgo para cualquiera de los grandes subtipos etiológicos: ictus lacunar (RR del cuartil quinto frente al primero: 1.22 (1.05–1.43)), gran vaso (RR 1.28 (1.15–1.41)) y cardioembólico (RR 1.42 (1.21–1.68)).

Respecto de los ictus hemorrágicos, dos estudios recientes³³ han mostrado la asociación de la obesidad como riesgo independiente para presentar hemorragias cerebrales profundas (OR 1,75, 1,12-2,72), pero no encuentran ninguna relación en las hemorragias lobares. El patrón de riesgo en las profundas según el IMC dibuja la curva en forma de J, como se verá en las curvas de riesgo en los grandes meta-análisis de mortalidad general, cardiovascular y de incidencia de eventos cardiovasculares. Esto indica que, por un lado, el riesgo aumenta proporcionalmente con el grado de obesidad, y por otro, también un efecto deletéreo de la desnutrición. Esta relación se constata en ambos sexos (OR mujeres 1,75, hombres 1,81).



Figura_4: Riesgo de hemorragia cerebral lobar (A) y profunda (B) según el tamaño ponderal referido como IMC. (de Biffi A, et al. *Stroke*. 2011;42:2526-2530).

Un último aspecto a destacar de la relación de la obesidad con la patología cerebrovascular es la demostrada resistencia a la trombólisis. En varias publicaciones se ha podido comprobar⁴⁰⁻⁴² que en pacientes con obesidad o síndrome metabólico existe una mayor resistencia a la trombólisis iv con rtPA, entendida como una ausencia de recanalización del vaso a las 24 horas.

En resumen, existe una clara relación de la obesidad con la incidencia de ictus, que implica a todos los subtipos de una forma más o menos intensa, con la excepción de las

hemorragias lobares, en las que por otro lado se sabe que la mayoría de los casos son debidos a causas concretas subyacentes como angiopatía amiloide, malformaciones vasculares o tumores. El hecho de afectar patologías con diferentes mecanismos patogénicos sugiere a su vez una capacidad polivalente de la obesidad para dañar a las arterias cerebrales, que podría extenderse desde la arteriopatía o arteriopatía (daño directo a la pared del vaso) hasta su capacidad cardiopática o procoagulante.

B. MORTALIDAD

La asociación de la obesidad con una mayor mortalidad ya se conoce desde la antigüedad. Hipócrates ya describió que “la muerte súbita es más frecuente en los obesos que en los delgados”.

Existen numerosos estudios que corroboran que el exceso ponderal no solo se asocia a mayor incidencia de muchas enfermedades, ya mencionadas previamente en esta memoria, sino que también existe una asociación con una mayor mortalidad de muchas de ellas⁴³.

Este mayor riesgo de mortalidad de la obesidad es independiente de otros factores de riesgo vascular y se repite en los estudios de diferentes poblaciones, tanto occidentales como orientales^{44, 45}. Cualquiera de los marcadores antropométricos (IMC, PerAbd y ICC) citados se muestra como un buen indicador de mortalidad, siendo la relación entre el grado nutricional y el riesgo de muerte continua. Los grandes meta-análisis⁴⁶⁻⁴⁸ muestran una curva muy bien definida en la relación estado-nutricional y mortalidad. Corresponde a una curva en forma de J, en la que el mínimo riesgo lo tiene el grupo poblacional con un IMC entre 22-25 (mínimo 23,5) y el riesgo aumenta tanto si el IMC disminuye (IMC<20, desnutrición) como si aumenta por encima del intervalo citado. Concretamente, a partir de un IMC de 25 la mortalidad aumenta linealmente (tanto dentro del grupo sobrepeso como obesidad). De esta forma, definir el riesgo global sólo para el grupo sobrepeso o para el de los obesos es artificial: aporta mucha más información precisar cuánto aumenta el riesgo por cada cierta unidad de aumento del estado nutricional. Se ha podido determinar que la mortalidad global aumenta un 30% por cada elevación del IMC de 5 Kg/m² (Figura 5).

En cuanto a la influencia del sexo en el riesgo de mortalidad de la obesidad, los estudios dejan bien claro que en el sexo masculino el riesgo de muerte es claramente mayor a lo largo de todos los estados nutricionales (Figura 6) ^{46, 48}.

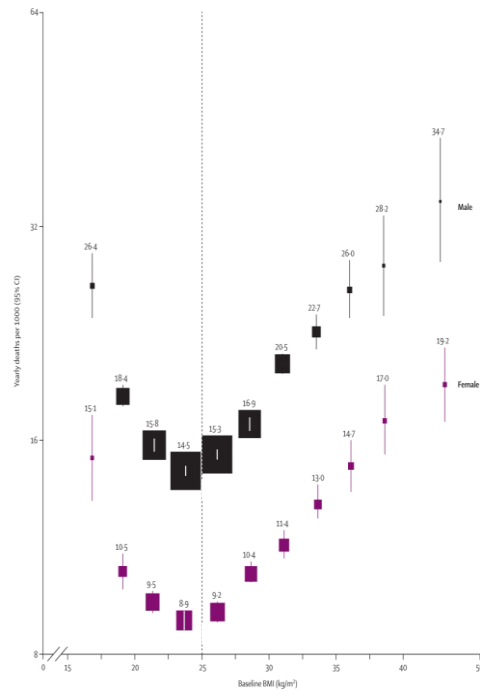


Figura 5: tasas de mortalidad anual según el grado nutricional medido por IMC, separado por sexo. En forma de diagrama de cajas se describe de cada grupo de IMC la tasa media de mortalidad anual (número superior) con los intervalos de confianza (extremos de las cajas) y valores extremos (líneas). (De Whitlock G, et al. *Lancet*. 2009;373:1083-1096).

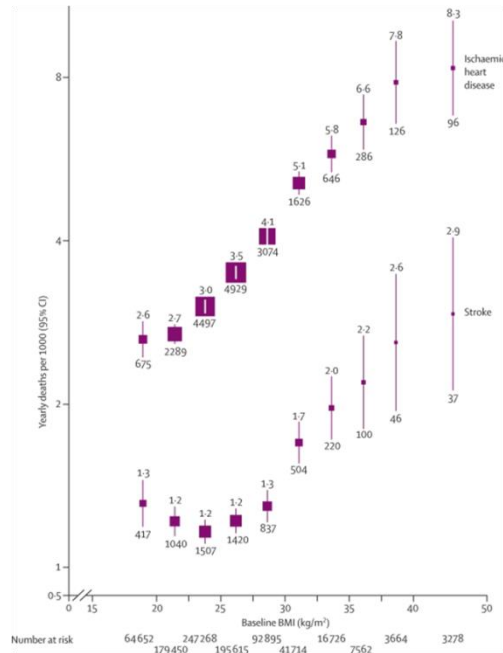


Figura 6: tasas de mortalidad anual según el grado nutricional medido según IMC; PAbd y CC, separados por sexo. Se indica la tasa media de mortalidad anual (línea central) con los intervalos de confianza (líneas punteadas) (De Whitlock G, et al. *Lancet*. 2009;373:1083-1096).

Como se ha mencionado antes, el exceso ponderal provoca una mayor mortalidad de las varias enfermedades que se asocian a la obesidad (cardiovasculares, cáncer, respiratorias), si bien es en el caso de las enfermedades cardiovasculares donde el exceso de peso parece ejercer una mayor influencia^{31, 48-50}.

En el caso concreto del ictus, el aumento en la tasa de mortalidad, cuando se calcula por cada aumento ponderal de 5kg/m², se ha tasado en 38% para el ictus isquémico, 53%, para el hemorrágico y 19% para la HSA. En ambos sexos se observa la misma tendencia, si bien con diferente intensidad de asociación (hombre 50%, 38-65; mujeres 30%, 19-42).

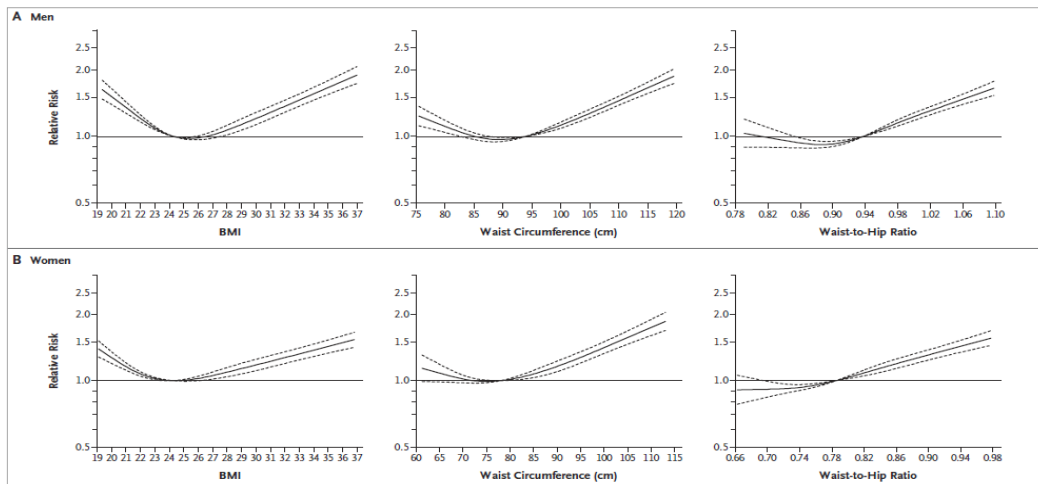


Figura 7: tasas de mortalidad anual por ictus y cardiopatía isquémica según el grado nutricional medido por IMC. En forma de diagrama de cajas se describe de cada grupo de IMC la tasa media de mortalidad anual (número superior) con los intervalos de confianza (extremos de las cajas) y valores extremos (líneas) (De Pischon T, et al. N Engl J Med. 2008;359:2105-2120).

La relevancia poblacional actual y sobre todo futura de estos datos es notable: se calcula que la unión del aumento progresivo de prevalencia de la obesidad en nuestra sociedad junto al mayor riesgo de muerte intrínseco creará un gran impacto en la salud pública al disminuir notablemente la esperanza de vida. Por ejemplo, se estima que en Estados Unidos, si no se revierte la tendencia al aumento de obesos, el descenso de la esperanza de vida en los próximos años sería tal, que ni eliminando por completo el hábito tabáquico se conseguiría cambiar la tendencia a una cada vez menor esperanza de vida del país⁵¹.

2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO VASCULAR EN LA OBESIDAD

Como ya se ha expuesto previamente, está suficientemente comprobada la mayor incidencia de ictus en pacientes con exceso de peso. Sin embargo, no hay información detallada relativa a los mecanismos por los que esta asociación se produce.

Aunque existen múltiples estudios que analizan el efecto de la obesidad sobre la patología cardiovascular en general, incluyendo los derivados de la mayor frecuencia de los factores de riesgo vascular clásico en la población de obesos, este conocimiento no es adecuado para determinar el porqué del efecto deletéreo del exceso de peso sobre el ictus. Sucede así ya que, por un lado, son muy escasos los estudios realizados específicamente sobre la fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular en la obesidad, y por otro debido a que el sistema vascular cerebral tiene unos mecanismos fisiológicos particulares, y por tanto diferentes a aquellos aplicables al sistema vascular sistémico. La hemodinámica cerebral es, a diferencia de la que disfrutan la mayoría de los tejidos periféricos, un sistema de baja resistencia, por la necesidad de mantener un flujo efectivo cerebral durante todo el ciclo cardiaco. Además, se ha podido determinar que la respuesta vascular a las hormonas vasomotoras es muy diferente a la de las arterias sistémicas entre otros motivos porque la histología de la vasculatura cerebral posee una citoarquitectura diferente.

Por todo ello a continuación expondremos los conocimientos disponibles acerca del efecto de la obesidad sobre el territorio vascular sistémico y posteriormente los escasos datos ya confirmados que relacionan la obesidad con la patología vascular cerebral.

2.3.1. GENERALIDADES

En los últimos años se ha podido comprobar que el tejido adiposo tiene una función mucho más compleja dentro del metabolismo orgánico que la que supone almacenar y proporcionar una fuente de energía al organismo. Así, este tejido participa activamente en la homeostasis corporal, comportándose como un auténtico órgano endocrino, capaz de influir poderosamente en todo el metabolismo mediante la producción de hormonas y citoquinas (denominadas adipocitoquinas), o inducir la formación de estas en otros órganos (como sucede con el TNF- α y la IL-6 en el hígado).

Las principales hormonas formadas en el tejido adiposo, genéricamente denominadas adipoquinas, son la leptina, adiponectina, grelina y resistina. Dentro de ellas, la mejor estudiada, y que parece tener un papel más relevante, es la leptina. El primer efecto metabólico descrito para la leptina es el control del apetito mediante su acción

saciadora en receptores cerebrales diencefálicos. Sin embargo, tanto la leptina como el resto de adipoquinas y adipocitoquinas ejercen múltiples acciones dentro de la homeostasis metabólica, lo que convierte al tejido adiposo en un poderoso órgano endocrino.

En el contexto de la obesidad existe una producción anómala de todas las adipoquinas (en todas por exceso, a excepción de la adiponectina, por defecto) y además un efecto biológico diferente ante esta cantidad inapropiada de las mismas. Como veremos, la leptina tiene acciones diferentes cuando está en exceso, en parte probablemente por un efecto de resistencia periférica a esta sustancia. Todo ello ocasiona un trastorno en la homeostasis metabólica, que tiene a su vez una repercusión sobre el sistema vascular. Esta es una de las teorías postuladas para explicar la mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con exceso de peso, pero no la única. A continuación se describirán las principales teorías que han sido desarrolladas al respecto.

2.3.2. GÉNESIS DE LA OBESIDAD Y CAMBIOS MOLECULARES

La teoría más aceptada en la actualidad para explicar el desacuerdo entre los mecanismos de hambre y saciedad que permitiría llegar a la obesidad es la denominada “teoría de la resistencia central”. De manera muy simplificada puede decirse que este modelo postula la existencia en los obesos de un defecto bioquímico adquirido que impide reconocer las señales de “exceso” que emite el tejido adiposo. Estas señales, las hormonas de la saciedad, serían fundamentalmente insulina y leptina, que de este modo aparecerían muy elevadas en la mayoría de los pacientes obesos.

A partir de aquí, por esta situación de resistencia central al efecto de las moléculas “saciadoras” y por el progresivo aumento de tejido adiposo, con la consiguiente retroalimentación positiva del aumento de producción de estas moléculas, se produce una situación en la que habrá unos niveles sanguíneos elevados de estas adipoquinas y de moléculas de grasa. El exceso de ácidos grasos libres en sangre que acompaña a la obesidad y la propia hiperinsulinemia acabarían provocando resistencia a la insulina, considerada un paso fundamental para el desarrollo de diabetes tipo 2 y del así llamado “síndrome

metabólico”^{52, 53}. Por su parte la hiperleptinemia, entre otras alteraciones, es capaz de generar un estado de hiperexcitación simpática⁵⁴ que algunos autores consideran esencial para explicar la relación de la obesidad con la hipertensión arterial y las alteraciones vasculares en general.

2.3.3. PARTICIPACIÓN DE LA OBESIDAD EN EL DAÑO VASCULAR

Partiendo de estas alteraciones fundamentales se han ido ofreciendo teorías parciales que ligan la obesidad al daño vascular; las mejor definidas son estas:

A. TEORÍA LIPÍDICA:

En los obesos existe con frecuencia dislipemia, fundamentalmente a expensas de hipertrigliceridemia y reducción del HDL-colesterol, así como niveles aumentados de lipoproteínas apoB. Estas alteraciones son pro-aterogénicas. Los ácidos grasos libres circulantes (AGLC) están aumentados en la obesidad y por efecto de las adipoquinas además hay un aumento de su oxidación⁵⁵. Los AGLC interfieren sobre la liberación de óxido nítrico (ON) endotelial (así como por su oxidación generan un estado de estrés oxidativo en las células endoteliales) y sobre los leucocitos circulantes en los que inducen un estado proinflamatorio. Todo ello son pasos fundamentales para inicio de la disfunción endotelial, considerada el primer paso de la ateromatosis^{56, 57}. Otro efecto reconocido de los AGL es la inducción de resistencia insulínica ⁵⁷⁻⁵⁹. Además, el exceso de ácidos grasos circulantes condiciona “lipotoxicidad miocárdica” ⁶⁰ que es como se ha dado en llamar al efecto deletéreo que sobre la función muscular cardíaca tiene su infiltración por ácidos grasos.

B. TEORÍA INMUNOLÓGICA/INFLAMATORIA:

Es una de las teorías más exploradas y que ofrece una explicación más general. Sostiene que en los obesos hay un estado inflamatorio mantenido mediado por

adipoquinas producidas en el tejido adiposo como interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno, o leptina⁶¹⁻⁶⁶, o bien producidas en otros órganos por inducción del tejido adiposo (PCR en el hígado, mediado por TNF- α). De forma genérica está establecido que en la aterosclerosis existe un proceso fisiopatológico iniciado y mantenido en gran medida por alteraciones del endotelio y el resto de estructuras de la pared vascular y mediado por procesos inflamatorios. En este proceso, las moléculas descritas participan en los cambios iniciales y avanzados de la ateromatosis, tanto en el endotelio (con la modificación de sus propiedades vasodilatadoras, antiagregantes y anticoagulantes, etc) como del resto de estructuras de la pared y células inflamatorias circulantes⁶⁷.

La leptina juega un papel central en esta teoría. Como ya se ha referido antes, la leptina, sustancia secretada por los adipocitos, tiene como principal efecto fisiológico actuar sobre el sistema nervioso central para inhibir la ingesta y aumentar el gasto calórico. Por este motivo se pensó que su déficit congénito podría ser la causa de la obesidad. Sin embargo la mayor parte de los obesos tienen niveles elevados de leptina y se considera que es por una resistencia a su efecto saciador en el sistema nervioso⁶⁸⁻⁷⁶. Se han ido demostrando múltiples acciones que repercuten en cambios vasculares, generalmente deletéreos, cuando existe un estado de hiperleptinemia. El efecto deletéreo sobre el sistema vascular de los niveles elevados de leptina en plasma puede generarse de manera indirecta, como resultado de su acción sobre otros órganos: acción hematopoyética proagregante sobre las plaquetas, acción angiogénica, aumento de actividad simpática, inducción de desarrollo de hipertensión, aumento del estrés oxidativo y modificación del metabolismo del colesterol⁷⁷⁻⁸⁰, pero también de manera directa sobre el vaso. Efectivamente, se sabe que la leptina induce disfunción y proliferación endotelial con hipertrofia neointimal así como migración y proliferación de la capa muscular^{80, 81}. Existen datos que demuestran que esta molécula estimula la producción de citoquinas pro-inflamatorias como PCR, IL-6 y TNF- α y activa los linfocitos B y T y los monocitos circulantes⁶⁶.

Sin embargo, existen otros efectos de la leptina claramente protectores del sistema vascular, como la inducción en el endotelio de diferentes moléculas vasodilatadoras, como el ON. Los estudios más recientes apuntan que en obesos también existiría un fenómeno

de resistencia a la leptina en los tejidos periféricos, y con ello, una respuesta disminuida o contraria ante una situación de hiperleptinemia mantenida, por una pérdida de este efecto beneficioso^{79, 80}. Probablemente por ello, la hiperleptinemia ligada a obesidad es un factor claramente perjudicial para el sistema vascular (figura 8).

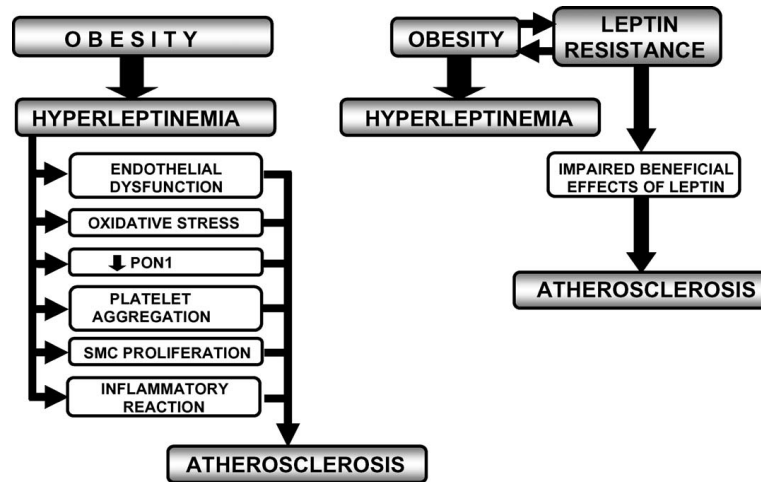


Figura 8: mecanismos propuestos del efecto vascular deletéreo de la hiperleptinemia por la concentración elevada de la hormona *per se* o bien por resistencia a la misma. (Beltowski J. *Atherosclerosis*. 2006;189:47-60).

Los hallazgos de los efectos deletéreos de la leptina en el contexto de la obesidad se han realizado en modelos celulares, animales, pero muchos también en estudios en humanos *in vivo*⁷⁸. Además, estos hallazgos explican la correlación independiente de la leptinemia con la incidencia de eventos cardiovasculares en general^{82, 83} y en concreto también de patología cerebrovascular isquémica y hemorrágica^{84, 85}.

En lo que respecta a la adiponectina, igualmente se han demostrado una serie de efectos biológicos *in vitro* y *in vivo* que pueden participar activamente en el efecto deletéreo de la obesidad, en este caso, por déficit de la misma. Entre otros efectos, niveles plasmáticos bajos de esta sustancia se han asociado con una alteración del metabolismo del colesterol, pérdida del efecto protector frente a la acción aterogénica del TNF- α en el vaso, activación de la angiogénesis e hipertrofia muscular de las arterias, aumento del estrés oxidativo y aumento del acúmulo de lípidos en la placa de ateroma^{62, 81}.

En el obeso existiría un exceso de activación del sistema inflamatorio como se demuestra cuando se miden la elevación de los marcadores circulantes de la inflamación (PCR, IL-6 y TNF- α). Como es sabido, un estado proinflamatorio mantenido asociado a una situación de activación/disfunción endotelial resulta clave para el inicio y mantenimiento de los procesos de ateromatosis⁸⁶. Se ha observado que también existe una relación lineal entre los niveles de los marcadores de inflamación ya mencionados (fundamentalmente IL-6 y TNF- α) y el grado de rigidez arterial, un parámetro considerado como indicador de daño vascular⁸⁷.

Es de destacar en este punto que la mayoría de los estudios sobre la participación de las moléculas indicadas en población obesa tienen dos limitaciones. Por un lado, muchos artículos se refieren a correlaciones entre los niveles sanguíneos de estas sustancias y la incidencia de un evento vascular, pero sin embargo no existen estudios de intervención. Esto aporta resultados de asociación y no de causalidad, al no poder indicar la dirección causal ni si se debe a otros factores asociados no medidos. En esta línea de pensamiento, también hay que remarcar que la mayoría de las poblaciones de obesos estudiadas incluyen una proporción importante de pacientes diabéticos y con otros factores de riesgo vascular, por lo que están parcialmente limitados a la hora de conocer si los efectos moleculares descritos provienen realmente de la obesidad o bien son un epifenómeno de los factores de riesgo que le acompañan.

Las figuras 9 y 10 resumen el desbalance de las moléculas comentadas en los obesos comparado con la población sana. Como se muestra en los gráficos, las moléculas asociadas al tejido adiposo tienen un efecto equilibrado sobre el sistema vascular en la población sana. En concentraciones patológicas existe un desajuste que acarrea los cambios que finalmente inducirían el inicio y mantenimiento de la ateromatosis.

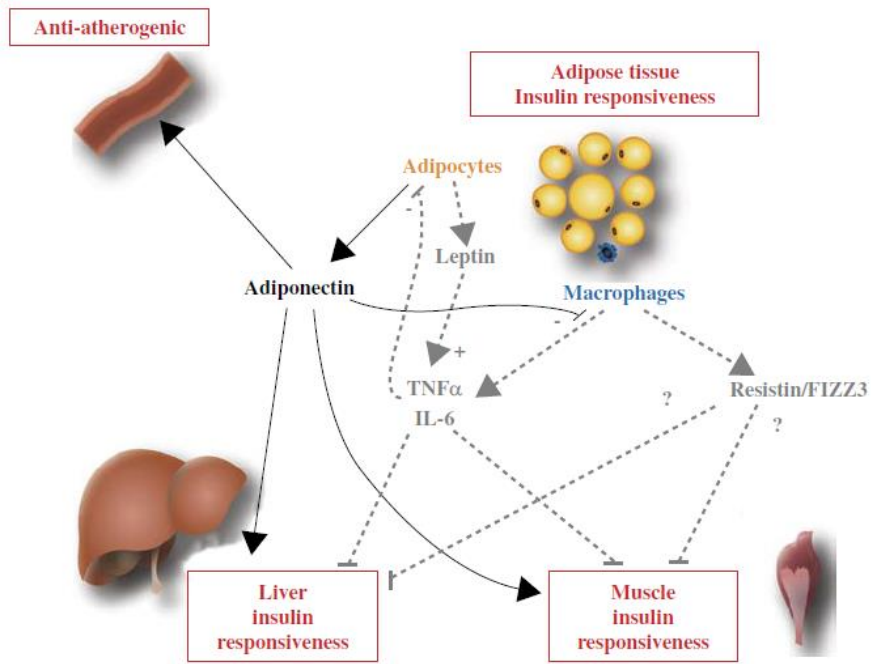


Figura 9: formación y balance de las adipoquinas en condiciones fisiológicas. (De Bastard JP, et al. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4-12)

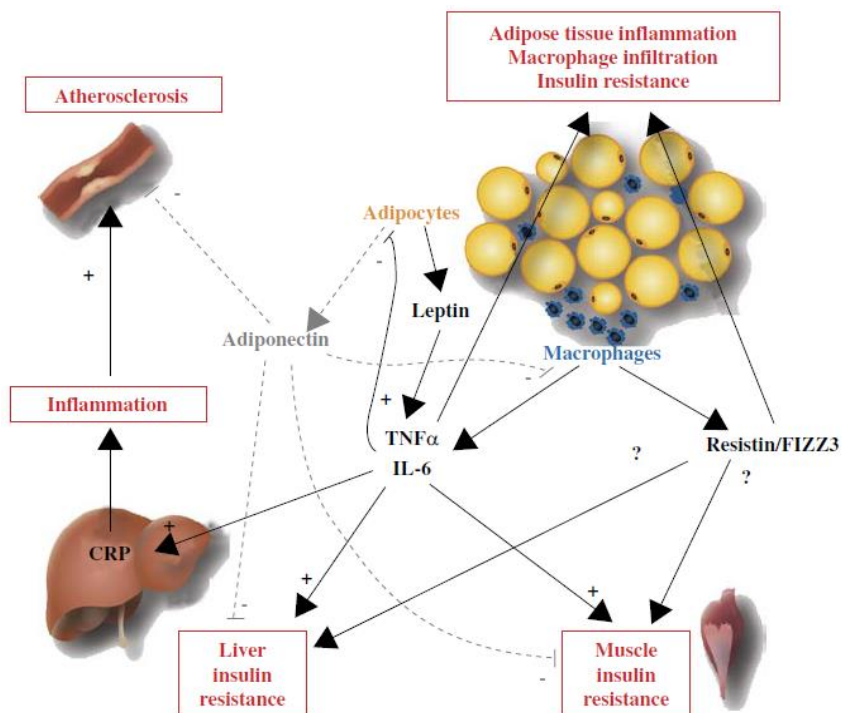


Figura 10: disbalance de las adipoquinas en el contexto del aumento de tejido adiposo corporal. (De Bastard JP, et al. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4-12)

C. TEORÍA HEMODINÁMICA:

Sostiene que el daño cardiovascular procede de las alteraciones hemodinámicas producidas por las anomalías en el gasto cardíaco, la hipertensión arterial y la alteración de la distensibilidad vascular que existe en el paciente obeso, fundamentalmente como resultado de una desregulación de su actividad simpática^{88, 89}. Sin embargo, sigue sin desentrañarse el mecanismo por el cual existiría esta anomalía en la obesidad, pudiendo ser por resistencia a la insulina (ver siguiente apartado) o por la mencionada previamente mediación de la leptina, que tiene un papel importante en su génesis⁹⁰. Se ha postulado también que el síndrome de apnea obstructiva del sueño que acompaña con frecuencia a la obesidad ayudaría a facilitar las alteraciones neuro-vegetativas⁹¹.

D. TEORÍA DE LA HIPERINSULINEMIA/RESISTENCIA A LA INSULINA:

Es muy clara la asociación de la obesidad con la diabetes y, *por ende*, con la resistencia insulínica. Los mecanismos por los que la obesidad induce resistencia a la insulina son potencialmente variados, pero los más estudiados en modelos animales postulan que esta resistencia se alcanza por intermediación de la acción de adipocinas, ácidos grasos libres y especies reactivas de oxígeno sobre las vías intracelulares efectoras de la respuesta a la insulina⁶². Los efectos de la hiperinsulinemia sobre el sistema vascular tampoco han sido completamente desentrañados, pero parece que podrían condicionar aumento de la reabsorción de sodio^{92, 93}, estimulación simpática^{88, 94}, y promoción del crecimiento de la musculatura lisa vascular^{95, 96}, todo lo cual condicionaría rigidez y engrosamiento de la pared arterial. Además, la resistencia a la acción de la insulina que aparece también en casi todos los obesos podría limitar la capacidad endotelial de responder a los estímulos vasodilatadores⁹⁷.

Tanto la teoría inflamatoria como la que se basa en la resistencia a la insulina convergen en la potencial acción deletérea molecular sobre la función y estructura del vaso. Aunque en el pasado se han asociado estas anomalías vasculares a la producción de ateromatosis, merece la pena desatacar también otros dos procesos resultantes de la agresión vascular: la disfunción endotelial y el remodelado de la pared arterial. Estos 2

procesos deben ser necesariamente tenidos en cuenta porque aun cuando pudieran tratarse de pasos intermedios hacia el desarrollo de aterosclerosis, en muchos pacientes sólo será posible detectar este tipo de daño vascular.

PAPEL DEL DAÑO ENDOTELIAL

El endotelio juega un papel decisivo en la homeostasis vascular, la regulación del tono arteriolar, la proliferación de células musculares lisas, la migración leucocitaria intramural y el balance trombosis-trombólisis. La disfunción endotelial (DE) es un elemento clave en el desarrollo de ateromatosis y se ha demostrado que existe aún antes de que se desarrollen placas de ateroma detectables. Un daño al endotelio o una señalización inapropiada hace que, inicialmente por disfunción antes que por denudación, se inviertan sus capacidades de vasodilatación, antiagregación, permeabilidad y aumente la capacidad de unión a las células inflamatorias para su posterior paso a las capas más profundas del vaso⁶⁷. Además la DE juega un papel fundamental en el deterioro de la microcirculación aún en ausencia de ateromatosis. Existen varios estudios experimentales que asocian obesidad y diferentes moléculas relacionadas con ella (ácidos grasos, triglicéridos) con la presencia de una menor vasodilatación dependiente de endotelio^{56, 98-101}.

Aunque no existe ningún método estandarizado de medición de la función endotelial *in vivo*, una aproximación habitual es a través de la vasodilatación braquial mediada por flujo (VBMF)^{102, 103}. Así, está demostrado que la VBMF está alterada en la obesidad y que dicha alteración es reversible con la disminución de peso¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Otro medio frecuente de estimar la función endotelial ha consistido en la determinación plasmática de marcadores de activación del endotelio, como la molécula de adhesión vascular (VCAM) o la endotelina-1 (ET-1)¹⁰⁷. Los niveles séricos de sustancias ligadas a la inflamación, como la proteína C-reactiva (PCR), IL-6 o TNF- α también se consideran un buen indicador de daño endotelial¹⁰⁸⁻¹¹¹.

La mayoría de los estudios de repercusión clínica de los factores clásicos de riesgo vascular, incluida la obesidad, han puesto atención en la ateromatosis como resultado final del daño a las arterias. Así, todos los mecanismos de daño vascular previamente descritos hasta este momento, incluido el de la disfunción endotelial, se plantean como estados iniciales que finalmente abocan en la generación de placas de ateroma, que es lo que finalmente provoca la complicación vascular sobre el lecho afectado o el más distal a él. Sin embargo, cada vez más autores ponen su atención sobre el así llamado proceso de remodelado arterial o remodelado vascular. Se define el remodelado vascular como todas aquellas modificaciones de las propiedades estructurales de las arterias que son respuesta a los cambios hemodinámicos o metabólicos locales, y que tienen como objetivo mantener el estrés circunferencial de la pared dentro de unos límites¹¹². A nivel celular, estos cambios descritos hacen referencia a migración, crecimiento y proliferación de las células de la pared vascular. A nivel tisular, se expresan como engrosamiento de las capas íntima y muscular. Los cambios celulares y tisulares, si bien parecen adaptativos para contrarrestar el estrés de cizallamiento sobre el endotelio o la tensión de la pared, no siempre consiguen su objetivo. La modificación de la estructura del vaso deviene en cambios en el grosor de la pared, y sería ideal que mantuviera el diámetro. Sin embargo, muchas veces se aprecia que el remodelado se acompaña de disminución o dilatación de la luz del vaso. En estos casos, se interpreta como un remodelado ineficiente. Además, se ha podido comprobar que en muchas ocasiones, incluso habiéndose mantenido intacto el diámetro luminal de la arteria, los indicadores de estrés de la pared permanecen alterados. Todo ello se interpreta como que si bien el remodelado puede ser una respuesta eficiente de protección de los vasos ante noxas diversas, en muchas ocasiones resulta superado. Sin embargo, sea cual fuere el resultado de ese remodelado, su misma presencia se considera una prueba clara de la existencia de agresión vascular.

El remodelado arterial puede ser evaluado *in vivo* en humanos. La principal técnica diagnóstica para medirlo es la ecografía, y la arteria más utilizada, la carótida común. En dicha arteria y desde hace muchos años se ha relacionado el grosor del complejo íntima media (GIM) con la presencia de los factores de riesgo vascular clásicos.

Aunque el engrosamiento del complejo íntima media en carótida común ha sido considerado en el pasado un buen indicador de ateromatosis precoz, hay progresivamente más evidencias de que este engrosamiento no tiene por qué continuar en la formación de placas de ateroma¹¹³⁻¹¹⁵. Algunos trabajos han demostrado que no siempre se asocia claramente a los parámetros clásicos de ateromatosis ni a las complicaciones sistémicas de la ateromatosis, como la cardiopatía isquémica o la claudicación intermitente^{113, 116}; y estos trabajos han postulado que quizá la medición del GIM en carótida común refleje más el proceso de remodelado arterial que el de ateromatosis. Mediante ecografía también puede medirse el diámetro interadventicial (DmlA) de una arteria. Dicho parámetro permite evaluar los cambios que acontecen en el vaso no solo hacia su luz, sino también en forma de crecimiento de la arteria excéntricamente. Se ha podido comprobar que el aumento del DmlA de la arteria carótida común se asocia a diferentes eventos cardiovasculares en estudios observacionales transversales, pero además trabajos longitudinales han permitido comprobar que esta modificación en la arteria carótida común precede incluso al engrosamiento de su complejo íntima media^{112, 117}.

2.4. FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO VASCULAR CEREBRAL EN LA OBESIDAD

Como se ha mostrado hasta el momento, la inmensa mayoría de los estudios que analizan el efecto de la obesidad sobre la patología cardiovascular se han realizado en el ámbito del sistema vascular sistémico. Esto es importante remarcarlo, debido a que el sistema vascular cerebral presenta una serie de peculiaridades fisiológicas específicas que hacen que su aproximación patológica deba hacerse de manera diferenciada, sin que los estudios sistémicos puedan ser completamente extrapolables a los vasos cerebrales. En cuanto a aquellas causas de ictus en la obesidad que no dependen estrictamente del vaso, sino de la presencia de alteraciones hematológicas o cardíacas en los obesos, quedan fuera del objeto de este trabajo y además posiblemente estén también condicionadas por la situación peculiar de la propia vasculatura cerebral.

Existe escasa experimentación específica sobre la fisopatología de la enfermedad cerebrovascular en la obesidad. La mayoría de los trabajos se han realizado en modelos animales, más concretamente en ratas, donde se ha podido comprobar que la obesidad condiciona cambios a nivel de las arterias, tanto funcionales (mayor constricción miogénica, menor dilatación frente a ON y enlentecimiento sanguíneo capilar)¹¹⁸⁻¹²⁰ como estructurales (remodelado con engrosamiento de la pared, menor diámetro luminal, disminución de metalopreasas con actividad colagenasa y aumento del depósito de colágeno)¹²¹. Los estudios realizados en humanos se han centrado en su mayoría en analizar la relación de la obesidad con el aumento del grosor íntima media (GIM). Estos estudios, si bien heterogéneos en su metodología y muestra analizada, globalmente parecen encontrar una correlación positiva entre el aumento del GIM y el grado de obesidad, medida esta como IMC o como perímetro abdominal¹²²⁻¹³¹.

Aunque hay múltiples estudios considerando la GIM como marcador subrogado para evaluar el daño vascular general, muchos autores lo utilizan también para estimar la lesión vascular carotídea. Sin embargo, apenas hay trabajos que analicen específicamente la aterosclerosis carotídea, considerando como tal la aparición de placas de ateroma. Dichos estudios no muestran resultados claros, en a medida que presentan metodologías diferentes, no muestran análisis multivariante o bien con el mismo se pierde el efecto de la obesidad^{124, 131}.

En lo que respecta específicamente a la hemodinámica cerebral, existen tres trabajos que analizan la relación del peso con este parámetro¹³²⁻¹³⁴. El primero se trata de un estudio complejo que divide la población en sanos, diabéticos, hipertensos y con antecedente de ictus; en estos grupos analiza la velocidad de la ACM (ACM), el índice de resistencia y el índice de pulsatilidad (IP). Este estudio encuentra que en los 4 grupos el IMC se correlaciona negativamente con la velocidad media de la ACM (-0,15). Sin embargo, tiene como limitaciones la heterogeneidad de la población estudiada y los análisis de correlación, que son exclusivamente bivariantes, no realizándose un análisis multivariante para descartar variables confusoras. El segundo trabajo¹³³ analiza la correlación entre la velocidad media de la ACM medida por Doppler transcraneal y el IMC en una población obesa que además presenta insuficiencia cardíaca congestiva. En esta población tan específica, también encuentran una correlación inversa significativa entre estos dos parámetros. Por último,

existe un tercer estudio¹³⁴ en el que los autores comprueban mediante SPECT una menor perfusión cerebral medida en obesos, específicamente en áreas frontales cognitivas que explican una menor atención y capacidad ejecutiva en estos pacientes.

Finalmente, se han publicado algunos (pocos) trabajos realizados en humanos relacionando la concentración de adipoquinas con un mayor riesgo de ictus (elevación de leptina y disminución de adiponectina¹³⁵⁻¹³⁹, aunque en general, sin profundizar en el mecanismo fisiopatológico de tal relación.

En resumen, se dispone de resultados que asocian claramente al exceso de peso con un mayor riesgo de sufrir patología cerebrovascular, pero existen pocos datos, la mayoría indirectos, de los mecanismos por los que esto sucede. Una buena estrategia para profundizar mejor en esta posible relación sería no solo estudiar la circulación extracraneal sino también y de modo preferente la intracraneal. En este sentido interesa describir a continuación la ultrasonografía cerebral, ya que se trata de una técnica sencilla y validada para el mejor estudio de la anatomía y fisiología de la vasculatura cerebral.

2.5. MÉTODOS DE ESTUDIO DE PATOLOGÍA VASCULAR

2.5.1. INTRODUCCIÓN AL EFECTO DOPPLER

El sistema vascular cerebral permite su abordaje mediante diferentes técnicas diagnósticas, tanto desde el punto de vista morfológico como funcional. Al respecto, la ultrasonografía es un método fácil, accesible, rápido y fiable para el conocimiento del sistema vascular cerebral.

La principal ventaja que destaca de la ultrasonografía para su uso como herramienta de investigación es su capacidad de describir con fiabilidad la hemodinámica cerebral de una forma inocua y con la posibilidad de mostrar parámetros tanto morfológicos como funcionales cuantificables in vivo.

La ecografía en modo B y el modo Doppler color nos permite visualizar la pared de las arterias cervicales y determinar datos de remodelado arterial como el GIM y el DmIA (ver más adelante) o como la ateromatosis, manifestada como placas de ateroma.

El estudio Doppler cerebral, mediante la detección de la velocidad de flujo sanguíneo nos da información sobre la situación basal y funcional de los vasos del polígono de Willis, donde son insonados, así como de forma indirecta del árbol arterial distal, incluidos vasos de muy pequeño calibre como las arteriolas.

A. PARÁMETROS BASALES

Los principales parámetros que podemos registrar en un estudio Doppler basal son:

- Velocidad de flujo: resultan de interés la velocidad sistólica máxima (V_s), la telediastólica (V_d) y la velocidad media (V_m). Esta última, que es una medida ponderada de la velocidad promedio a lo largo de todo el ciclo cardiaco ($\frac{V_s+2V_d}{3}$) es la más informativa sobre la situación hemodinámica basal de una arteria.

- Índice de pulsatilidad de Gosling (IP): el IP, que se calcula mediante la fórmula $\frac{V_s-V_d}{V_m}$ es un parámetro adimensional empleado para estimar la resistencia periférica al vaso estudiado. El árbol arterial cerebral es un sistema de baja resistencia basal, pues necesita flujo efectivo durante todo el ciclo cardiaco, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los tejidos periféricos, donde no existe flujo durante la diástole. La resistencia vascular se establece a nivel de las arteriolas. El IP, en ausencia de alteraciones de la presión intracraneal, el otro factor fundamental que limita la entrada de sangre, nos indica la situación de estas arteriolas. El paradigma de la afectación global de las arteriolas, la microangiopatía, asociada a la aparición de infartos lacunares y hemorragias intraparenquimatosas hipertensivas, se expresa en el estudio Doppler como una elevación anómala de la IP en todos los vasos. Los valores de normalidad de la IP están estandarizados para la población de nuestro medio, ajustado por edad y sexo¹⁴⁰.

Hemos comentado que se necesitan estudios específicos de la hemodinámica cerebral debido a que es un sistema con características independientes, no extrapolables al de las arterias sistémicas, mejor analizadas en la obesidad. Uno de los aspectos de las características diferenciadoras del sistema vascular cerebral respecto del sistémico es su capacidad de adaptación en cada momento a las situaciones metabólicas y hemodinámicas en las que se encuentra, capacidad que se denomina Reactividad Vasomotora Cerebral. El sistema vascular cerebral posee mecanismos propios de control del aporte de sangre que pretenden conseguir que la perfusión cerebral sea continua y no se vea afectada por variaciones de la presión arterial sistémica. Este mecanismo de ajuste del flujo sanguíneo cerebral (FSC) se denomina autorregulación y, en esencia, logra su función aumentando el volumen de sangre mediante vasodilatación del lecho arteriolar cerebral si la presión sistémica baja, o mediante el mecanismo contrario -constricción arteriolar- si la presión sistémica se eleva en exceso. Al igual que la presión arterial, pueden existir estímulos locales como hipoxia, hipercapnia, acidosis o sustancias liberadas a nivel local que induzcan vasodilatación, o vasoconstricción que preservan la homeostasis apropiada para el metabolismo cerebral. Se denomina Reactividad Vasomotora Cerebral (RVC) al fenómeno de respuesta vasomotora ante cualquiera de estos estímulos. Muy unido a este término está el de Reserva Hemodinámica Cerebral (RHC), que hace referencia de una forma cuantitativa al ajuste que el paciente es capaz de llegar a realizar si se precisa. En pacientes con arterias endurecidas por cambios ateroscleróticos o proliferación del tejido muscular, o bien por disfunción endotelial, la reactividad arteriolar estará disminuida.

Existen diversos medios de medir la RHC. Todos ellos precisan un estímulo y una técnica para detectar la variación del FSC provocado por este estímulo. El Doppler transcraneal (DTC) es una de estas técnicas¹⁴¹. Los estímulos vasodilatadores de las arteriolas aumentan el flujo regional (Q) y disminuyen el gradiente de presión entre arterias y arteriolas, lo que, asumiendo que el calibre de la arteria insonada no se modifica¹⁴², determina un incremento de flujo en la misma, de acuerdo a la fórmula $Q = V \times \pi r^2$. Por el contrario, estímulos vasoconstrictores tales como la hipocapnia inducida por hiperventilación producen una vasoconstricción arteriolar con incremento de las

resistencias distales y por tanto una disminución del flujo de la arteria principal. Estos cambios permiten una adecuada valoración mediante DTC de la RHC. Los resultados obtenidos en diferentes trabajos experimentales y clínicos han mostrado una buena correlación con los estudios de flujo sanguíneo cerebral medido mediante xenón o PET. Entre las ventajas del DTC figuran la de ser un método prácticamente inocuo, rápido, económico, fácilmente reproducible y no radioactivo.

Cuando se determina la RHC mediante DTC los estímulos provocadores más utilizados son: la administración intravenosa de acetazolamida¹⁴³, la inhalación de una mezcla de gas rica en CO₂ (carbógeno)^{4, 144-146} y la apnea voluntaria^{147, 148}. Cualquiera de estos estímulos provoca dilatación del lecho arteriolar cerebral mediante la estimulación de quimiorreceptores vasculares sensibles al aumento de la acidosis extracelular. La RHC medida mediante administración de carbógeno es un método sencillo, rápido y validado para determinar la RHC mediante DTC y es la técnica elegida para realizar las determinaciones de este trabajo. Muy resumidamente, la técnica consiste en monitorizar la velocidad media de una arteria intracraneal del polígono de Willis. Una vez estabilizada la velocidad basal se le hace respirar al sujeto el carbógeno, que aumenta unos mmHg la presión parcial de CO₂, creando dilatación arteriolar, menor resistencia general por tanto, lo que –asumiendo un calibre invariable de la arteria insonada–, aumentará el flujo de una forma proporcional al aumento de velocidad de flujo. Así, la simple fórmula $RHC = \frac{VMCO_2 - VM_{basal}}{VM_{basal}} \times 100$ nos indica el porcentaje de aumento de flujo por esa arteria. Existen valores de normalidad establecidos para nuestra población, ajustados a edad y sexo¹⁴⁹. En la mayoría de los estudios se ha empleado la ACM¹⁵⁰ por ser la arteria con mayor flujo y una de las más accesibles del polígono de Willis, pero está demostrado que esta técnica es igual de válida en otras arterias¹⁵¹.

La reactividad intracraneal puede resultar alterada por lesiones en las grandes arterias aferentes extracraneales o intracraneales, ya que esto produciría una vasodilatación arteriolar cerebral previa y condicionaría disminución de su reactividad^{141, 152}. Por este motivo, antes de realizar cualquier test de medición de la RHC es preciso conocer la situación de las grandes arterias cérvico-craneales, y descartar los sujetos con anomalías significativas.

2.5.2. TÉCNICAS PARA MEDIR LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA

Como ya se ha resaltado, el sistema vascular cerebral tiene características diferenciadoras en su estructura anatómica, histológica y funcional, por lo que presenta también una fisiología y comportamiento fisiopatológico muy diferenciado. Sin embargo, esto no lo exime de la influencia de las alteraciones vasculares sistémicas, como por ejemplo, la aterosclerosis. Por este motivo, también en el estudio de las repercusiones vasculares cerebrales de cualquier patología es fundamental estudiar la situación a nivel sistémico.

A. GROSOR ÍNTIMA-MEDIA Y DIÁMETRO INTERADVENTICIAL

Los mecanismos de daño arterial de los factores de riesgo vascular siempre se inician mediante una alteración y remodelado de las capas internas de las arterias. Uno de los cambios más precoces, fácilmente detectable mediante ecografía, es el engrosamiento del complejo íntima media. La ecografía muestra la íntima y la media como tres capas superpuestas, hiper-hipo-hiperecoicas, muy bien diferenciadas de la adventicia. Su medición es muy sencilla y por ello ha sido utilizada en múltiples estudios de investigación en los que se buscaba conocer el impacto global en las arterias de diferentes factores de riesgo vascular^{153, 154}, de una forma precoz al desarrollo de otras anomalías más establecidas como las placas de ateroma¹⁵⁵. El GIM ha demostrado su utilidad al revelarse en meta-análisis como un potente predictor de eventos cardiovasculares en el futuro^{116, 156}. Pero también sirve como marcador subrogado en ensayos clínicos de fármacos con potencial repercusión cardiovascular¹⁵⁷. Desde hace varios años existen unas guías de consenso que definen los protocolos a utilizar en el estudio, medición y manejo de los valores de GIM¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ que se han ido actualizando^{158, 161}.

El aumento del DmIA es, como ya se ha explicado previamente, otro marcador precoz de remodelado arterial. Es asimismo un parámetro fácilmente cuantificable mediante ecografía en la arteria carótida común y, como se ha visto en recientes estudios, se trata de un buen predictor de eventos cardiovasculares, incluso más precoz que el GIM¹¹⁷.

B. DILATACIÓN BRAQUIAL DEPENDIENTE DE FLUJO (VBDF)

En la evaluación de la función endotelial hasta hace pocos años solo disponíamos de datos provenientes de estudios en animales y muy pocos en humanos. Estos últimos, se realizaban mediante técnicas invasivas en cuanto a la monitorización de la arteria como por la necesidad de administración de fármacos vasoactivos en los sujetos.

Recientemente se ha desarrollado una técnica que, mediante monitorización ecográfica y con la única intervención de utilizar la compresión arterial de un manguito convencional de esfigmomanómetro, permite observar y cuantificar la función vasodilatadora endotelial mediada por la liberación local de óxido nítrico.

Diferentes estudios han podido demostrar que el llamado estrés de roce sobre el endotelio ocasionado por una hiperemia, fácilmente reproducible con la compresión arterial externa sostenida y posterior liberación súbita, ocasiona una activación del endotelio, con liberación de óxido nítrico y dilatación mantenida en los siguientes 2 minutos. La técnica es sencilla y reproducible. Muy resumidamente, se localiza la arteria braquial mediante ecografía y se mide su diámetro en situación basal. La hiperemia se consigue con la compresión con un manguito de esfigmomanómetro por encima de la tensión sistólica durante 5 minutos y su liberación súbita. Se vuelve a medir el diámetro de la arteria en el pico máximo de su dilatación, estandarizado a 60 segundos. El parámetro que se busca corresponde al porcentaje de dilatación, que se calcula mediante la fórmula

$$VBDF = \frac{D_{final} - D_{basal}}{D_{basal}} \times 100.$$

En concordancia con el proceso fisiopatológico que se pretende evaluar, está demostrada la alteración de la VBDF por los factores de riesgo vascular, está relacionada con la ateromatosis y es predictor de sus complicaciones, incluido el ictus¹⁶²⁻¹⁶⁵. Como ocurre con el aumento del GIM, también es una herramienta útil como marcador subrogado de la eficacia de fármacos de efecto cardiovascular¹⁶⁶.

La determinación mediante ecografía del VBDF es una técnica en la actualidad validada y estandarizada según guías de consenso. Estas guías se han ido modificando, con lo que la metodología recomendada ha cambiado recientemente^{167, 168}. Hay que remarcar que la técnica se maneja con unos valores de normalidad y patología muy estrechos, así como que existen muchos factores técnicos modificadores de este resultado. Esto exige un

cierto grado de aprendizaje y experiencia en el observador que obligadamente deberá haber superado una curva de aprendizaje amplia.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS PRINCIPAL

La obesidad se correlaciona con una peor hemodinámica cerebral, tanto en sus valores basales de VM y pulsatilidad de las arterias intracraneales como en la RHC. La correlación estado nutricional-hemodinámica cerebral será continua, de forma que en situación de sobrepeso también debe existir una peor hemodinámica cerebral, aunque en menor intensidad que en la población obesa.

Esta relación debería ser independiente a la presencia de otros factores de riesgo vascular.

HIPÓTESIS SECUNDARIA

La peor hemodinámica cerebral estaría mediada por la presencia de adipoquinas y adipocitoquinas en los pacientes con exceso de peso.

2.3. OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- **Conocer si la obesidad/grado nutricional se relaciona con la presencia de una peor hemodinámica cerebral, y si esta relación es continua o solo en valores antropométricos patológicos.**
- **Conocer, en el caso de existir relación, si ésta es independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular conocidos.**

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- **Conocer, en el caso de que haya una relación independiente, si existe algún mediador molecular derivado del tejido adiposo que justifique dicha relación.**
- **Conocer si la obesidad/grado nutricional se relaciona con marcadores de sobrecarga o remodelado arterial (GIM-DmIA), disfunción endotelial sistémica (VBDF) o ateromatosis carotídea; y si es independiente a la presencia de otros factores de riesgo vascular clásicos.**
- **Conocer si existe algún mediador molecular derivado del tejido adiposo que justifique la relación con los marcadores de remodelado carotídeo (GIM, DmIA), disfunción endotelial sistémica o ateromatosis carotídea.**

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

3.1.1. DISEÑO

Se realizó un estudio observacional de prevalencias y asociación cruzada. Para ello fue reclutada sucesivamente una población que cubriera todo el espectro del estado nutricional. A estos sujetos se les determinó mediante las técnicas que explicamos en este apartado la situación hemodinámica cerebral así como otros datos hemodinámicos sistémicos.

En el mismo momento se hizo una determinación analítica de múltiples sustancias con potencial papel en la homeostasis cardiovascular, lo cual incluye adipoquinas y otras moléculas inflamatorias derivadas del tejido adiposo.

Posteriormente se hizo un estudio de correlación lineal para buscar relaciones entre las variables dependientes seleccionadas de hemodinámica cerebral con las independientes de grado nutricional.

3.1.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

Población de sujetos reclutados sistemática y consecutivamente de una consulta de Nutrición del Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Los sujetos debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (ver siguiente apartado). Se aceptaron tanto pacientes atendidos por obesidad como su población de cercanía, para así obtener una muestra que incluyera todo el espectro de estado nutricional (IMC), excluyendo aquellos desnutridos (IMC <18). Se pretendía así obtener una muestra con una gran representación de población obesa, según los objetivos del estudio, aunque no fuera representativa de la población de nuestro medio.

3.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 18 años.
- IMC mayor o igual a 18
- Capacidad de comprensión y colaboración para el estudio
- Ventana acústica para el estudio de la ACM derecha.
- Firma del consentimiento informado

En la consulta de Nutrición donde se reclutaban los sujetos acude una gran proporción de pacientes con obesidad mórbida, lo cual no es representativo de la población obesa real. Además, este tipo de obesidad se acompaña de un gran porcentaje de factores de riesgo vascular, lo que podría ocasionar una limitación importante en los análisis multifactoriales por colinealidad. Por ello, en el trabajo solo se admitió hasta un 5% de obesos mórbidos en el total de la muestra.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron pacientes en los que no fuera posible realizar el estudio ultrasonográfico o bien presentaran alguna anomalía que pudiera modificar *per se* la hemodinámica cerebral:

- Diabetes mellitus
- Insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca
- Tirotoxicosis.
- Enfermedad vascular cerebral previa.
- Enfermedad hematológica activa.
- Detección de estenosis arteriales extra o intracraneales significativas ($\geq 50\%$).
- Trastornos hormonales que desencadenen la obesidad (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de ovarios poliquísticos).

3.1.4. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para la determinación del tamaño muestral se hizo una estimación por similitud con un estudio de casos y controles, considerando como casos los pacientes obesos y controles aquellos con IMC dentro de la normalidad. No obstante al ser un estudio de prevalencias y asociación cruzada, donde es preciso utilizar la regresión lineal como método estadístico fundamental, se utilizó también la consideración de incluir al menos 20 sujetos por variable independiente utilizada en la regresión.

A. EN LA DETERMINACIÓN DEL IP

En este caso utilizamos como valores de normalidad para la población sana los publicados por los propios autores¹⁴⁰ para la población española, que ofrecían un valor de IP en ACM $0,98 \pm 0,2$.

Considerando como diferencia mínima relevante entre los grupos 0,15, el tamaño de la muestra para una potencia estadística $1 - \beta = 90$ y una $\alpha = 0,05$, se estimó en 37 sujetos por cada grupo tanto en el caso de la ACM. Considerando la posibilidad de un 10% de pérdidas o abandonos, la población a estudiar se calculó definitivamente en **37** pacientes.

B. EN LA DETERMINACIÓN DE LA VM

Se utilizaron de nuevo los valores de normalidad para la población sana publicados por nuestro grupo¹⁴⁰ en población española. Este trabajo ofrecía un valor de VM en ACM de 54 ± 15 cm/s. Considerando como diferencia mínima relevante 10 cm/s en el caso de la ACM, el tamaño de la muestra para una potencia estadística $1 - \beta = 90$ y una $\alpha = 0,05$, se estimó en 47 sujetos por cada grupo en el caso de la ACM. Considerando la posibilidad de un 10% de pérdidas o abandonos, la población a estudiar se calculó definitivamente en **52** por cada grupo de estudio en el caso de la ACM.

C. TAMAÑO MUESTRAL PARA LA DETERMINACIÓN DE LA RESERVA HEMODINÁMICA CEREBRAL

Previamente se había realizado un cálculo de tamaño muestral tomando como base los resultados de nuestro propio grupo¹⁶⁹ sobre los valores de normalidad del Test de Apnea en el estudio de población sana; dado que los valores de RHC con esta técnica y la de inhalación de carbógeno son superponibles¹⁷⁰. Así mismo, consideramos una diferencia relevante una mejoría superior al 25% en el test de RHC, por parecer clínicamente significativo y según las recomendaciones de epidemiología en medicina basada en la evidencia¹⁷¹. Considerando esta diferencia relevante, la variación de un 25% en el test, el tamaño muestral para una potencia estadística ($1 - \beta = 90$) y un $\alpha = 0,05$ se estimó en 57 sujetos. Considerando un 10% de pérdidas o abandonos, el tamaño muestral mínimo se estableció en 63 pacientes.

Por tanto, considerando las tres variables principales del estudio, el mínimo tamaño muestral necesario era de 63 casos y 63 controles. Sin embargo, por la posibilidad de tener que utilizar en el análisis de regresión lineal al menos 8 variables, se decidió aumentar el tamaño muestral final a una cifra de 160 sujetos.

3.1.5. FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado mediante una Ayuda para Proyectos de Investigación de la Fundación para la Investigación de la junta de comunidades de Castilla-La Mancha (FISCAM).

3.1.6. COMITÉ ÉTICO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, así como por la Comisión de Investigación del Centro.

Consentimiento informado: Se diseñó un consentimiento informado específico para este trabajo, que fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de

Albacete. Era preciso obtener la firma de este consentimiento para la inclusión del paciente en el trabajo.

3.1.7. PERIODO DE ESTUDIO

La beca FISCAM se concedió en 2007. El periodo de reclutamiento fue simultáneo al de la extracción de muestras analíticas y la realización de los estudios hemodinámicos: a los pocos días de ser reclutado se le citaba al paciente para la extracción de muestras analíticas y el estudio hemodinámico. Esta fase comprendió entre de diciembre de 2007 y noviembre de 2009. Posteriormente, se realizó el estudio analítico, con todas las muestras reunidas. Una vez reunidos todos los resultados clínicos, analíticos y ultrasonográficos, se realizó el análisis estadístico.

3.1.8. PROTOCOLO DE TRABAJO

ETAPA I:

Durante los primeros meses se realizó la selección e inclusión consecutiva de los sujetos del estudio, según acudían a la consulta de Nutrición del Hospital General de Albacete. Esta consulta recibe enfermos enviados desde Atención Primaria y también desde otros servicios del Hospital. Todos los pacientes eran seleccionados por orden consecutivo de llegada a su consulta, siempre que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Los sujetos a los que se les ofrecía participar en el estudio eran tanto los propios pacientes de la consulta, obesos o con sobrepeso, como sus acompañantes. Esta estrategia tenía como objetivo reclutar una población en la que se abarcara todos los grados de IMC, es decir, normalidad (IMC 18 a 24,9), sobrepeso (IMC 25 a 29,9) y obesidad (≥ 30).

Tras la aceptación del paciente y firma del consentimiento informado para participar en el estudio se le concedía una cita en la consulta de Neurología donde se realizaba la extracción de sangre y los estudios ultrasonográficos, en horario de mañana. Todos los

estudios fueron realizados por el doctorando. Las determinaciones serológicas especiales de este proyecto se realizaron mediante ELISA en el Laboratorio del Hospital.

ETAPA II:

Finalmente, todos los parámetros sonográficos y los obtenidos con posterioridad en el laboratorio fueron añadidos a la base global y procesados mediante los test estadísticos detallados más adelante en esta sección.

3.2. MÉTODOS

Una vez que se seleccionaban los participantes, se les citaba en el Laboratorio de Neurosonología del Servicio de Neurología. Allí, en la misma visita, se recogían los datos basales, se realizaba la extracción de sangre para todas las determinaciones analíticas, y se hacían todos los estudios hemodinámicos, que ahora detallamos.

Tanto las determinaciones de laboratorio como las exploraciones hemodinámicas se hicieron por la mañana, en ayunas y tras confirmar que el paciente no hubiera ingerido excitantes como café y no hubieran fumado en las 12 horas previas. El laboratorio de Neurosonología se mantenía a la misma temperatura ambiente y antes de iniciar el estudio ultrasonográfico los participantes permanecían 5 minutos en reposo en decúbito supino.

3.2.1. DATOS BASALES

El día de la realización del estudio hemodinámico se recogían todos los datos basales del paciente. Esto incluía:

–Edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (antecedentes personales de HTA, diabetes, dislipemias, tabaquismo, consumo de alcohol, SAHOS) y otros antecedentes médicos relevantes según lo especificado en los criterios de inclusión y exclusión (cardiopatías, patología neurológica o endocrinopatías).

–Valores antropométricos: peso, altura, índice de masa corporal ($IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$) y perímetro abdominal (cm).

–Determinación de tensión arterial y frecuencia cardiaca.

3.2.2. ESTUDIO HEMODINÁMICO

Todos los estudios hemodinámicos, tanto cerebrales como sistémicos se hicieron mediante diferentes técnicas ultrasonográficas que ahora se detallan, y que ya habían sido

validadas previamente en la literatura. Todas las determinaciones fueron realizadas por el doctorando.

A. HEMODINÁMICA CEREBRAL BASAL

En el laboratorio se realizaba un estudio dúplex cervical, como test de discriminación de lesiones vasculares (estenosis $\geq 50\%$) -que suponían un criterio de exclusión- y Doppler transcraneal, para recoger los datos basales de la arteria estudiada (ACM).

Para el estudio de las arterias cervicales, empleamos un ecógrafo marca Esaote, modelo MyLab 70 (Génova, Italia), con una sonda lineal multifrecuencia (3 a 9MHz), mientras que para los estudios de las arterias intracraneales utilizamos un equipo de ultrasonografía Doppler marca Compumedics DWL modelo Box (Singen, Alemania), que incorpora una sonda de Doppler pulsado de 2MHz de sujeción manual (estudio basal) o bien incorporando la sonda a un casco de fijación para los análisis de monitorización continua (Figura 11).



Figura 11: A. Ecógrafo Esaote MyLab 70. B. Equipo Doppler DWL Box, capnógrafo y bala de CO2.

Las arterias cervicales (arterias vertebral y carótidas común, interna y externa) fueron analizadas morfológica y hemodinámicamente. Se buscó cualquier lesión local motivo de exclusión del estudio (i.e., estenosis mayor del 50%) y se registró la presencia de placas de ateroma con sus características morfológicas (longitud, contenido, superficie) y hemodinámicas (grado de estenosis).

En esta fase además se medía el GIM y el DmlA en la arteria carótida común (ver más adelante).

Posteriormente se exploraban de manera sistemática las 9 arterias intracraneales principales (arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores derechas e izquierdas, arterias vertebrales derecha e izquierda y la arteria basilar), buscando específicamente la existencia de estenosis intracraneales, con el criterio diagnóstico de aumento focal de VM superior al percentil 95 de los valores de normalidad de nuestro grupo¹⁴⁰ y existencia de turbulencias de flujo, ya que en el caso de hallarlas, los pacientes quedaban excluidos del estudio.

De cara al análisis hemodinámico basal, se emplearon los datos de la arteria cerebral media derecha (ACM), por ser técnicamente más sencilla de insonar en operadores diestros que la izquierda. Registramos los valores de la velocidad sistólica máxima (Vs), velocidad diastólica final (Vd) y velocidad media (VM), que el aparato proporciona automáticamente tras el análisis de al menos 5 latidos cardiacos, así como el IP que también es calculado automáticamente. En el caso de que existiera duda acerca del valor ofrecido automáticamente por la máquina (en caso de señal pobre o presencia de artefactos), se comprobaba manualmente el resultado (Figura 12).

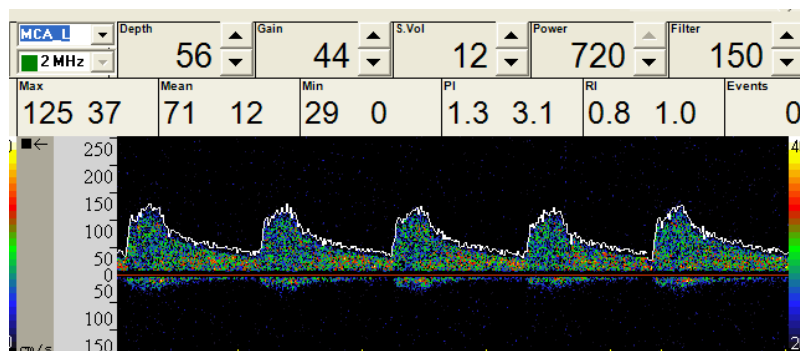


Figura 12: imagen de espectro del registro Doppler de una ACM. La envolvente muestra que la adquisición es adecuada, por lo que los valores mostrados de velocidad sistólica máxima, diastólica final, media e índice de pulsatilidad son los correctos.

La ACM se insonó situando la sonda sobre el hueso temporal dirigida en ángulo recto sobre la superficie y a una profundidad entre 40 y 60 mm, hasta encontrar un flujo dirigido hacia la sonda, que es el correspondiente a esa arteria. Sistemáticamente se grabó la señal a la profundidad de 50 mm. En algunos pacientes existe una hiperostosis de alguno o de los dos huesos temporales que impide la obtención de una señal ultrasonográfica aceptable y que pueden llegar a constituir el 8% de los pacientes según Segura y cols.¹⁴⁰. Estos pacientes quedaron excluidos del estudio. No se empleó contraste ultrasonográfico en ningún caso, ya que por un lado el eco-contraste ocasiona un artefacto que sobredimensiona la velocidad detectada y además su corta vida media impide la realización de los estudios de RHC de forma correcta.

B. RESERVA HEMODINÁMICA CEREBRAL

Calculamos la RHC mediante la técnica de inhalación de carbógeno¹⁵⁰; para ello empleamos el software específico del equipo Doppler transcraneal.

El paciente se colocaba en posición supino en una camilla confortable, en una habitación en penumbra y sin ruidos. Una vez insonada la arteria a la profundidad establecida, se registraba de forma continua y simultánea en una curva de tendencias la velocidad media (cm/seg) y presión parcial de CO₂ en sangre (mmHg) mediante un capnógrafo marca Smiths Medical, modelo Capnocheck Plus (Ashford, Reino Unido).

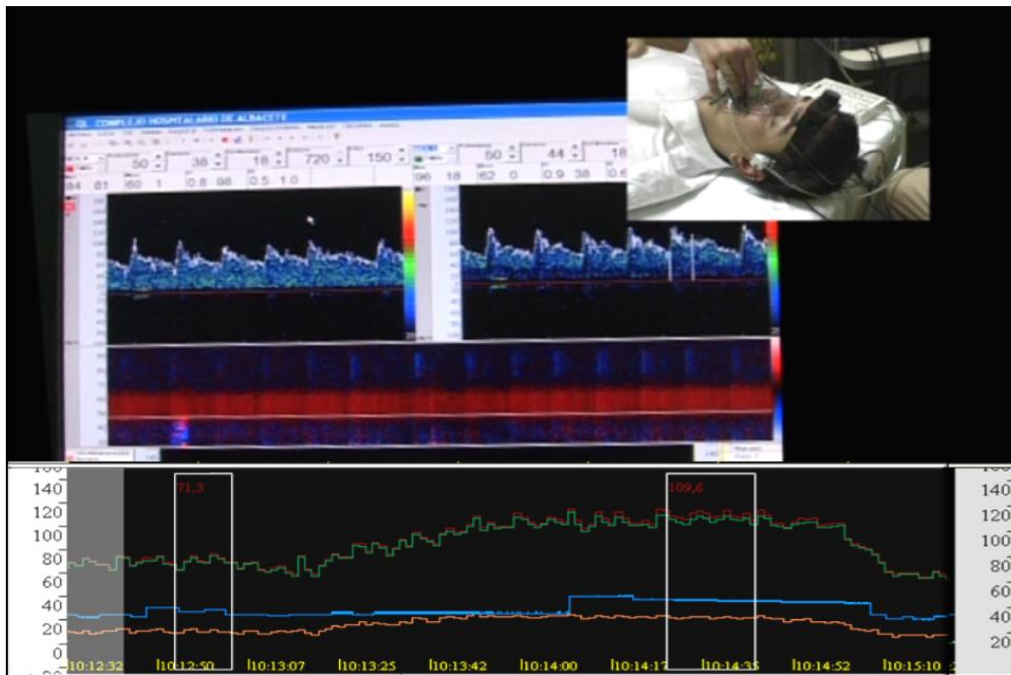


Figura 13: estudio de RHC mediante inhalación de carbógeno. La imagen muestra la curva de tendencias de la velocidad media de la cerebral media (verde) y de la presión parcial de CO₂ expirado (azul). La adquisición de la señal se hace mediante una sonda fijada a un casco, lo que permite una monitorización libre de oscilaciones por movimientos del paciente u observador. Con los valores de velocidad media basal y en hipercapnia (en rojo) se calcula la reserva hemodinámica cerebral.

Cuando la velocidad media basal se había estabilizado, se colocaba una mascarilla de alto flujo con carbógeno (O₂ 95%, CO₂ 5%), que inducía en pocos segundos una hipercapnia ligera (42-55mm Hg, inocua para el paciente). Una vez estabilizada la presión parcial de CO₂, y con ello la nueva velocidad media, se finalizaba la prueba.

De la curva de tendencias de velocidad y presión parcial de CO₂ se tomaba el valor en situación basal (basal o normocapnia) y aquel con la máxima presión parcial de CO₂ (hipercapnia). La RHC viene cuantificada como el ascenso de la velocidad respecto de la basal, la cual se puede medir mediante dos parámetros:

- Porcentaje de aceleración absoluta:

$$RHC = \frac{VM_{hipercapnia} - VM_{basal}}{VM_{basal}} \times 100$$

- Aceleración ponderada al ascenso de CO₂ (índice de vasorreactividad (IV)):

$$\text{Índice de vasorreactividad} = \frac{VRC}{PPCO2_{hipercapnia} - PPCO2_{basal}}$$

En este trabajo se empleó exclusivamente la RHC debido dos razones. Por un lado, la magnitud de esta variable presenta un intervalo de valores mucho más amplio que el índice de vasorreactividad, lo cual le confiere mayor utilidad estadística para demostrar diferencias significativas; por otro, todos los sujetos se mantenían en intervalos de CO₂ similares, y por ello no había diferencias que precisaran ajustarse por los niveles de CO₂.

C. GROSOR ÍNTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN

Mediante el ecógrafo y la sonda cervical descrita se localizaba la arteria carótida común en sección longitudinal; posteriormente se determinaba el GIM máximo a más de 1 cm de la bifurcación carotídea, según el consenso de Manheim^{158, 161, 172}, mediante un software de medición automática con el que está dotado el equipo ecográfico Esaote.

Brevemente, la técnica consiste en insonar la arteria carótida común mediante modo B en su plano longitudinal. Se precisa que la arteria se detecte horizontal y se logre explorar la porción de arteria más extensa posible. Una vez que se dispone de un corte por su diámetro mayor en el que se visualicen las paredes superficial y profunda, y que se reconozca correctamente el complejo íntima media de la pared más profunda, se congela la imagen al final de la diástole. Mediante el software específico se selecciona un segmento separado del bulbo carotídeo, de al menos 10 mm de longitud. Debe ser una zona donde no exista placa ateromatosa, o bien cualquier engrosamiento de más de 1,5 mm de grosor, ya que el Consenso de Manheinn también considera placa ateromatosa a dichos engrosamientos. Como variable del estudio, es recogida también la presencia o no de placas de ateroma en cualquier topografía de los ejes carotídeos.

El software calcula automáticamente el grosor máximo y medio en el segmento seleccionado. Los criterios de consenso dejan a criterio del investigador el uso del valor máximo, medio y qué lado arterial utilizar. Ya que todos estos valores son válidos, y para

simplificar el estudio, en este trabajo elegimos la GIM media de la carótida común. En cuanto a la lateralidad, decidimos utilizar los valores recogidos en el lado izquierdo, ya que se ha descrito que es en esta posición donde tienden a ser más elevados¹⁷³, y de esta manera se recogía el valor más patológico del sujeto.

D. DIÁMETRO INTERADVENTICIAL

Mediante el ecógrafo y la sonda cervical descrita, empleamos la misma localización de la arteria carótida común en sección longitudinal. Se congela la imagen al final de la diástole y se hacen varias mediciones del diámetro. La referencia para la medida corresponde en la pared anterior y posterior al límite entre el complejo íntima media y la adventicia. Se realizaban 5 determinaciones y se recogía el promedio de las mismas^{117, 174, 175}.

E. VASODILATACIÓN DE ARTERIA BRAQUIAL DEPENDIENTE DE FLUJO

La vasodilatación de la arteria braquial dependiente de flujo (VBDF) se realizó según el consenso de 2002¹⁶⁷.

Realizamos el estudio inmediatamente después al de RHC, con las mismas condiciones de ambiente descritas previamente. Con el paciente en decúbito supino, se coloca el manguito de tensión arterial en el tercio proximal del brazo. Empleamos el ecógrafo descrito con una sonda lineal de alta frecuencia (9-12 MHz). Con dicha sonda localizábamos la arteria braquial a nivel del tercio distal del brazo (fosa antecubital, medial al bíceps), en proyección longitudinal. Se evitaban proyecciones paramediales respecto del eje de la arteria, buscando registrar siempre el máximo diámetro de la misma. Se tomaban medidas del diámetro íntima-íntima en 5 puntos diferentes de la arteria braquial en una misma imagen congelada al final de la diástole (a lo largo del ciclo cardiaco, el momento con el mínimo diámetro) y se utilizaba como valor referencia (valor basal) la media de estas 5 mediciones.

Sin perder esta imagen, se elevaba la presión del manguito por encima de la sistólica. En todo momento se mantenía el modo color y Doppler espectral para confirmar ausencia de flujo. A los 5 minutos se liberaba el manguito súbitamente y se medía, también al final de la diástole, en una imagen congelada tomada de forma sistematizada a los 60 segundos tras la liberación del manguito. Como diámetro, de nuevo, se utilizaba la promediación de 5 mediciones.

La VBDF se expresa como el porcentaje de dilatación de la arteria a los 60 segundos de realizar el test respecto de su situación basal:

$$VBDF = \frac{Diámetro_{60} - Diámetro_{basal}}{Diámetro_{basal}} \times 100$$

Esta determinación fue realizada en todos los sujetos por un único explorador, el doctorando, para de esta manera seguir la recomendación de las Guías y evitar la variabilidad interobservador.

3.2.3. ESTUDIOS ANALÍTICOS

En esta misma visita recogimos muestras de sangre para diferentes de terminaciones analíticas:

- Analítica general basal, incluyendo colesterol total, LDL y HDL. Además, se determinó hemoglobina, T4 libre y TSH, como posibles confusores de la situación hemodinámica cerebral por estado hiperdinámico (anemia, hipertiroidismo).

- Moléculas relacionadas con el tejido adiposo:

- mediante técnica de ELISA se cuantificó la concentración plasmática de las siguientes moléculas:

- Leptina
- Adiponectina
- TNF- α
- IL-6
- Porción soluble de la VCAM (sVCAM)
- PCR

○ Mediante quimioluminiscencia se determinaron los niveles plasmáticos de insulina.

Con la determinación de la insulinemia y la glucemia se calculó *a posteriori* el índice de HOMA como marcador de resistencia insulínica (ver más adelante).

3.2.4. VARIABLES ESPECÍFICAS DEL PROYECTO.

A. DEPENDIENTES:

- Hemodinámica basal:

- Velocidad media (cm/seg) en ACM (VM ACM)
- Índice de pulsatilidad en ACM (IP ACM)

- Reserva vasomotora cerebral:

-Reserva hemodinámica cerebral: % de aceleración con la inhalación de carbógeno en ACM (RHC ACM)

- Situación hemodinámica sistémica y presencia de ateromatosis:

- Grosor íntima media (mm) (GIM)
- Diámetro interadventicial (mm) (DmIA)
- Vasodilatación de la arteria braquial mediada por flujo (%) (VBMF)
- Existencia o no de placas de ateroma en ejes carotídeos

B. INDEPENDIENTES:

- Marcadores antropométricos:

- PerAbd (cm)
- IMC (kg/m²)

C. COVARIABLES.

Variables clínicas:

Se incluyeron todos aquellos factores que pudieran ser confusores de la relación entre los marcadores antropométricos y las variables hemodinámicas. Estos valores, además se incluirían en el modelo multivariante en caso de existir correlación entre ellos y las variables dependientes.

Aunque en esta muestra no existían pacientes con diabetes, en la población obesa es frecuente que exista un estado de resistencia insulínica. Por ello se incluyó como covariable clínica el mejor marcador de resistencia insulínica: el índice de HOMA (HOMeostasis Model Assesment), que como se ha explicado previamente era calculado sistemáticamente para cada paciente.

- Edad
- Sexo
- Antecedentes de hipertensión arterial (AP HTA)
- Antecedentes de hipercolesterolemia (AP Hcol)
- Tabaquismo
- Tensión arterial en el momento del estudio (mmHg) (TA)
- Colesterolemia total
- LDL
- HDL
- Índice de HOMA según la fórmula:

$$HOMA = \frac{\text{Glucemia } \left(\frac{mg}{dL}\right) \times \text{insulinemia } \left(\frac{\mu U}{mL}\right)}{405}$$

VARIABLES ANALÍTICAS:

Se registraron con el objetivo de que, en caso de existir correlación entre variables antropométricas y hemodinámicas, fuera posible valorar si tal correlación estaba mediada por las moléculas estudiadas. Las variables analíticas de este estudio fueron agrupadas en tres categorías, según el origen o mecanismo al que se les supone asociadas:

- Adipoquinas: leptina (ng/mL), adiponectina ($\mu\text{g/ml}$)
- Moléculas de inflamación: IL-6 (pg/mL), TNF- α (pg/mL), proteína C reactiva (mg/L).
- Activación o disfunción endotelial: sV-CAM (ng/mL)

3.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los tests estadísticos que se presentan a continuación se realizaron mediante el programa informático SPSS versión 17.0

ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Para la descripción de los resultados se han empleado las medidas de dispersión habituales: media y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas, y porcentajes para las cuantitativas ordinales y las cualitativas. Estas medidas se han utilizado para la descripción basal de las variables dependientes, independientes y las covariables.

ANÁLISIS BIVARIANTE

Siendo todas las variables cuantitativas menos la presencia de placas de ateroma continuas, tanto las dependientes como independientes, se estudió la relación entre ambas mediante regresión lineal. Respecto de la presencia de placas de ateroma, en el apartado de Estudio Analítico (4.2) se describirá el manejo estadístico de esta variable.

Al disponer de varias variables dependientes y dos independientes (las indicadores del tamaño corporal, IMC y PerAbd), se hizo el análisis de regresión lineal de cada variable dependiente con cada variable independiente de forma individual. De este modo pretendíamos explorar cuál de las dos VI explicaba mejor la posible relación con los marcadores de hemodinámica cerebral.

El modelo de regresión lineal se expresó de forma numérica por el coeficiente de regresión beta (β), correspondiente a la inclinación de la recta de regresión, y que indica la fuerza de asociación de la variable independiente con la dependiente. Se añadieron su grado de significación (p), así como el coeficiente de correlación lineal (r), que indica el grado de ajuste de la muestra al modelo lineal propuesto. También se expresa con un gráfico de dispersión de puntos en la que se superpone la recta de regresión lineal.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En función de los resultados del análisis bivariante, así como de la selección realizada por interés clínico, se definieron las variables dependientes para las que se iba a hacer un modelo de regresión lineal, así como las variables independientes y covariables que se iban a emplear en los mismos. En la selección de las covariables se tuvo en cuenta la posibilidad de que se tratara de variables confusoras

Para cada variable dependiente seleccionada se hizo un análisis multivariante mediante el modelo de regresión final que mejor explicaba esta variable dependiente. La selección de este modelo se hizo mediante inclusión/exclusión manual en el modelo de regresión, buscando encontrar aquel con un coeficiente de determinación (R^2) máxima. El modelo finalmente seleccionado establecía el grado de relación que existía (coeficiente β) y la significación (p) para cada variable dependiente.

ANÁLISIS DE RESIDUOS

Una vez detectadas las variables dependientes en las que la variable antropométrica se correlacione de forma independiente a la presencia de otros factores se analizará si esa

asociación pudiera estar mediada o no por las moléculas derivadas del tejido adiposo (leptina y adiponectina), moléculas de inflamación (IL-6, TNF- α y PCR) y de activación o disfunción endotelial (sVCAM).

En caso de encontrar multicolinealidad entre el perímetro abdominal y alguna variable molecular se realizará un análisis de residuos. En este trabajo es probable que exista multicolinealidad ya que algunas de las moléculas estudiadas (por ejemplo leptina) están fuertemente asociadas al grado de obesidad, pudiendo incluso ser parte del mecanismo fisiopatológico de la misma, como ya se ha expuesto previamente en esta memoria.

4. RESULTADOS

Entre noviembre de 2007 y noviembre de 2009 se reclutaron un total de 171 sujetos. De ellos, se descartaron 2 (1,1%) por presentar una DM previamente no declarada y otros 4 (2,3%) por no poder detectar la ACM en el estudio neurosonológico debido a ausencia de ventana temporal. No se intentó solventar la ausencia de ventana ecográfica mediante la administración de eco-contraste ya que ocasiona en la medición Doppler un artefacto que sobredimensiona la velocidad detectada y también porque su corta vida media impide utilizarlos para realizar los estudios de RHC. No se excluyó ningún paciente por haber encontrado en él estenosis arterial significativa en troncos supraórticos o en arterias intracraneales.

4.1. RESULTADOS BASALES

Todos los resultados basales de la muestra estudiada se exponen mediante tablas. En las mismas, las variables continuas se expresan como media, y a continuación se proporciona el valor de la desviación estándar (D.E.) y el intervalo de valores extremos. Los valores de variables categóricas se expresan en porcentaje.

4.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Las características basales de la población estudiada fueron las siguientes:

Edad (años)	47,4, D.E. 11,9 (20-79)
Sexo (% varones)	60,9 %
AP HTA	23,8 %
AP hipercolesterolemia	23,5 %
AP hipertrigliceridemia	10,2 %
AP tabaquismo	23,8 %
AP alcoholismo	0,6 %
AP SAHOS	10,4 %
Síndrome metabólico	21,2 %
AP insuficiencia cardiaca	0%

Tabla 7: valores de las características basales del grupo estudiado.

	Delgados	Sobrepeso	Obesos	p
Edad (media)	44,4	47,8	49,2	0,02
Sexo (% mujeres)	72,7	57,1	54,7	0,09
AP HTA (%)	7,3	14,8	37,2	<0,01
AP hipercolesterolemia (%)	16,4	23,1	28,2	0,27
AP hipertrigliceridemia (%)	3,6	19,2	11,8	0,08
Tabaquismo (%)	28,3	36	17,4	0,10
SAHOS (%)	4	4	16	0,04

Tabla 8: valores de las características basales por subgrupos según el grado nutricional del paciente. Los valores continuos se expresan como media y los cualitativos como porcentaje. La última columna muestra la significación de las diferencias según grupos, evaluada mediante un estudio de ANOVA.

4.1.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Los valores antropométricos medios de este grupo eran:

Peso (kg)	81,8 D.E: 20,1 (45-133)
IMC (Kg/m²)	29,8 D.E: 6,8 (18,2-47,5)
PerAbd (cm)	99,1 D.E: 17,4 (60-140)

Tabla 9: Valores antropométricos del grupo estudiado.

La distribución antropométrica fue la siguiente:

- Según el IMC:

Normal (IMC 18-24,9)	32,5 %
Sobrepeso (25-29,9)	16,6 %
Obesidad (>30)	50,9 %

Tabla 10: distribución del estado ponderal de la muestra según el criterio definido por el IMC.

- Según el perímetro abdominal:

Dado que el criterio de obesidad es diferente según el sexo del sujeto, presentamos los datos globales y tras estratificar la población por sexo.

Global	59,8 %
Mujeres (PerAbd >88 cm)	61,2 %
Hombres (PerAbd >102)	57,6 %

Tabla 11: distribución del estado ponderal de la muestra según el criterio definido por el perímetro abdominal.

4.1.3. VARIABLES DE HEMODINÁMICA Y ULTRASONOGRÁFICAS

Las variables hemodinámicas cerebrales principales fueron:

VM ACM (cm/seg)	55,1 D.E: 12,9 (24,7-94,3)
IP ACM (adimensional)	0,80 D.E: 0,13 (0,54-1,56)
RHC ACM (% aceleración)	40,4 D.E: 12,3 (5,5-110,3)

Tabla 12: valores de hemodinámica cerebral del grupo estudiado.

Los mismos resultados, estratificados por sexo o por estado ponderal, eran los siguientes:

		Total	Sexo		IMC		
			Mujeres	Hombres	Delgados	Sobrepeso	Obesos
ACM	VM	55,1	58,7**	49,2	58,1	54,3	53,5
	IP	0,8	0,78*	0,83	0,82	0,77	0,80
	RHC (%)	39,9	41,4*	37,5	43,7	40,7	37,1**

Tabla 13: datos descriptivos respecto de las variables dependientes de hemodinámica cerebral de la muestra global y segmentada según sexo y estado nutricional. Se indica la media y si existe una diferencia estadísticamente significativa en los grupos según sexo y según peso. *<0,05, **<0,01. ACM: arteria cerebral media derecha, VM: velocidad media, IP: índice de pulsatilidad de Gosling.

Los datos recogidos para el análisis en el resto del estudio ultrasonográfico fueron:

GIM ACC I (mm)	0,65 D.E. 0,13 (0,38-1,16)
DmIA (mm)	6.97 D.E. 0,8 (4,3-9,8)
Placas de ateroma carotídeas (<50%)	6,3 %
Placas de ateroma carotídeas (>50%)	0 %
VBDF (%)	13,5 D.E: 10,1(0,3-54,2)

Tabla 14: Tabla de los valores indicadores de patología vascular sistémica del grupo estudiado.

4.1.4. VARIABLES ANALÍTICAS

Los valores en las determinaciones analíticas fueron:

	Media y desviación estándar
Glucemia (mg/dL)	87,4 D.E: 10,8 (55-131)
Insulinemia (μU/mL)	8,9 D.E: 6,9(1,0-37,5)
Índice de HOMA	1,95 D.E: 1,62 (0,16-9,26)
Hemoglobina (mg/dl)	14,08 D.E: 1,59(5,0-18,2)
Colesterol (mg/dl)	192 D.E: 32,4(108-280)
HDL colesterol (mg/dl)	56,2 D.E: 15,1 (27-108)
LDL colesterol (mg/dl)	114,8 D.E: 29,3 (42-186)
Triglicéridos (mg/dl)	107 D.E: 69 (42-469)
IL-6 (pg/mL)	7,53 D.E: 2,31 (4,0-17,1)
Leptina (ng/mL)	28,9 D.E: 24,6 (1,17-139,6)
Adiponectina	9,0, D.E: 5,6 (1,66-26,39)
sVCAM (ng/mL)	733, D.E: 214 (435-1812)
TNF-α (pg/mL)	4,97, D.E: 1,67 (1,72-12,09)
PCR (mg/L)	2,95, D.E: 3,5 (0,1-27,6)

Tabla 15: valores de niveles de las moléculas analizadas en el grupo estudiado.

4.1.5. NORMALIDAD DE LAS VARIABLES:

Aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov y el de Shapiro-Wilk y mediante los gráficos Q-Q plot se ha estudiado la normalidad de las variables de hemodinámica cerebral, de tensión arterial, así como las variables antropométricas y moleculares. Dicho test mostró la normalidad de todas las variables empleadas a excepción del IP.

4.2. ESTUDIO ANALÍTICO

4.2.1. GENERALIDADES

Dentro de las variables dependientes analizadas, todas menos una (ateromatosis carotídea) eran continuas. A continuación se detallará todo el estudio analítico de estas variables cuantitativas. En un apartado final se detallará el análisis específico de la ateromatosis carotídea, pues precisa un manejo estadístico bivalente y multivalente completamente diferente.

El análisis estadístico de las variables continuas se inició probando varios modelos no lineales de dispersión, que no mostraron mejor ajuste que el lineal. Por este motivo en la exposición de resultados se desecharon y solo se presentan los modelos lineales, que además permiten posteriormente realizar análisis multivariantes.

Los modelos lineales se aplicaron tanto al estudio bivalente como al multivalente. Después de la estimación de modelos bivariantes se realizó el chequeo de los mismos para evaluar la bondad del ajuste y las asunciones teóricas subyacentes. Se hizo la primera regresión lineal simple entre las variables dependientes y las independientes, e inmediatamente se procedió a estimar los Modelos de Regresión Lineal Múltiple con cada una de las covariables (ver más adelante). Al analizar los resultados obtenidos nos encontramos con el siguiente problema: se observó que la variable "sexo" actuaba como modificadora del efecto del tamaño corporal en todas las variables dependientes; dicho de otro modo, el efecto que las variables independientes tenían sobre casi cada una de las variables dependientes estudiadas era muy distinto en hombres y en mujeres.

La solución correcta en estas circunstancias es proporcionar modelos diferentes para hombres y mujeres (estratificando por sexo). Sin embargo, esta solución lleva consigo un menor tamaño de la muestra y por ello un menor poder estadístico, que podría condicionar un resultado no concluyente por muestra insuficiente (falso negativo) por lo que se decidió realizar siempre el análisis de una manera doble: proporcionando resultados para un modelo global, y haciéndolo también tras la estratificación por sexos.

4.2.2. ESTUDIO BIVARIANTE

Para cada una de las variables dependientes se muestra el modelo de regresión lineal simple realizado con las variables independientes (PerAbd, IMC). En cada tabla se indica el coeficiente de correlación (r), el coeficiente de regresión (β) y la significación del modelo (p). Se muestran en negrita los valores con significación estadística ($p < 0,05$).

En la presentación de las gráficas, y para simplificar la exposición de los resultados, dado que estos son siempre similares o con mayor correlación utilizando como marcador de tamaño corporal PerAbd, solo se mostrarán las relativas a esta variable independiente. En la gráfica de puntos se incluye la recta de regresión.

VELOCIDAD MEDIA DE LA ACM (VM ACM)

	PerAbd			IMC		
	r	β	p	r	β	p
Global	-0,27	-0,20	< 0,01	-0,19	-0,35	0,02
Mujeres	-0,11	-0,08	0,03	-0,13	-0,22	0,19
Hombres	-0,29	-0,24	0,02	-0,21	-0,42	0,10

Tabla 16: análisis bivalente de la velocidad media de la ACM con el estado ponderal medido como PerAbd o IMC.

Gráfica grupo global

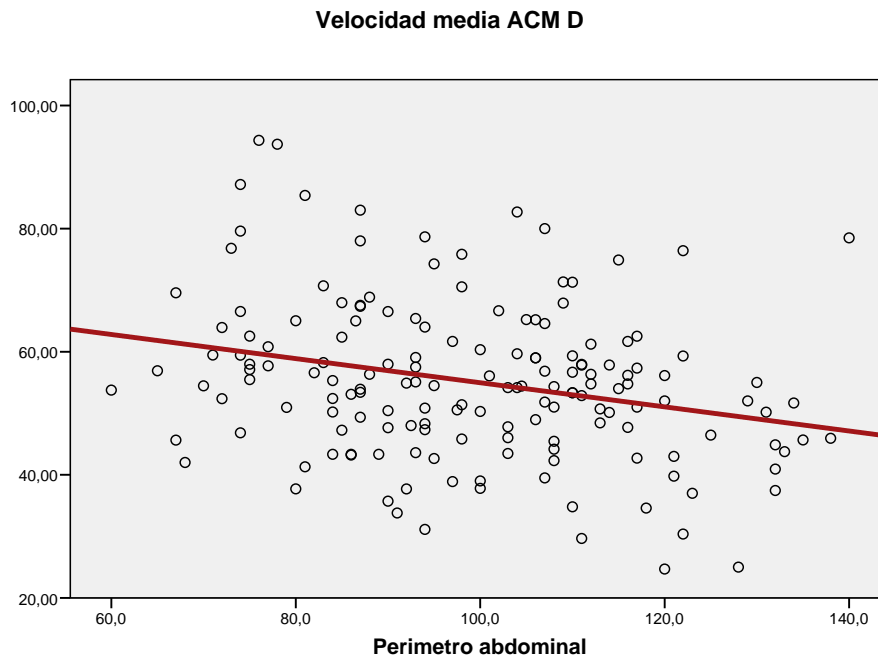


Figura 14: gráfica de la distribución de puntos de la velocidad media en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo global.

Gráfica Mujeres

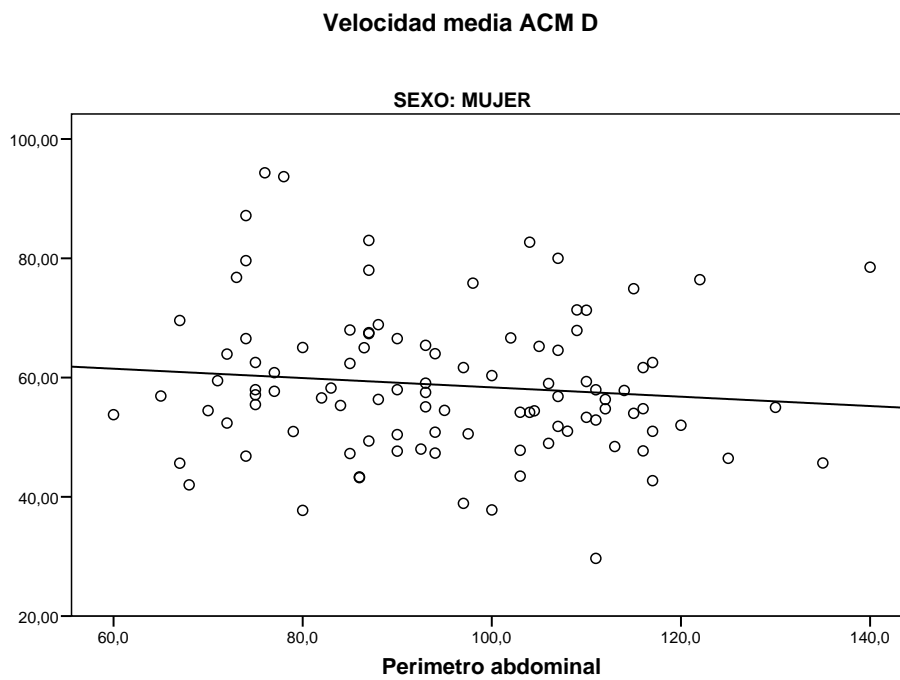


Figura 15: gráfica de la distribución de puntos de la velocidad media en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo de mujeres.

Gráfica hombres

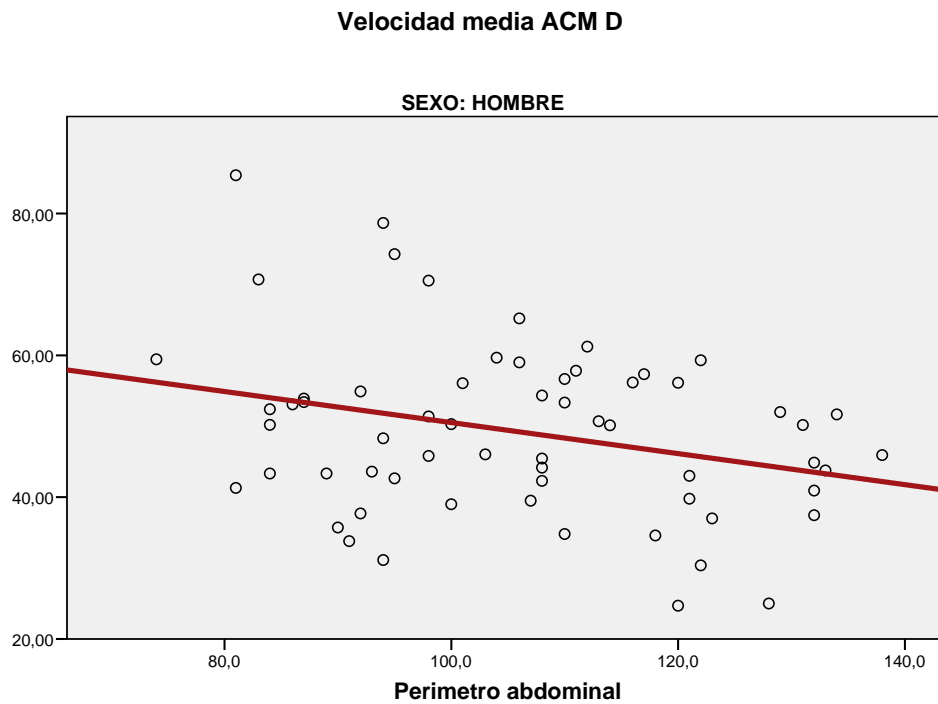


Figura 16: gráfica de la distribución de puntos de la velocidad media en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo de hombres.

Por tanto, existe una correlación significativa entre el perímetro abdominal y la velocidad media de la ACM. Dicha correlación es diferente según sexos, de forma que en los hombres (β -0,24: por cada cm de PerAbd la ACM es menor en 0,24cm/seg) es claramente mayor que en las mujeres, en las que esta correlación casi no existe (β 0,08).

ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE LA ACM (IP ACM)

	PerAbd			IMC		
	r	β	p	r	β	p
Global	0,06	<0,01	0,42	-0,15	<0,01	0,85
Mujeres	0,12	<0,01	0,24	0,13	<0,01	0,21
Hombres	-0,15	<0,01	0,26	-0,28	<0,01	0,03

Tabla 17: análisis bivariante del índice de pulsatilidad (IP) con el estado ponderal medido como PerAbd o IMC.

Gráfica grupo global

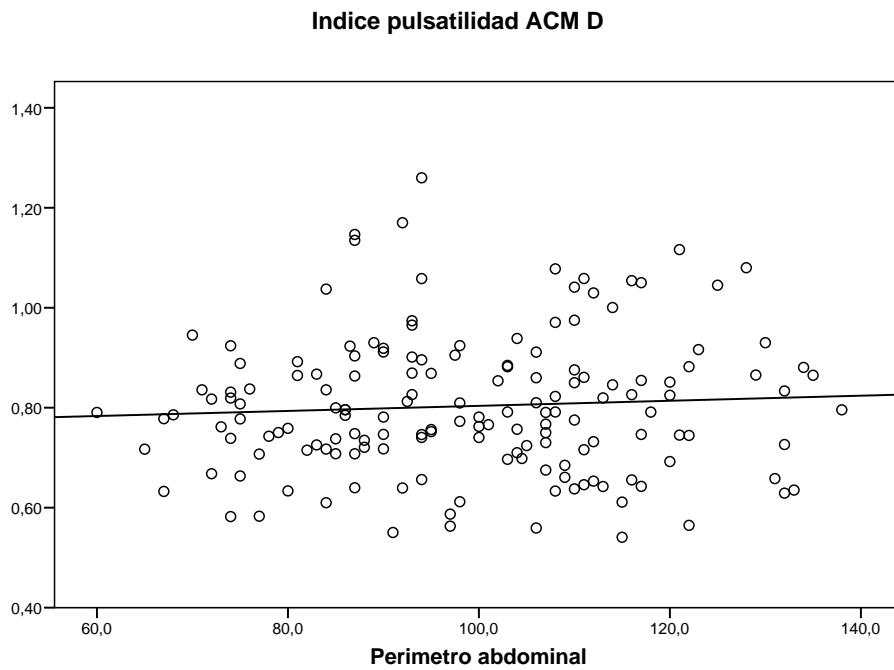


Figura 17: gráfica de la distribución de puntos del índice de pulsatilidad en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo global.

Gráfica Mujeres

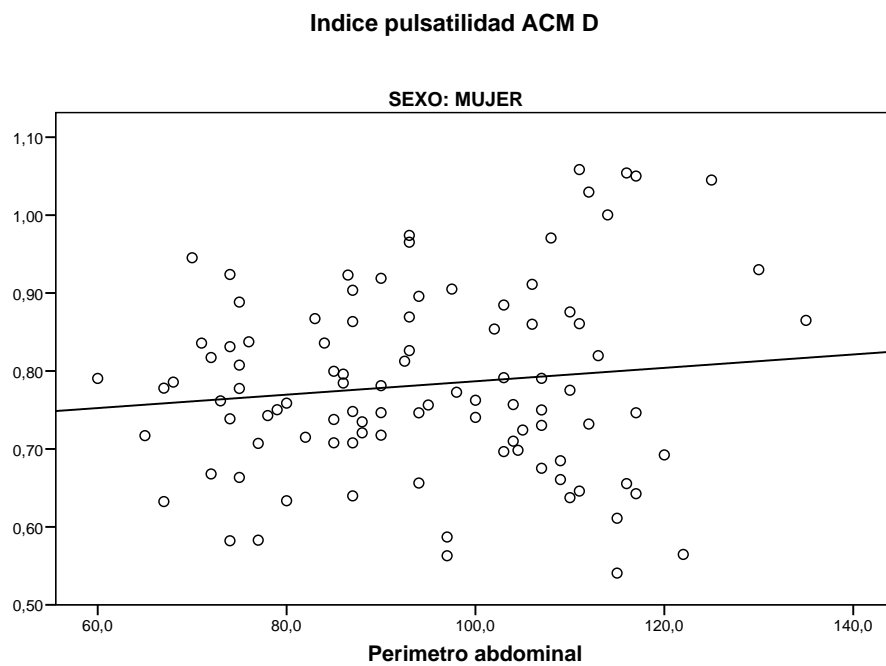


Figura 18: gráfica de la distribución de puntos del índice de pulsatilidad en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo de mujeres.

Gráfica hombres

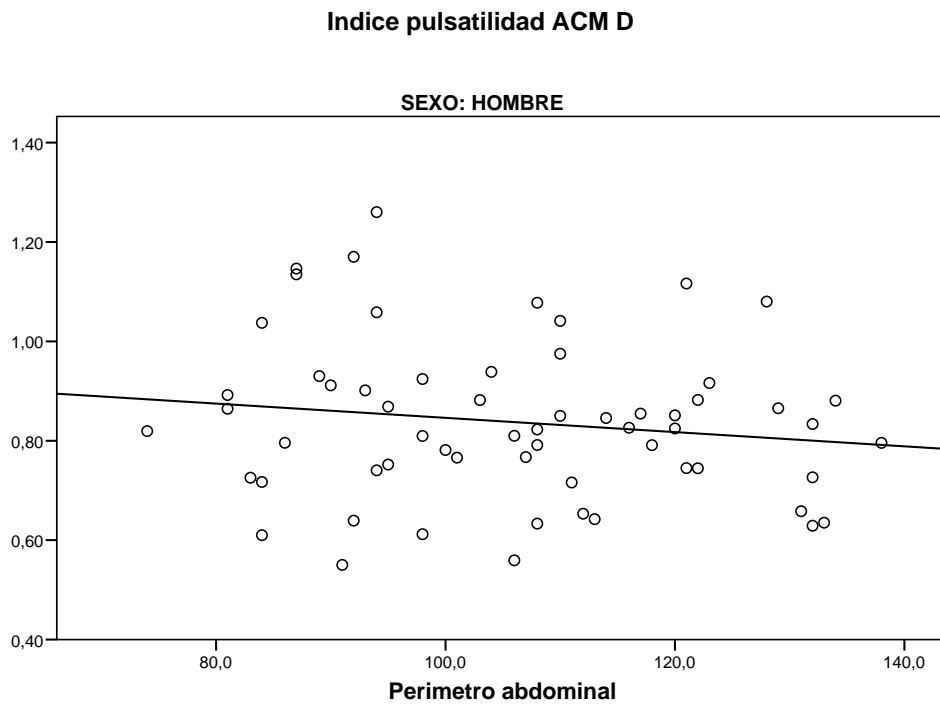


Figura 19: gráfica de la distribución de puntos del índice de pulsatilidad en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo de hombres.

Por tanto, en nuestro grupo no existe una correlación significativa entre el perímetro abdominal e IP de la ACM, tanto en mujeres como en hombres.

RESERVA HEMODINÁMICA CEREBRAL DE LA ACM (RHC ACM)

	PerAbd			IMC		
	r	β	p	r	β	p
Global	-0,29	-0,20	<0,01	-0,25	-0,44	<0,01
Mujeres	-0,26	-0,19	0,01	-0,27	-0,45	0,01
Hombres	-0,25	-0,18	0,048	-0,18	-0,33	0,17

Tabla 18: análisis bivalente de RHC de la ACM con el estado ponderal medido como PerAbd o IMC.

Gráfica grupo global

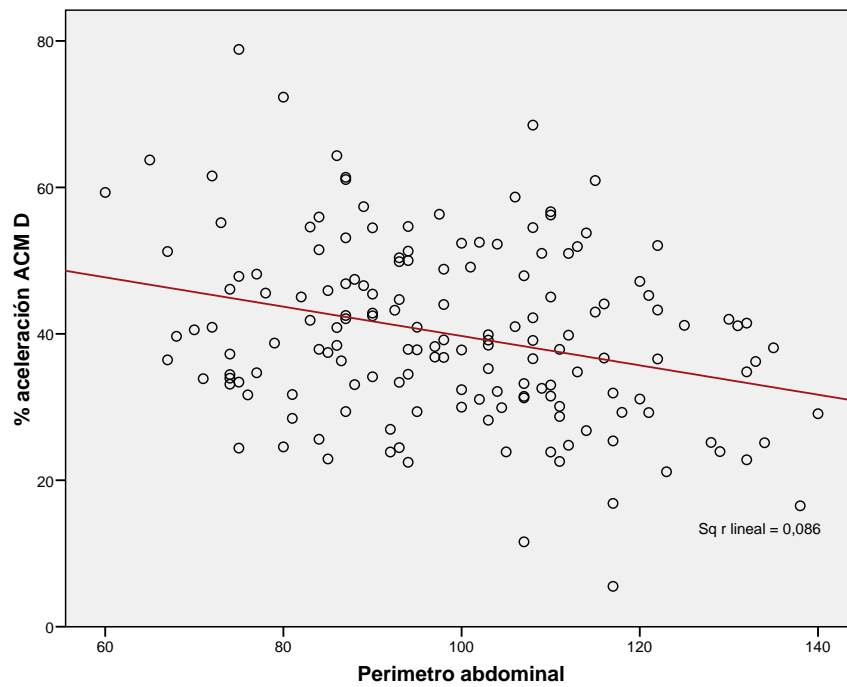


Figura 20: gráfica de la distribución de puntos de la Reserva Hemodinámica Cerebral en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo global.

Gráfica Mujeres

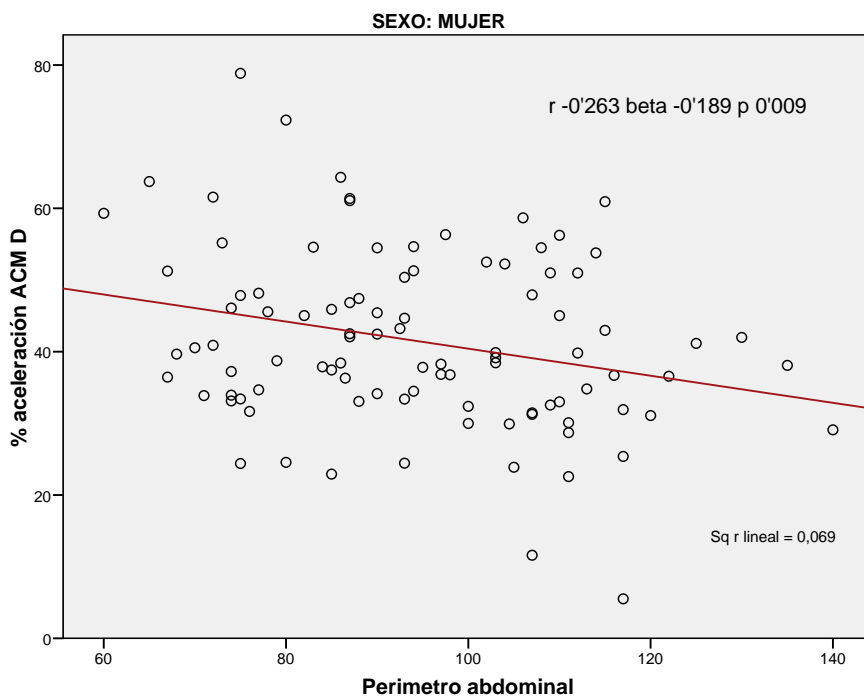


Figura 21: gráfica de la distribución de puntos de la Reserva Hemodinámica Cerebral en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo de mujeres.

Gráfica hombres

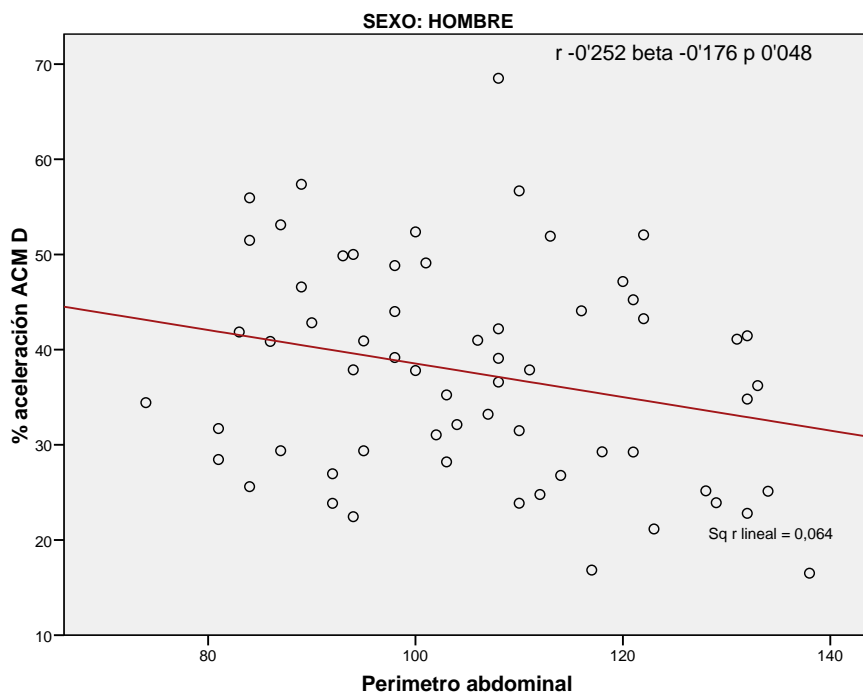


Figura 22: gráfica de la distribución de puntos de la Reserva Hemodinámica Cerebral en la ACM en función del perímetro abdominal en el grupo de mujeres.

Por tanto, existe una correlación significativa entre el perímetro abdominal y la RHC de la ACM. Dicha correlación es similar en ambos sexos (mujeres β 0,19, hombres β -0,18: por cada cm de PerAbd la RHC en la ACM es menor 0,19% en las mujeres y 0,18% en los hombres).

GROSOR ÍNTIMA-MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN (GIM ACCI)

	PerAbd			IMC		
	r	β	p	R	β	p
Global	0,38	0,003	<0,01	0,23	0,005	<0,01
Mujeres	0,17	0,001	0,10	0,11	0,002	0,30
Hombres	0,50	0,004	<0,01	0,37	0,009	<0,01

Tabla 19: análisis bivariente del grosor íntima media de la ACC con el estado ponderal medido como PerAbd o IMC.

Gráfica grupo global

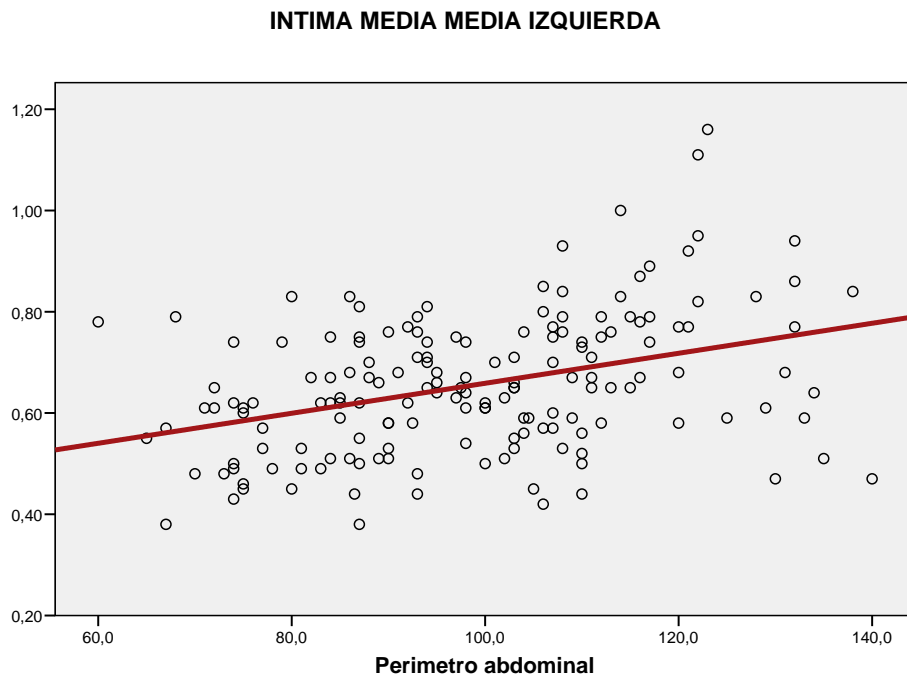


Figura 23: gráfica de la distribución de puntos del grosor íntima media en la ACC en función del perímetro abdominal en el grupo global.

Gráfica Mujeres

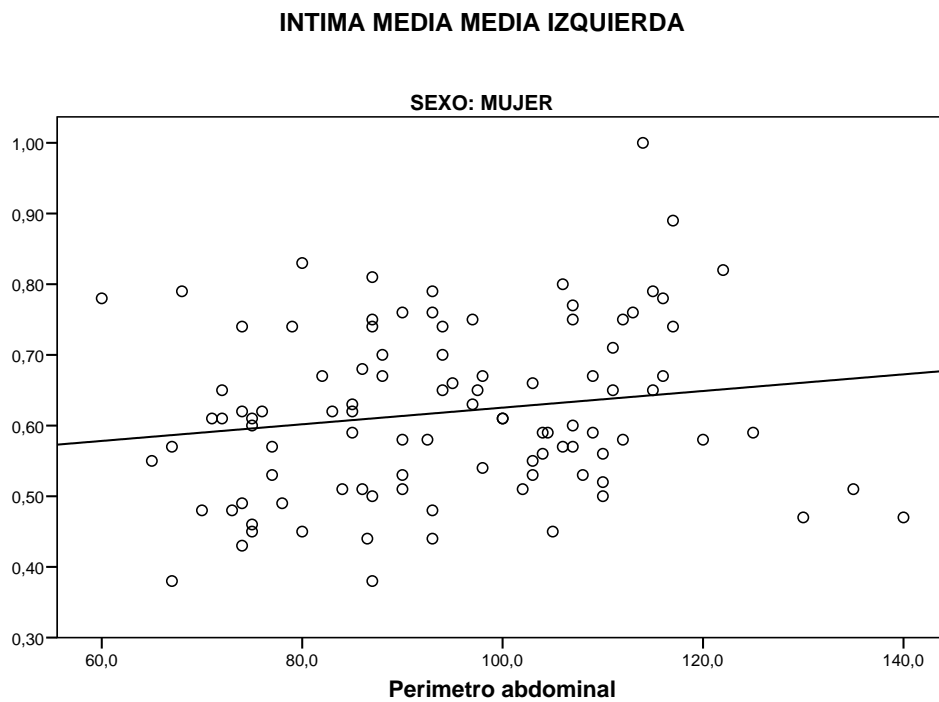


Figura 24: gráfica de la distribución de puntos del grosor íntima media en la ACC en función del perímetro abdominal en el grupo de mujeres.

Gráfica hombres

INTIMA MEDIA MEDIA IZQUIERDA

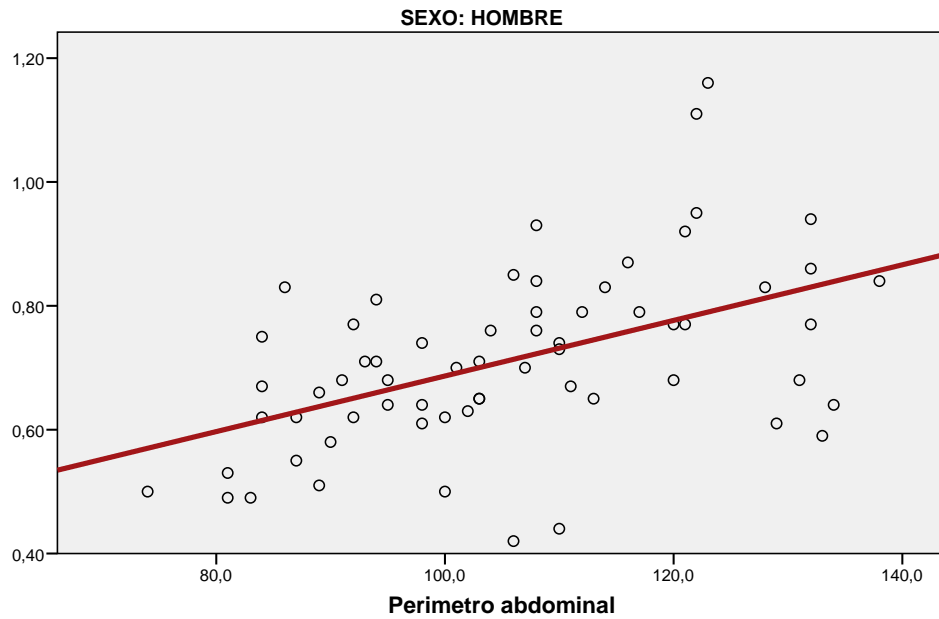


Figura 25: gráfica de la distribución de puntos del grosor íntima media en la ACC en función del perímetro abdominal en el grupo de hombres.

Por tanto, en el grupo global existe una correlación significativa entre el perímetro abdominal y el GIM (β 0,003: por cada cm de PerAbd, el GIM es 0,003 mm mayor). Dicha correlación es diferente según sexos, de forma que solo es significativa en los hombres (β 0,004). Debe recordarse que las unidades empleadas para estas dos variables hacen que el índice β se exprese con un número muy bajo.

DIÁMETRO INTERADVENTICIAL

	PerAbd			IMC		
	r	β	p	r	β	P
Global	0,49	0,02	<0,01	0,37	0,05	<0,01
Mujeres	0,38	0,01	<0,01	0,37	0,03	<0,01
Hombres	0,44	0,02	<0,01	0,37	0,05	<0,01

Tabla 20: análisis bivariante del diámetro interaventricular en la ACC con el estado ponderal medido como PerAbd o IMC.

Gráfica grupo global

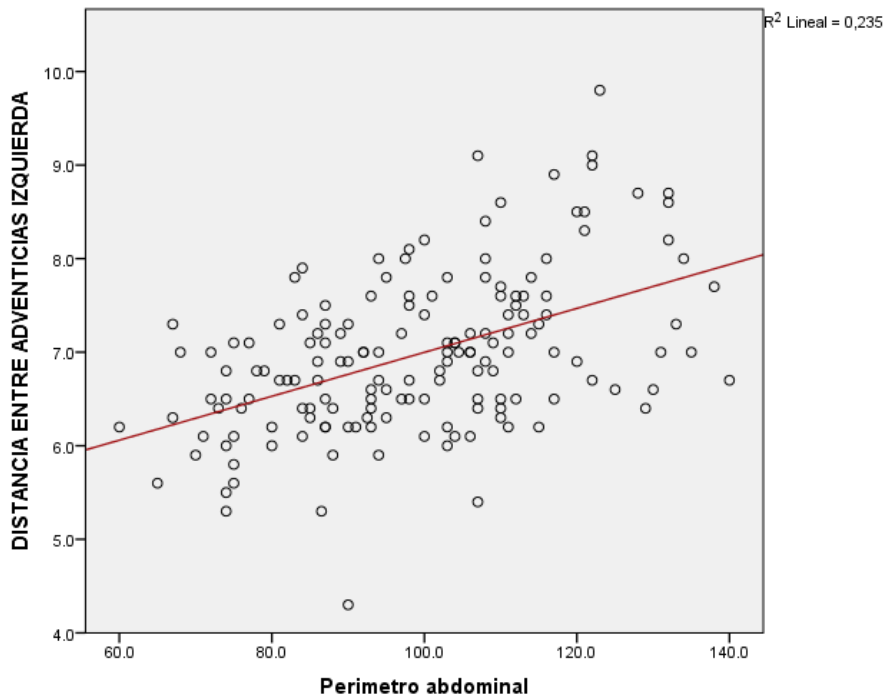


Figura 26: gráfica de la distribución de puntos del diámetro interadventicial en la ACC en función del perímetro abdominal en el grupo global.

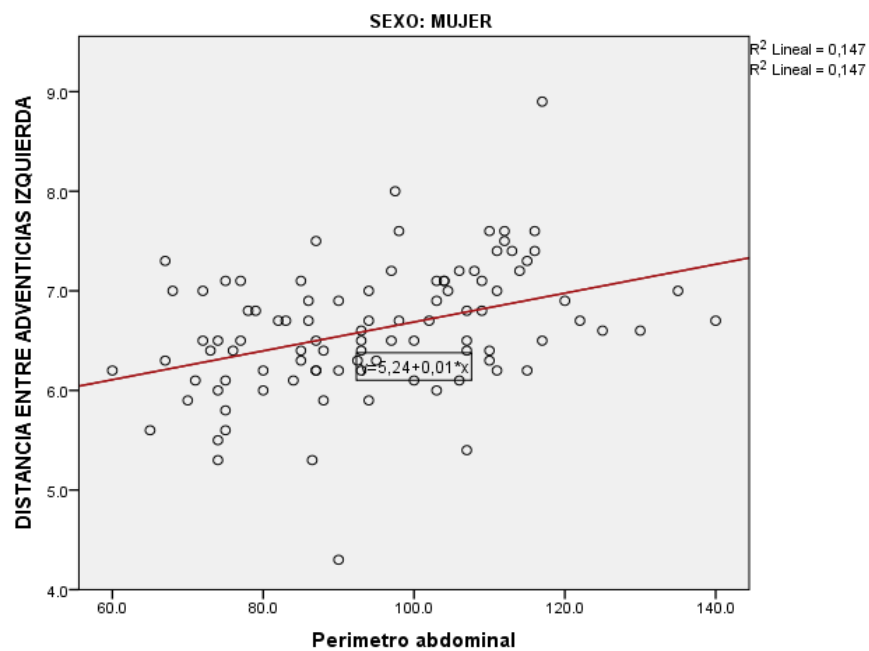


Figura 27: gráfica de la distribución de puntos del diámetro interadventicial en la ACC en función del perímetro abdominal en el grupo de mujeres.

Gráfica grupo hombres

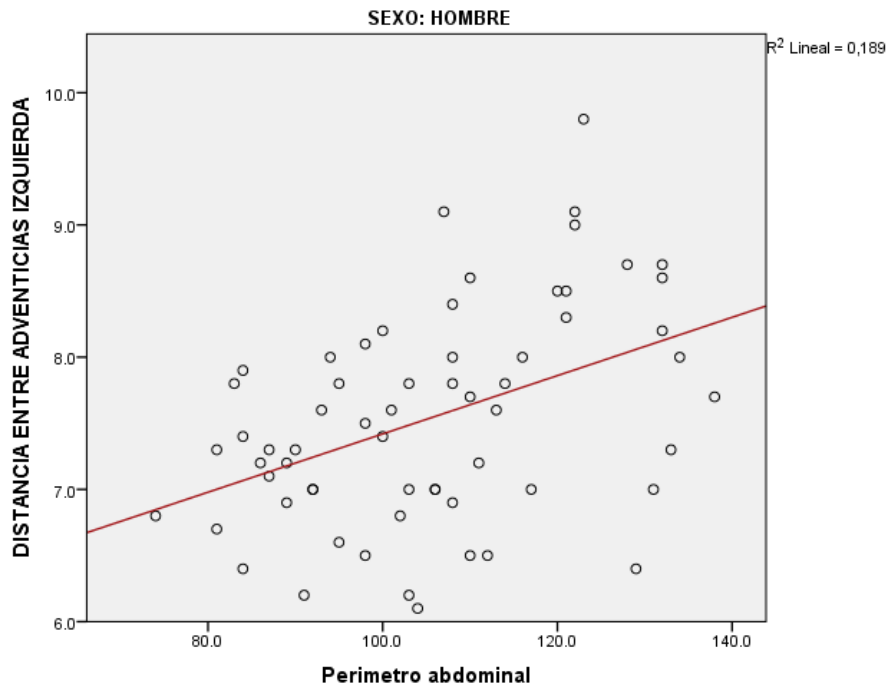


Figura 28: gráfica de la distribución de puntos del diámetro interadventicial en la ACC en función del perímetro abdominal en el grupo de hombres.

Por tanto, en el grupo global existe una correlación significativa entre el perímetro abdominal y el DmIA (β 0,02: por cada cm de PerAbd, el DmIA es 0,02 mm mayor). Dicha correlación es significativa en ambos sexos, pero con una relación de diferente intensidad (hombres β 0,02, mujeres 0,01). Debe recordarse que las unidades empleadas para estas dos variables hacen que el índice β refleje un número tan bajo.

VASODILATACIÓN DE LA ARTERIA BRAQUIAL DEPENDIENTE DE FLUJO (VBDF)

	PerAbd			IMC		
	r	β	p	r	β	P
Global	-0,24	-0,14	0,02	-0,21	-0,31	0,01
Mujeres	-0,25	-0,16	0,02	-0,24	-0,37	0,02
Hombres	-0,08	-0,05	0,55	-0,06	-0,08	0,66

Tabla 21: análisis bivariante de la VBDF con el estado ponderal medido como PerAbd o IMC.

Gráfica grupo global

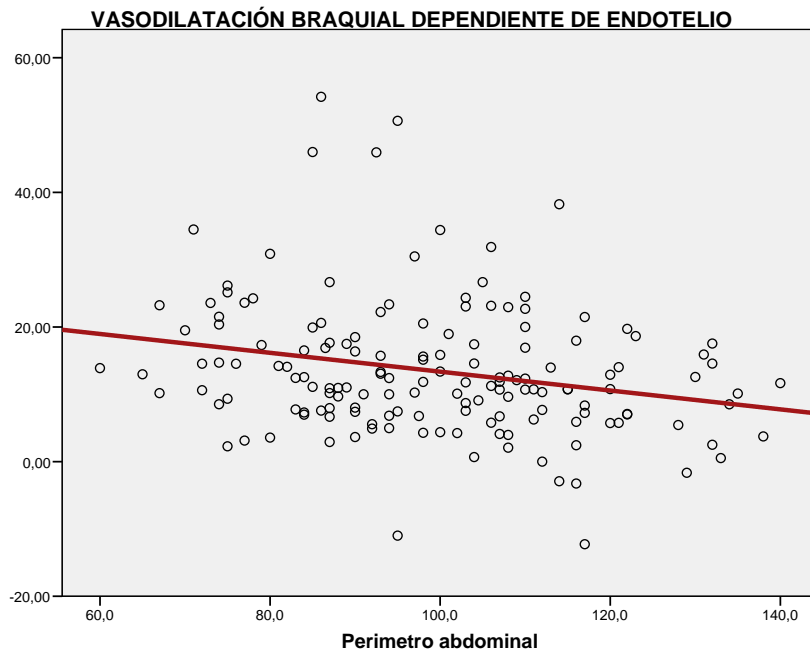


Figura 28: gráfica de la distribución de puntos de la vasodilatación braquial dependiente de flujo en función del perímetro abdominal en el grupo global.

Gráfica Mujeres

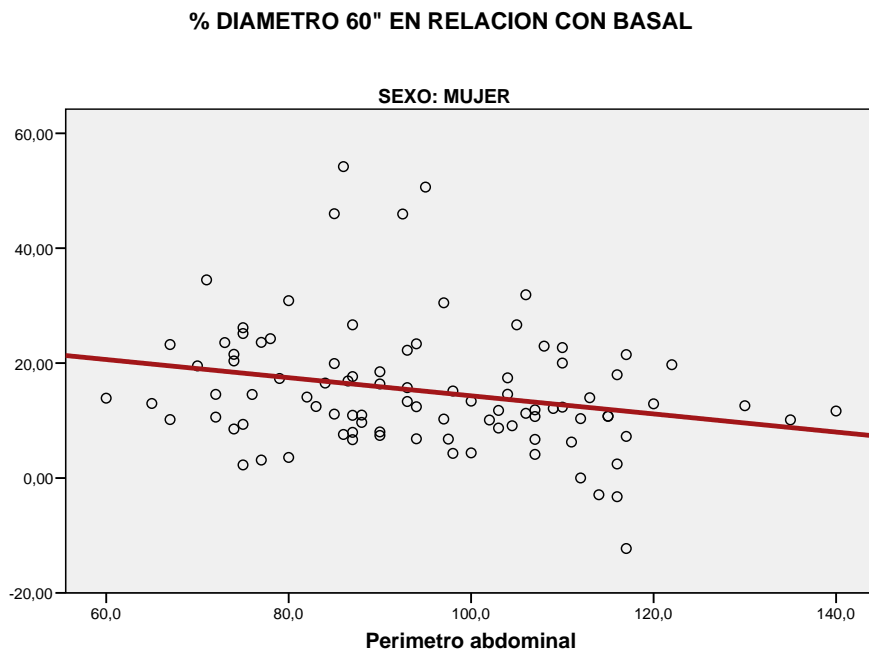


Figura 29: gráfica de la distribución de puntos de la vasodilatación braquial dependiente de flujo en función del perímetro abdominal en el grupo de mujeres.

Gráfica hombres

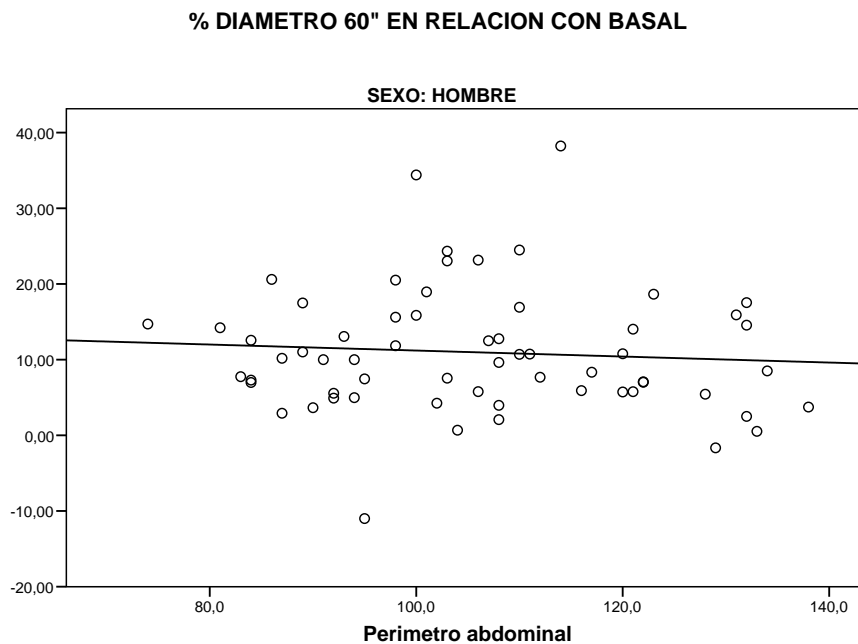


Figura 30: gráfica de la distribución de puntos de la vasodilatación braquial dependiente de flujo en función del perímetro abdominal en el grupo de hombres.

Por tanto, existe una correlación significativa entre el perímetro abdominal y vasodilatación en la arteria braquial dependiente de flujo ($\beta -0,14$): por cada cm de PerAbd, la VBDF disminuye 0,16%. Dicha correlación es diferente según sexos, de forma que solo es significativa en el grupo global y el subgrupo de las mujeres ($\beta -0,16$).

En la siguiente tabla se muestran todos los resultados de forma global. Para simplificar la tabla, sólo se muestran los valores correspondientes a la variable independiente perímetro abdominal:

		Total			Mujeres			Hombres		
		r	β	p	r	β	P	r	β	p
ACM	VM	-0,27	-0,20	<0,01	-0,11	-0,08	0,03	-0,29	-0,24	0,02
	IP	0,06	<0,01	0,42	0,12	<0,01	0,24	-0,15	<0,01	0,26
	RHC (%)	-0,29	-0,20	<0,01	-0,26	-0,19	0,01	-0,25	-0,18	0,048
GIM		0,38	0,003	<0,01	0,17	0,001	0,10	0,50	0,004	<0,01
DIA		0,49	0,02	<0,01	0,38	0,01	<0,01	0,44	0,02	<0,01
VBDF		-0,24	-0,14	0,02	-0,25	-0,16	0,02	-0,08	-0,05	0,55

Tabla 22: resumen del análisis bivalente entre las variables de hemodinámica cerebral y sistémica y las del estado ponderal medido como PerAbd. Se muestran en negrita los resultados con significación estadística.

RESUMEN DEL ESTUDIO BIVARIANTE

En resumen, este estudio muestra una asociación significativa entre los indicadores de obesidad (PerAbd e IMC) y todas las variables analizadas de hemodinámica cerebral, con la excepción del IP.

En concreto, existe una asociación significativa con:

- Velocidad media de la ACM: correlación negativa, más intensa en el grupo de los hombres.
- RHC de la ACM: correlación negativa, igual en ambos sexos.
- Grosor íntima media: correlación positiva, por sexos solo significativa en los hombres.
- Diámetro interadventicial: correlación positiva, en el grupo global y en cada sexo, pero algo más marcada en hombres.
- Vasodilatación braquial mediada por flujo: correlación negativa, por sexos solo significativa en las mujeres.

Hay que destacar de estos resultados lo siguiente:

- La relación de las variables independientes con la hemodinámica cerebral, al ajustarse a un modelo lineal, es continua en todo el espectro del exceso de peso, es decir, **la modificación de la hemodinámica cerebral resulta proporcional al incremento del estado ponderal.**

- Esta asociación resulta diferente según el sexo del sujeto estudiado en algunas variables.

4.2.3. ESTUDIO MULTIVARIANTE

Nuestro trabajo se planteaba elaborar un Modelo de Regresión Lineal Múltiple para cada una de las variables hemodinámicas teniendo en cuenta las siguientes variables independientes:

- IMC
- Perímetro abdominal

Y las siguientes 8 covariables pre-seleccionadas:

- Sexo
- Edad
- Antecedentes de HTA
- Tabaco
- Alcohol
- TAS
- Resistencia insulínica medida mediante el índice de HOMA
- Colesterolemia total.

En base a los resultados del análisis bivalente se eligió finalmente el PerAbd como variable independiente de mayor utilidad para explorar el efecto del exceso de peso sobre la hemodinámica cerebral y las alteraciones vasculares sistémicas exploradas en este trabajo.

Nos parece necesario, antes de mostrar los resultados obtenidos, recordar que si bien de cara a la interpretación de los datos el resultado más interesante en una regresión lineal es el coeficiente de regresión (β) -pues nos dice cuánto se modifica la variable dependiente estudiada por cada unidad de la independiente-, para seleccionar qué variable independiente tiene más valor es más útil el coeficiente de correlación (r), que indica cuánto se acerca la nube de puntos de nuestra muestra a la recta propuesta. Esto se debe a que la r es independiente de la escala en que se midan las variables, y por tanto es comparable de un estudio de regresión a otro. La β es dependiente de la escala utilizada y por ello no resulta lícito conceder más importancia a este coeficiente sólo porque haya obtenido una cifra más elevada. Por ejemplo, en el caso de comparar PerAbd e IMC, β indicará cuánto se modifica la VD por cada cm con el PerAbd y por cada Kg/m² en el supuesto de IMC, lo que trae consigo magnitudes mucho más grandes en este último caso. Se muestra de nuevo la tabla de resultados de la RHC de la ACM a modo de ejemplo:

	PerAbd			IMC		
	r	β	p	r	β	p
Global	-0,29	-0,20	<0,01	-0,25	-0,44	<0,01
Mujeres	-0,26	-0,19	0,01	-0,27	-0,45	0,01
Hombres	-0,25	-0,18	0,048	-0,18	-0,33	0,17

Tabla 23: análisis bivalente de RHC en la ACM con el estado ponderal medido como PerAbd o IMC. Se muestran en negrita los resultados con significación estadística.

El coeficiente de correlación será siempre el mismo si usamos una variable u otra como dependiente y viceversa, pero el coeficiente β cambiará por completo de forma proporcional a la escala o unidad que se emplee para expresar esa variable. IMC y PerAbd probablemente no indiquen exactamente lo mismo, pero sí un concepto muy parecido, en

relación con el tamaño corporal. Dado que PerAbd emplea una escala mucho menor y tiene un intervalo de valores mucho mayor que IMC (en nuestro grupo, PerAbd en cm abarca un intervalo numérico en las unidades empleadas -de 60 a 140-, que es 2,75 veces mayor que el IMC -de 18 a 48 kg/m²), su índice β tenderá a ser menor.

Puesto que los resultados en el estudio bivalente son similares con PerAbd y IMC, simplificaremos el estudio multivalente empleando exclusivamente PerAbd, que es la variable con coeficiente de correlación (r) mayor.

Por último, también es necesario hacer constar que en ningún caso empleamos ambas variables independientes (PerAbd, IMC) en el mismo modelo de regresión lineal. Y ello por dos razones: por un lado hay justificación estadística, ya que existe una correlación muy fuerte entre ambas (r 0,89) y por tanto un problema de colinealidad que hace a estas variables incompatibles en el mismo modelo de regresión lineal; ambas se excluirían mutuamente del modelo. La otra explicación es clínica, pues no tiene sentido incluir en el mismo modelo de regresión dos variables que tienen un significado prácticamente equivalente.

SELECCIÓN DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

Se seleccionaron para participar en el análisis de regresión lineal multiparamétrica aquellas variables dependientes en las que se halló una correlación significativa con el PerAbd o aquellas que se consideraron de interés clínico.

Además, y como ya se ha explicado, al estimar los Modelos de Regresión Lineal Múltiple para cada una de las variables hemodinámicas se observó que la variable sexo actuaba como una variable modificadora del efecto, es decir que el efecto que las variables independientes tenían en las VD estudiadas era muy distinto en hombres y en mujeres. Por ello, como se ha razonado anteriormente, se proporcionan modelos separadamente para hombres y mujeres (estratificando por sexo), y también modelos globales en la mayoría de los análisis realizados, con la excepción de aquellos casos en los que un subgrupo sexo monopolizaba toda la significación de la variable perímetro abdominal.

A continuación se indican las variables dependientes analizadas:

- Velocidad media en la ACM
- Reserva hemodinámica cerebral en la ACM
- Grosor íntima-media
- Diámetro interadventicial
- Vasodilatación dependiente de flujo

SELECCIÓN DE LAS COVARIABLES

De cara a seleccionar las covariables que incluiríamos en el modelo de regresión lineal múltiple se realizó un análisis bivariante de todas las posibles covariables con cada variable dependiente. Se decidió incluir en el modelo multivariante aquellas covariables en las que se encontrara asociación estadística o las que se consideraron clínicamente relevantes. A continuación se presentan las tablas que relacionan cada covariable con las VD, estratificado por sexo. En cada casilla se describe el coeficiente β , estando en negrita cuando se alcanzaba significación estadística ($p < 0,05$):

- Velocidad media ACM

VM ACM		
	MUJERES	HOMBRES
Covariables	Coeficiente β	Coeficiente β
Edad	-0.30	-0.53
Antecedentes HTA	-4.90	-7.26
Tabaco	2.83	10.08
TAS	-0.09	-0.07
Homa categorizada ($\leq 2,53$)	-1.80	0.40
Colesterol total categorizado (≥ 200)	-8.81	3.90

Tabla 24: análisis bivariante de la velocidad media de la ACM con cada una de las covariables propuestas. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

- Reserva hemodinámica cerebral de la ACM

VM ACM		
Covariables	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β	Coeficiente β
Edad	0.06	-0,11
Antecedentes HTA	-3.90	-7.01
Tabaco	2.35	3.74
TAS	-0.09	-0.11
Homa categorizada ($\leq 2,53$)	-7.89	-4.20
Colesterol total categorizado (≥ 200)	-1.37	3.50

Tabla 25: análisis bivariante de la reserva hemodinámica cerebral en la ACM con cada una de las covariables propuestas. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

- Grosor íntima media

GIM		
Covariables	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β	Coeficiente β
Edad	0.006	0.005
Antecedentes HTA	0.083	0.056
Tabaco	-0.042	0.042
TAS	0.001	0.004
Homa categorizada ($\leq 2,53$)	0.071	0.131
Colesterol total categorizado (≥ 200)	0.023	-0.011

Tabla 26: análisis bivariante del grosor íntima media en la ACC con cada una de las covariables propuestas. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

- Diámetro interadventicial

DmIA		
Covariables	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β	Coeficiente β
Edad	0.02	0.03
Antecedentes HTA	0,48	0,39
Tabaco	-0,12	-0,11
TAS	0,01	0,02
Homa categorizada ($\leq 2,53$)	0,01	0,01
Colesterol total categorizado (≥ 200)	0,34	0,35

Tabla 27: análisis bivariante del diámetro interadventicial en a ACC con cada una de las covariables propuestas. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

- Vasodilatación braquial dependiente de flujo

VBDF		
Covariables	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β	Coeficiente β
Edad	-0.207	-0.037
Antecedentes HTA	-10.424	-3.371
Tabaco	1.197	-4.717
TAS	-0.158	-0.048
Homa categorizada ($\leq 2,53$)	-0.111	-0.030
Colesterol total categorizado (≥ 200)	-7.341	-0.277

Tabla 28: análisis bivalente de la vasodilatación braquial dependiente de flujo con cada una de las covariables propuestas. Se muestran en negrita los valores con significación estadística

MODELOS MULTIVARIANTES

Se presenta a continuación el modelo multivariante para cada VD, estratificado por sexo y con resultados globales si son procedentes. En cada casilla se describe el coeficiente β , estando en negrita aquel con significación estadística ($p < 0,05$):

1. VELOCIDAD MEDIA DE LA ACM

	Regresión lineal múltiple	
	V. Dependiente: VM ACM	
	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β	Coeficiente β
Edad	-0,24	-0,50
Antecedentes HTA	0,69	1,28
Tabaco	0,57	6,71
Perímetro abdominal	-0,01	-0,26
TAS	0,00	0,15
HOMA categorizada ($\leq 2,53$)	1,12	3,86
Colesterol total categorizado (< 200)	-7,42	3,64
	CASI significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)
p-valor del Contraste F:	p-value = 0,0786	p-value = 0,0002
Coeficiente de Determinación ajustado:	R ² -Adj = 0,0791	R ² -Adj = 0,3847

Tabla 29: análisis de regresión lineal múltiple de la velocidad media de la ACM. Se muestran en negrita los valores con significación estadística

El modelo del grupo de los hombres resultó significativo, con una R^2 de 0,38. Por lo tanto, las variables incluidas explicaban/predecían el 38% de los resultados de la VM ACM.

Las variables que se asociaban de forma independiente fueron el perímetro abdominal, la edad y el tabaquismo. En lo referente al perímetro abdominal, por cada cm de cintura, la VM ACM es 0,26 cm/seg menor.

2. RESERVA HEMODINÁMICA CEREBRAL DE LA ACM

	Regresión lineal múltiple		
	V. Dependiente: RHC ACM		
	GLOBAL	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β		
Edad	-0,09	0,12	0,04
Antecedentes HTA	-5,4	-8,74	-0,07
Tabaco	0,11	0,15	0,16
Perímetro abdominal	-0,15	-0,19 (p 0,09)	-0,29
TAS	-0,67	- 0,15	-0,16
HOMA categorizada (<=2,53)	-0,71	- 0,14	-0,13
Colesterol total categorizado (<200)	0,035	- 0,04	0,15
	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)
p-valor del Contraste F:	p-value = <0,01	p-value = 0,03	p-value = <0,01
Coefficiente de Determinación ajustado:	R^2 -Adj = 0,12	R^2 -Adj = 0,06	R^2 -Adj = 0,38

Tabla 30: análisis de regresión lineal múltiple de la reserva hemodinámica cerebral de la ACM. Se muestran en negrita los valores con significación estadística

En el modelo multivariante global se encuentra una asociación estadísticamente significativa del perímetro abdominal con la RHC, relación que es independiente del resto de variables estudiadas. Por lo tanto, por cada cm que aumenta el perímetro abdominal, existe una disminución del 0,19% de la RHC en la ACM.

En el grupo de mujeres, solo el antecedente de HTA se asocia de forma independiente a la RHC (β -8,74), quedando el perímetro abdominal al borde de la

significación y, como se ve en la gráfica, con un coeficiente β diferente al grupo de hombres.

En el grupo de los hombres, el perímetro abdominal se asoció de forma significativa a la RHC independientemente al resto de factores incluidos en el modelo. Por cada cm de cintura, la RHC de la ACM D disminuye 0,29%. Este modelo explica el 38% de VD con las VI incluidas.

3. GROSOR ÍNTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN

	Regresión lineal múltiple		
	V. Dependiente: GIM		
	GLOBAL	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β		
Edad	0,005	0,006	0,005
Antecedentes HTA	0,08	0,02	-0,04
Tabaco	-0,05	-0,04	0,06
Perímetro abdominal	0,002	0,000	0,003
TAS	-0,06	-0,001	0,000
HOMA categorizada ($\leq 2,53$)	0,09	0,06	0,05
Colesterol total categorizado (<200)	0,03	-0,005	-0,006
	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)
p-valor del Contraste F:	p-value = $<0,01$	p-value = $<0,01$	p-value = $<0,01$
Coeficiente de Determinación ajustado:	R ² -Adj = 0,29	R ² -Adj = 0,2715	R ² -Adj = 0,2574

Tabla 31: análisis de regresión lineal múltiple del grosor íntima media en la ACC. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

En el modelo del grupo global, el GIM se relacionaba de forma independiente con el perímetro abdominal (β 0,002, $p < 0,01$). Por tanto, por cada cm de PerAbd el GIM era 0,002 mm más grueso. Esta variable también se asociaba con la edad en el grupo de los hombres. El modelo explica el 29% de la variable dependiente.

En el grupo de las mujeres el GIM se relacionaba de forma independiente con la edad y con la TAS en el momento del estudio neurosonológico. Sin embargo no existía

relación alguna con el perímetro abdominal. Este modelo explicaba el 27% de la variable dependiente.

En el grupo de hombres, el GIM se relacionaba de forma independiente con el perímetro abdominal (β 0,003, $p < 0,01$). Por tanto, por cada aumento del PerAbd en 1 cm el GIM era 0,003 mm más grueso. Esta variable también se asociaba con la edad en el grupo de los hombres. El modelo explica el 26% de la variable dependiente.

4. DIÁMETRO INTERADVENTICIAL

	Regresión lineal múltiple		
	V. Dependiente: DmlA		
	GLOBAL	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β		
Edad	0,02	0,03	0,03
Antecedentes HTA	-0,03	0,009	-0,09
Tabaco	-0,00	-0,04	0,01
Perímetro abdominal	0,014	0,009	0,016
TAS	0,08	-0,05	0,08
HOMA categorizada ($\leq 2,53$)	-0,00	0,25	0,12
Colesterol total categorizado (< 200)	-0,01	-0,18	-0,02
	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)
p-valor del Contraste F:	p-value = $< 0,01$	p-value = $< 0,01$	p-value = $< 0,01$
Coeficiente de Determinación ajustado:	R^2 -Adj = 0,46	R^2 -Adj = 0,20	R^2 -Adj = 0,34

Tabla 32: análisis de regresión lineal múltiple del diámetro interadventicial en la ACC. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

Tanto en el grupo global como en el de los hombres el DmlA se relacionaba de forma independiente con el perímetro abdominal. Por tanto, por cada aumento del PerAbd en 1 cm existía un DmlA 0,014 mm más ancho en el grupo global, 0,009 en las mujeres y 0,016 en los hombres. Esta variable también se asociaba con la edad en el grupo de los hombres. El modelo explica el 46% de la variable dependiente en el grupo global, 20% en las mujeres y el 20% en el de los hombres.

	Regresión lineal múltiple		
	V. Dependiente: VBDF		
	GLOBAL	MUJERES	HOMBRES
	Coeficiente β		
Edad	0,22	-0,05	0,02
Antecedentes HTA	-8,01	-10,4	-2,8
Tabaco	-0,4	-0,04	-5,3
Perímetro abdominal	-0,11	-0,07	-0,01
TAS	-0,01	0,03	-0,02
HOMA categorizada ($\leq 2,53$)	-0,05	-6,3	2,1
Colesterol total categorizado (<200)	0,05	2,3	1,4
	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)	Modelo no significativo
p-valor del Contraste F:	p-value = $<0,01$	p-value = 0,04	p-value = 0,57
Coeficiente de Determinación ajustado:	R²-Adj = 0,09	R²-Adj = 0,1106	R²-Adj = -0,0252

Tabla 33: análisis de regresión lineal múltiple de la vasodilatación braquial dependiente de flujo. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

En el grupo global, solo la HTA se asoció con la VBDF mientras que en el grupo de las mujeres el modelo fue significativo con el antecedente de HTA y un índice de HOMA menor de 2,53. En ningún caso el perímetro abdominal se asoció con la variable dependiente.

4.2.4. PARTICIPACIÓN DE LAS MOLÉCULAS

En aquellas variables en las que se encontró asociación independiente con el perímetro abdominal (velocidad media de la ACM, RHC de la ACM, GIM y DmIA) se procedió a analizar la influencia de las moléculas utilizadas en este trabajo. Para lograrlo, se las incluyó en los modelos de regresión lineal usados para cada variable dependiente.

Sin embargo, la inclusión de las moléculas no podía hacerse directamente con los valores de su concentración plasmática debido al fenómeno de colinealidad con la variable independiente, el perímetro abdominal. La colinealidad aparece cuando entre algunas de las variables independientes consideradas para construir los modelos existe un alto grado de correlación (están muy relacionadas). Como el interés de esta investigación residía fundamentalmente en estimar el efecto del perímetro abdominal en las variables hemodinámicas del estudio, el problema existía por la alta correlación entre el perímetro abdominal y las variables moleculares utilizadas: leptina, adiponectina, PCR, IL-6, TNF- α y VCAM (cfr. Tabla 34).

Para resolver este problema de potencial multicolinealidad, se estimó un Modelo de Regresión Lineal Simple para cada molécula, donde el perímetro abdominal se consideró como variable explicativa. Por ejemplo:

$$\text{Leptina} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 * \text{Perímetro Abdominal} + \text{Parte No Explicada}$$

De este modo se cuantificaba la parte de la variable molecular explicada por el perímetro abdominal y la parte no explicada. La parte no explicada (residuos de estos modelos de regresión lineal simple) era la información de la variable molecular que realmente no estaba relacionada con el perímetro abdominal.

Por lo tanto, la parte no explicada o residuos de estos modelos fue la información de estas variables moleculares que fue usada posteriormente en este trabajo en los Modelos de Regresión Lineal Múltiple.

A continuación mostramos los datos de correlación estratificado por sexos, dado que los análisis posteriores lo exigen así.

En la siguiente tabla mostramos el análisis de correlación entre el perímetro abdominal y las variables moleculares, estratificado por sexo. Los valores en negrita son aquellos en los que se encontró asociación estadísticamente significativa.

	GLOBAL		MUJERES		HOMBRES	
	r	β	r	β	r	β
Leptina	0,53	0,38	0,78	1,22	0,70	0,62
Adiponectina	0,39	-1,21	0,41	-1,18	0,21	-0,78
PCR	0,44	2,21	0,57	2,39	0,26	1,39
IL-6	0,36	2,75	0,37	2,56	0,38	2,78
TNF-A	0,29	3,0	0,32	3,7	0,19	1,54
S-VCAM	0,10	0,01	0,15	0,11	-0,05	-0,04

Tabla 34: análisis bivalente del PerAbd con las moléculas estudiadas. Se muestran en negrita los valores con significación estadística.

Como ya se ha mencionado, los resultados expresan una fuerte asociación entre la variable independiente (perímetro abdominal) y la mayoría de estas moléculas. En esos casos, para evitar la colinealidad, y tal y como se ha explicado, no es posible incluir los valores crudos de las variables en el modelo multivariable, pero sí los residuos de la asociación perímetro abdominal-molécula, es decir, aquella parte del valor de la molécula que no viene determinada por el perímetro abdominal y por tanto aquella parte que puede relacionar la molécula con la variable dependiente analizada.

Se realizó un modelo multivariante que incluía los residuos de las moléculas estudiadas para cada una de las variables dependientes en las que se había encontrado influencia del perímetro abdominal. Estos modelos en realidad tratan de profundizar en el papel de los biomarcadores subrogados a la hora de condicionar la influencia de la obesidad sobre cada una de las variables dependientes, es decir, sobre la hemodinámica cerebral y la disfunción/remodelado arterial, representado en nuestro estudio por las VD:

- Velocidad media ACM
- RHC ACM
- GIM
- DmIA

La selección de qué moléculas se analizaban en el análisis multivariante de cada variable dependiente citada se realizó en dos pasos. En el primero, se estimó mediante análisis bivalente aquellas moléculas en las que existía asociación con la variable dependiente que correspondiera. Después, en el estudio multivariante de cada variable

dependiente se fue incluyendo y extrayendo cada molécula del modelo de regresión hasta conseguir uno con la máxima R^2 , lo cual indicara que incluía las variables que predecían la variable dependiente en cuestión. En los siguientes apartados se muestra el modelo de regresión lineal múltiple final, con las moléculas seleccionadas para cada caso. En cada casilla se muestra el coeficiente β . Los números en negrita muestran la existencia de significación estadística ($p < 0,05$).

VELOCIDAD MEDIA DE LA ACM

	Regresión Lineal Múltiple V. Dependiente: VM ACMD HOMBRES	
	Sin moléculas	Con moléculas
Constante (beta 0)	76,61	65,98
Edad	-0,50	-0,44
Antecedentes HTA (sí)	1,28	
Tabaco (sí)	6,71	7,29
Perímetro abdominal	-0,26	-0,26
TAS	0,15	0,18
Homa categorizada >2,53	3,86	3,12
Colesterol total categorizado >=200	3,64	3,75
Leptina categorizado (P>75)		7,24
	Significativo globalmente (F)	Significativo globalmente (F)
P-valor del Contraste F:	p-value = <0,01	p-value = <0,01
Coefficiente de Determinación ajustado:	R²-Adj = 0,38	R²-Adj = 0,43

Tabla 35: estudio de los modelos de regresión lineal múltiple sin (izquierda) y con moléculas (derecha) correspondiente a la variable dependiente velocidad media de la ACM.

En el modelo en el que se introduce el residuo de las moléculas existe asociación estadística sólo con el residuo de leptina y se mantiene la asociación estadística del PerAbd con la velocidad media de la ACM.

Por tanto, hay un efecto del perímetro abdominal sobre la velocidad media de la ACM mediado por la leptina, pero también un efecto independiente a esta molécula.

RESERVA HEMODINÁMICA CEREBRAL DE LA ACM

	Regresión Lineal Múltiple V. Dependiente: RHC ACMD HOMBRES	
	Sin moléculas	Con moléculas
Constante (beta 0)	68,8	68,8
Edad	0,04	0,04
Antecedentes HTA (sí)	-0,07	-0,07
Tabaco (sí)	0,16	0,16
Perímetro abdominal	-0,29 (p<0,01)	-0,29 (p<0,01)
TAS	-0,16	-0,16
Homa categorizada >2,53	-0,13	0,12
Colesterol total categorizado >=200	0,15	0,15
Leptina categorizado (P>75)		-0,30
	Significativo globalmente	Significativo globalmente
P-valor del Contraste F:	p-value = <0,01	p-value = <0,01
Coefficiente de Determinación ajustado:	R²-Adj = 0,15	R²-Adj = 0,15

Tabla 36: estudio de los modelos de regresión lineal múltiple sin (izquierda) y con moléculas (derecha) correspondiente a la variable dependiente reserva hemodinámica cerebral de la ACM.

En el modelo en el que se introduce el residuo de las moléculas existe asociación estadística con el residuo de leptina y se mantiene la asociación estadística del PerAbd con la RHC de la ACM.

Por tanto, hay un efecto del perímetro abdominal sobre la RHC de la ACM mediado por la leptina, pero también un efecto independiente a esta molécula.

GROSOR ÍNTIMA MEDIA

	Regresión Lineal Múltiple V. Dependiente: GIM HOMBRES	
	Sin moléculas	Con moléculas
Constante (beta0)	0,16	0,40
Edad	0,005	0,004
Antecedentes HTA (sí)	-0,04	-0,037
Tabaco (sí)	0,06	0,045
Perímetro abdominal	0,003 (p)	0,002
TAS	0,000	-0,001
Homa categorizada >2,53	0,05	0,069
Colesterol total categorizado >=200	-0,006	0,013
Leptina categorizado (P>75)		-0,092
	Significativo globalmente	Significativo globalmente
P-valor del Contraste F:	p-value = <0,01	p-value = 0,01
Coefficiente de Determinación ajustado:	R²-Adj = 0,26	R²-Adj = 0,29

Tabla 37: estudio de los modelos de regresión lineal múltiple sin (izquierda) y con moléculas (derecha) correspondiente a la variable dependiente grosor íntima media de la ACC.

Según este modelo, los niveles de leptina se asocian al GIM de forma independiente y hacen desaparecer la relación del PerAbd con esta variable dependiente.

Por tanto, la relación entre el Per Abd y el GIM en el grupo de los hombres estaría mediada por la leptina.

	Regresión Lineal Múltiple V. Dependiente: DmIA GLOBAL	
	Sin moléculas	Con moléculas
Constante (beta 0)	4,49	5,8
Sexo	0,68	0,52
Edad	0,02	0,02
Antecedentes HTA (sí)	-0,03	-0,01
Tabaco (sí)	0,01	0,01
Perímetro abdominal	0,014	0,21
TAS	0,08	0,10
Homa categorizada >2,53	0,04	0,07
Colesterol total categorizado >=200	0,6	0,6
Leptina categorizado (P>75)		0,24
	Significativo globalmente	Significativo globalmente
P-valor del Contraste F:	p-value = <0,01	p-value = 0,01
Coefficiente de Determinación ajustado:	4,49	5,8

Tabla 38: estudio de los modelos de regresión lineal múltiple sin (izquierda) y con moléculas (derecha) correspondiente a la variable dependiente diámetro interadventicial de la ACC.

Según este modelo, los niveles de leptina se asocian al DmIA de forma independiente y hacen desaparecer la relación del PerAbd con esta variable dependiente.

Por tanto, la relación entre el Per Abd y el DmIA en el grupo de los hombres estaría mediada por la leptina.

4.2.5. ANÁLISIS DE ATEROMATOSIS CAROTÍDEA

Con esta variable dependiente dicotómica (presencia o no placas de ateroma a nivel de la carótida interna) realizamos un análisis de comparación de medias (perímetro abdominal).

Tomando como grupo casos los pacientes con ateromatosis (placas <50%, no hubo mayor grado de estenosis, N= 10) y como controles aquellos sin ateromatosis carotídea (N =149) hicimos una comparación de medias del perímetro abdominal mediante t de Student:

	PerAbd (cm)	Diferencia	IC 95%	p
Sin placas	97,2	17,0	9,9-24	<0,01
Con placas	114,2			

Tabla 39: comparación de medias (t Student) del perímetro abdominal en los pacientes con y sin placas de ateroma.

Por tanto, el grupo de pacientes con placas de ateroma carotídeas presentaba de forma significativa un mayor perímetro abdominal. Una vez encontradas diferencias significativas de longitud de perímetro abdominal en el análisis bivalente con la presencia de placas de ateroma, se procedió a realizar un análisis multivariante mediante regresión logística, dado el carácter cualitativo de la variable dependiente.

Para seleccionar las covariables incluidas en el modelo, realizamos nuevos estudios de asociación bivalente mediante tablas de contingencia (chi cuadrado/Pearson) para las variables cualitativas (sexo y antecedentes de HTA e hipercolesterolemia). Para las variables continuas (edad, índice de HOMA como marcador de resistencia insulínica) se realizó inicialmente una comparación de medias (t Student) y si se encontraba una asociación estadística con la presencia de placas se dicotomizaba la variable mediante una curva ROC de cara a poder ser incluida en el modelos de regresión logística posterior.

- Edad:

	Edad (años)	Diferencia	IC 95%	p
Sin placas	45,9	20,4	13,5-27,2	<0,01
Con placas	66,3			

Tabla 40: comparación de medias (t Student) de la edad en los pacientes con y sin placas de ateroma.

Para incluirla en el modelo de regresión logística final, esta variable se categorizó como variable cualitativa dicotómica. Mediante curva ROC se estableció como punto de corte 50 años (área bajo la curva 0,91, S 0,90, E0,71). Con este punto de corte la evaluación por tabla de contingencia con la variable dependiente era:

Edad categorizado 50		PLACAS EN CAROTIDAS		Total	p Fisher
		NO TIENE	< 50 %		
<50	Recuento	101	0	101	<0,01
	Frecuencia esperada	94,6	6,4	101,0	
	% de Edad categorizado 50	100,0%	,0%	100,0%	
=>50	Recuento	48	10	58	
	Frecuencia esperada	54,4	3,6	58,0	
	% de Edad categorizado 50	82,8%	17,2%	100,0%	
Total	Recuento	149	10	159	
	Frecuencia esperada	149,0	10,0	159,0	
	% de Edad categorizado 50	93,7%	6,3%	100,0%	

Tabla 40: tabla de contingencia (chi-cuadrado) de asociación de la variable edad dicotomizada con la presencia de ateromatosis carotídea.

- Índice de HOMA:

	HOMA	Diferencia	IC 95%	p
Sin placas	1,8	0,9	-	0,08
Con placas	2,7			

Tabla 41: comparación de medias (t Student) del índice de HOMA en los pacientes con y sin placas de ateroma.

- Sexo:

		PLACAS EN CAROTIDAS		Total	p Fisher
		NO TIENE	< 50 %		
MUJER	Recuento	96	4	100	0,12
	Frecuencia esperada	93,7	6,3	100,0	
	% de Edad categorizado 50	96,0%	4,0%	100,0%	
HOMBRE	Recuento	53	6	59	
	Frecuencia esperada	55,3	3,7	59,0	
	% de Edad categorizado 50	89,8%	10,2%	100,0%	
Total	Recuento	149	10	159	
	Frecuencia esperada	149,0	10,0	159,0	
	% de Edad categorizado 50	93,7%	6,3%	100,0%	

Tabla 42: tabla de contingencia (chi-cuadrado) de asociación del sexo con la presencia de aterosclerosis carotídea.

- Antecedentes personales de HTA:

AP HTA		PLACAS EN CAROTIDAS		Total	p Fisher
		NO TIENE	< 50 %		
NO	Recuento	120	2	122	<0,01
	Frecuencia esperada	114,3	7,7	122,0	
	% de Edad categorizado 50	98,4%	1,6%	100,0%	
SI	Recuento	28	8	36	
	Frecuencia esperada	33,7	2,3	36,0	
	% de Edad categorizado 50	77,8%	22,2%	100,0%	
Total	Recuento	148	10	158	
	Frecuencia esperada	148,0	10,0	158,0	
	% de Edad categorizado 50	93,7%	6,3%	100,0%	

Tabla 43: tabla de contingencia (chi-cuadrado) de asociación del antecedente de HTA con la presencia de aterosclerosis carotídea.

- Antecedente personal de hipercolesterolemia

AP hipercolesterolemia		PLACAS EN CAROTIDAS		Total	p Fisher
		NO TIENE	< 50 %		
NO	Recuento	120	3	123	<0,01
	Frecuencia esperada	115,2	7,8	123,0	
	% de Edad categorizado 50	97,6%	2,4%	100,0%	
Sí	Recuento	27	7	34	
	Frecuencia esperada	31,8	2,2	34,0	
	% de Edad categorizado 50	79,4%	20,6%	100,0%	
Total	Recuento	147	10	157	
	Frecuencia esperada	147,0	10,0	157,0	
	% de Edad categorizado 50	93,6%	6,4%	100,0%	

Tabla 43: tabla de contingencia (chi-cuadrado) de asociación del antecedente de hipercolesterolemia con la presencia de ateromatosis carotídea.

- Antecedente personal de tabaquismo

TABACO SÍ O NO		PLACAS EN CAROTIDAS		Total	p Fisher
		NO TIENE	< 50 %		
NO	Recuento	112	8	120	<0,01
	Frecuencia esperada	112,3	7,7	120,0	
	% de Edad categorizado 50	93,3%	6,7%	100,0%	
Sí	Recuento	33	2	35	
	Frecuencia esperada	32,7	2,3	35,0	
	% de Edad categorizado 50	94,3%	5,7%	100,0%	
Total	Recuento	145	10	155	
	Frecuencia esperada	145,0	10,0	155,0	
	% de Edad categorizado 50	93,5%	6,5%	100,0%	

Tabla 44: tabla de contingencia (chi-cuadrado) de asociación del antecedente de tabaquismo con la presencia de ateromatosis carotídea.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se incluyeron como covariables en el análisis multivariante:

- Edad categorizada (50 años)

- AP HTA
- AP hipercolesterolemia
- Perímetro abdominal categorizado

A estas añadimos el índice de HOMA por presentar una clara tendencia a la significación y el sexo por criterio clínico.

La siguiente tabla muestra los resultados de la regresión logística.

	OR	IC 95%	p	R ² Cox y Snell	R ² Nagelkerke
EDAD (>50)	>10 ⁶		<0,01	0,19	0,52
HTA	7,05	1,2-42,2	0,03		
HCOL	5,80	1,1-31,1	0,04		
PerAbd	NS	NS	0,25		
Tabaco	NS	NS	0,36		
Sexo	NS	NS	0,54		
HOMA (>2,53)	NS	NS	0,70		

Tabla 44: modelo de regresión logística de la presencia de ateromatosis carotídea.

En resumen: en el ajuste multivariante se observa que la aparición de ateromatosis carotídea en este grupo se relaciona con la presencia de edad >50 años y antecedente de HTA e hipercolesterolemia, mientras que el perímetro abdominal NO es un factor de riesgo independiente.

4.3. RESUMEN DE TODOS LOS RESULTADOS

BIVARIANTE

En la tabla se muestra el valor del coeficiente β de la relación entre el Perímetro Abdominal y la variable dependiente correspondiente. Entre paréntesis se indica el grado de significación.

Así, el perímetro abdominal se asocia con:

	GLOBAL	MUJERES	HOMBRES
VM ACM	-0,20 (p <0,01)	-0,08 (p 0,03)	-0,24 (p 0,02)
IP ACM	NS	NS	NS
RHC ACM	-0,20 (p <0,01)	-0,19 (p 0,01)	-0,18 (p <0,05)
GIM	0,003 (p <0,01)	NS	0,004 (p <0,01)
DmIA	0,02 (<0,01)	0,01 (<0,01)	0,02 (<0,01)
VBDF	-0,14 (p 0,02)	-0,16 (p 0,02)	NS
Ateromatosis carotídea	Diferencia p <0,01	-	-

Tabla 45: resumen de los estudios bivariantes de las diferentes variables dependientes estudiadas (columna de la izquierda) con el perímetro abdominal en el grupo global y por sexos. Se indica el coeficiente de regresión β y en paréntesis el grado de significación estadística. NS: no significativo.

MULTIVAARIANTE

En la tabla se muestra el valor del coeficiente β de la relación entre el Perímetro Abdominal y la variable dependiente correspondiente. Los resultados con significación estadística se muestran en negrita.

Así, el perímetro abdominal se asocia con:

	GLOBAL	MUJERES	HOMBRES
VM ACM	NS	NS	-0,26
IP ACM	NS	NS	NS
RHC ACM	-0,15	-0,19 (p 0,09)	-0,29
GIM	0,002	NS	0,003
DmIA	0,014	0,009	0,016
VBDF	NS	NS	NS
Ateromatosis carotídea	NS		

Tabla 46: resumen de los estudios multivariantes de las diferentes variables dependientes estudiadas (columna de la izquierda) con el perímetro abdominal en el grupo global y por sexos. Se indica el coeficiente de correlación β y en paréntesis el grado de significación estadística. NS: no significativo.

MULTIVAARIANTE CON MOLÉCULAS

El perímetro abdominal se asocia con:

	GLOBAL	MUJERES	HOMBRES
VM ACM	-	-	-0,26 leptina parcialmente
IP ACM	-	-	-
RHC ACM	-0,15 ($p < 0,01$)	-	-0,29 leptina parcialmente
GIM	0,002	-	0,003 mediado por la leptina
DmIA	0,14 mediado por la leptina	0,12 mediado por la leptina	0,24 mediado por la leptina
VBDF	-	-	-
Ateromatosis carotídea	-	-	-

Tabla 47: resumen de los estudios multivariantes de las diferentes variables dependientes estudiadas (columna de la izquierda) con el perímetro abdominal en el que se han añadido las moléculas. Se indica el coeficiente de regresión β y en paréntesis el grado de significación estadística. NS: no significativo.

5. DISCUSIÓN

Como ya se ha explicado en la introducción de la memoria, la obesidad proporciona un mayor riesgo cardiovascular y también específicamente cerebrovascular. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de esta última relación no es bien conocido. La hipótesis principal de este trabajo era que el aumento ponderal condiciona una alteración de la hemodinámica cerebral, lo que de ser cierto ayudaría a explicar la mayor incidencia de la patología cerebrovascular en los obesos. Para probar nuestra hipótesis desarrollamos un estudio observacional de prevalencia y asociaciones cruzadas porque, como se razona más adelante, era el más apropiado para el contexto clínico en el que nos situamos.

En nuestro trabajo el método elegido para valorar la hemodinámica cerebral fue la ultrasonografía transcraneal, por cuanto se trata de una técnica sencilla, reproducible, accesible y no invasiva. La manera de estimar la hemodinámica cerebral fue doble: se hizo un registro de velocidades de flujo de la principal arteria cerebral (arteria cerebral media) y además se calculó la reserva hemodinámica cerebral en esta misma arteria. El cálculo de la RHC permitía mediante una prueba dinámica conocer la situación funcional de las arteriolas cerebrales, ya que esta técnica mide la capacidad del árbol vascular para mantener una homeostasis correcta. De esta manera, utilizando una única tecnología, podíamos tener una aproximación completa del estado hemodinámico cerebral de un paciente, ya que explorábamos no sólo la situación de flujo basal en sus grandes arterias, sino también la capacidad de reserva adaptativa de sus arteriolas.

Nuestro trabajo pretendía además investigar, de ser cierto que la obesidad alteraba la hemodinámica cerebral, el modo en que esto se producía. Como ya se ha explicado previamente aquí, el tejido adiposo se comporta como un auténtico órgano endocrino, capaz de producir adipoquinas y adipocitoquinas y en este proyecto pretendíamos valorar si una potencial peor hemodinámica cerebral en los obesos podría estar mediada por la presencia de estas moléculas.

En cuanto a la hipótesis principal del trabajo, se ha logrado demostrar que el aumento de peso se relaciona con una peor hemodinámica cerebral, tanto con una peor velocidad

de flujo de las principales arterias craneales (aunque esto solo ha podido demostrarse para el sexo masculino) como con su capacidad para dilatarse frente a un estímulo propio (RHC).

Además, y de acuerdo con lo que habíamos propuesto, la relación peso/hemodinámica cerebral se ajusta a un modelo lineal, de manera que la situación hemodinámica cerebral empeora proporcionalmente según la intensidad del exceso de peso. Esto significa que esta interacción acontece en todo el intervalo de perímetro abdominal estudiado, abarcando desde la normalidad a cualquier grado de sobrepeso u obesidad. Es interesante destacar de nuevo que, como ya se comentó en la introducción de la memoria, también la relación del perímetro abdominal con el riesgo de patología cardiovascular o ictus es proporcional al grado de exceso de peso, y se ajusta a un modelo lineal^{34, 46, 47}.

Igualmente, y como se propuso en las hipótesis de este estudio, la asociación del perímetro abdominal con una peor hemodinámica cerebral es independiente de la presencia de los factores de riesgo vascular más habituales, como se pone de manifiesto en los análisis multivariantes realizados. Este hecho es relevante por cuanto la mayor parte de los pacientes obesos son a la vez hipertensos, hiperlipidémicos o diabéticos. De nuevo merece la pena recordar que los datos epidemiológicos ya mencionados también muestran que tanto sobrepeso como obesidad son en sí mismos un factor de riesgo para padecer ictus, independientemente de la coexistencia o no de otras situaciones de riesgo vascular^{20-32, 176}.

Por tanto, deben existir unos mecanismos intrínsecos al exceso de peso que ocasionan daño en la hemodinámica cerebral. Como ya hemos hablado, estos mecanismos, bien caracterizados en la circulación sistémica, son aún hipotéticos en el lecho vascular cerebral¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

En este lecho, y de acuerdo con los datos disponibles, podrían sugerirse dos maneras de explicar este efecto: por un lado, que fuera secundario a alteración funcional arterial, fundamentalmente por disfunción endotelial; y por otro lado, que lo provocara una alteración morfológica, por el así llamado remodelado vascular. Estos procesos no son

excluyentes entre sí, si bien los resultados de nuestro estudio solo permiten defender la segunda posibilidad, como discutiremos posteriormente:

En nuestro trabajo hemos constatado que **el exceso de peso provoca disminución de la velocidad de flujo de las arterias craneales en el subgrupo de los varones**. En población sana, en la que la presión intracraneal es normal, una disminución en la velocidad de flujo sanguíneo de las grandes arterias cerebrales, como la ACM, puede deberse básicamente a tres circunstancias: un cambio en el diámetro luminal de la misma, una disminución del aflujo global al cerebro o un aumento de las resistencias distales a la arteria estudiada.

La primera posibilidad, la que supone un aumento del diámetro luminal arterial en los obesos ya fue explorada por Selim et al¹³², sin poder comprobar mediante RM de alto campo un calibre de la ACM de población obesa diferente a la de los delgados. Es de destacar que en este estudio no se estratificó la población por sexos, con lo que no sabemos si potencialmente podría haber diferencias entre hombres y mujeres obesos en el diámetro de su ACM.

En cuanto a la caída de flujo global en el exceso de peso, habría que considerar en este caso la presencia de patología cardíaca previa, que condicionara una menor postcarga. Esto no parece posible en nuestros pacientes por dos motivos: se excluyeron pacientes cardiópatas en la muestra elegida, y no era de esperar que existiera cardiopatía subclínica en la población obesa, en la que de hecho encontramos que la TAS no solo no era menor sino incluso mayor a las de la población no obesa (datos no mostrados).

La tercera opción corresponde al aumento de resistencia periférica cerebral. En los siguientes párrafos veremos que es la posibilidad más plausible en la medida que tiene coherencia con el resto de hallazgos. Sin embargo, es cierto que, de ser cierta esta teoría, esperaríamos haber hallado también en los pacientes un mayor índice de pulsatilidad de Gosling. Al respecto debemos recordar que este parámetro tiene una amplitud de valores muy reducida, por lo que se precisaría una potencia estadística muy alta para conseguir encontrar diferencias. En cualquier caso, debemos admitir que este dato no apoya el resto de observaciones en la explicación de nuestros resultados. Para que resulte coherente con el resto de hallazgos de este trabajo, nosotros postulamos que en la obesidad se produce

un aumento de resistencia periférica cerebral derivado de alteración estructural del árbol arteriolar cerebral, como se explica a continuación.

La presencia de menor velocidad de flujo en la ACM unido al **hallazgo de una peor reserva hemodinámica cerebral (en hombre y en mujeres) ante el exceso de peso** apoya la hipótesis de que los cambios hemodinámicos globales son secundarios a un fallo intrínseco del sistema arterial cerebral, y no de circunstancias externas como la función cardiaca. En concreto, el daño de la RHC refuerza la idea de que la alteración vascular cerebral en los obesos no predomina en las arterias del polígono de Willis sino que se ubica preferentemente en las porciones más distales del sistema arterial. Las arteriolas cerebrales son aquellas que determinan la resistencia vascular, pero también son las efectoras de los cambios que permiten regular el flujo cerebral de forma dinámica. Así, una alteración de la RHC se produce cuando existe incapacidad de dilatación y/o contracción de las arteriolas frente los estímulos adecuados (como el CO₂ del carbógeno). Si se asume una alteración a nivel arteriolar puede plantearse si esta es de tipo exclusivamente funcional o bien incluye modificaciones estructurales. A continuación discutiremos sobre estas circunstancias.

- Disfunción arteriolar funcional (no estructural)

El hecho de que no hayamos encontrado alteraciones en la IP haría más plausible esta posibilidad. Cuando se hace referencia a la limitación de la capacidad de las arteriolas para modificar su diámetro (vasodilatación y vasoconstricción) ante estímulos, suele apelarse a la disfunción endotelial, quizá por analogía con lo que ocurre en el sistema vascular sistémico. En el mismo han sido publicados varios trabajos que apoyan la disfunción del endotelio como parte fundamental del mecanismo de daño vascular en el sobrepeso y la obesidad^{81, 177}.

Sin embargo, en el cerebro, el control del tono arteriolar para mantener la homeostasis hemodinámica (RHC) obedece a procesos más complejos y en parte peor conocidos que los sistémicos. Si bien a nivel sistémico se acepta que es la vasodilatación mediada por ON quien ejerce el proceso dominante en el ajuste de la vasoreactividad, en el cerebro se sabe que hay muchos otros efectores. Así, se ha publicado que la RHC cerebral está mediada no sólo por ON¹⁸⁰⁻¹⁸², sino también por otros productos locales¹⁸⁰, el sistema

nervioso simpático¹⁸³, acetilcolina¹⁸⁴ e incluso la actividad y flujo local¹⁸³ y el sistema nervioso vegetativo¹⁸³. Con respecto a este último mediador, estudios más detallados han analizado específicamente el papel de la inervación vascular en el cerebro^{185, 186}. Los trabajos anatómicos muestran que existe una inervación desde los sistemas simpático y parasimpático a las arterias principales del polígono de Willis y piales. Pero además, en las arterias más profundas y de menor calibre, lo que incluye las arteriolas que determinan casi por completo la RHC, existe una muy diversa llegada de fibras nerviosas al vaso y a las células nerviosas circundantes (interneuronas y glía), lo cual conforma la llamada unión neurovascular. Todo ello en su conjunto participa en la modulación del tono arteriolar y sus cambios. Así, está descrita la llegada al vaso de fibras desde múltiples núcleos cerebrales profundos (núcleos del rafe, locus coeruleus tálamo, etc) con muy diferente liberación de neurotransmisores (noradrenalina, acetilcolina, serotonina o glutamato). Desde un punto funcional, un estudio reciente muestra que más del 60% de la RHC cerebral viene mediada por los sistemas simpático y parasimpático y por respuestas miogénicas directas, reactivas a la tensión de estiramiento (bloqueable mediante calcioantagonistas)^{186, 187} sin que parezca que la respuesta endotelial tenga un papel relevante en esta vasorreactividad. En este sentido, en nuestro estudio no hemos encontrado disfunción endotelial sistémica (ver más adelante) pero no hemos analizado específicamente de manera directa o indirecta la existencia de una posible disfunción neuro-vegetativa en los obesos.

En cuanto a la alteración funcional endotelial sistémica ligada a ON, el análisis realizado en nuestra muestra mostró asociación entre el mayor perímetro abdominal y la presencia de vasodilatación braquial disminuida. Sin embargo, el estudio multivariante probó que en realidad es la HTA, asociada al mayor PerAbd, y que actuaba como factor confusor, quien determina la alteración de la vasodilatación sistémica. Además, la sVCAM, marcador reconocido de disfunción endotelial sistémica no apareció en ninguno de los modelos ensayados ligada a la presencia de alteraciones hemodinámicas cerebrales.

Sin embargo, el resultado negativo alcanzado en los tests de disfunción endotelial sistémica no es suficiente como para rechazar la opción de la existencia de disfunción endotelial cerebral debido a dos razones: por un lado, como ya se ha mencionado, por cuanto el sistema arterial cerebral funciona de manera diferente al sistémico; por otro porque una revisión del consenso del protocolo de realización de la técnica de VBDF,

posterior a la realización de este trabajo¹⁶⁸, pone en duda parte de la metodología previamente aceptada¹⁶⁷. En este nuevo consenso se describe que una medición de la arterial braquial con el maguito proximal a la sonda (en el brazo) y no en el antebrazo, puede encontrar resultados no dependientes del endotelio.

Por tanto, y en lo que respecta a la hipótesis funcional como explicación de la alteración en la hemodinámica cerebral que se ha hallado en nuestro trabajo en los pacientes obesos, los resultados no permiten asegurar que esta sea debido a una disfunción endotelial sistémica ligada a ON, aunque parece improbable, ni desde luego puede descartarse la influencia de mecanismos de control local, bien mediados por moléculas de acción regional, bien por alteraciones neuro-vegetativas cerebrales asociadas a la obesidad⁵⁴. Por ejemplo, más adelante veremos el papel de la leptina sobre algunos de los factores moduladores de la mencionada unión neurovascular.

- Daño arteriolar estructural o remodelado arterial:

El remodelado arterial se describe como aquellos cambios estructurales de las arterias en respuesta a aterosclerosis o a cualquier alteración hemodinámica que pretenden mantener el estrés superficial en la luz del vaso. Estos cambios se corresponden con modificaciones de la íntima (desarrollo de neoíntima) y muy probablemente sobre todo con modificaciones de la capa media. En esta capa se describen anomalías de crecimiento y proliferación de los miocitos, pero también alteraciones en la composición de la matriz extracelular, fundamentalmente por aumento del colágeno. Todo ello puede devenir en modificaciones con engrosamiento de la pared (siempre) acompañada o no de modificación de la luz del vaso. Cuando los cambios en la pared preservaban el diámetro luminal se consideraba inicialmente que el remodelado era efectivo, pues se entendía que conseguía contener el estrés superficial contra la pared, mientras que su dilatación o contracción se ha interpretado tradicionalmente como un remodelado ineficiente.

Ha habido varias aproximaciones para el estudio in vivo del remodelado arterial periférico o sistémico. Una de las manifestaciones medibles en arterias periféricas es el aumento de la rigidez arterial, estimada mediante la velocidad de propagación de pulso, claramente afectada en la obesidad y en la hiperinsulinemia¹⁸⁸⁻¹⁹¹. Otra consecuencia del

remodelado, fácilmente detectable mediante ecografía, son los cambios arteriales en la carótida común. Los dos parámetros más usados son el grosor íntima media y recientemente se ha introducido un nuevo parámetro, *el diámetro interadventicial*. Este parámetro aporta información diferente, dado que también explora el remodelado arterial que ocurre hacia fuera de la luz, que sin duda puede ser tan importante como el que ocurre hacia el interior. El parámetro “diámetro interadventicial carotídeo” cobra importancia en la patología cerebrovascular ya que no sólo ha mostrado asociación a la presencia de ictus en estudios transversales, sino que también en un estudio longitudinal reciente se ha podido comprobar que su elevación se asocia a mayor incidencia de ictus isquémicos en población joven sana, mientras que el GIM anómalo no conseguía mostrar tal riesgo¹¹⁷.

Y si el remodelado arterial extra-cerebral se puede cuantificar mediante los métodos indicados, en el territorio vascular cerebral esta misma metodología -basada en la ultrasonografía- es capaz también de detectar un cambio en la conformación estructural de las arteriolas, aunque lo haga de manera indirecta; efectivamente, de existir esta alteración arteriolar, mediante ecografía Doppler será posible identificar un aumento de la resistencia al paso sanguíneo, detectable proximalmente en las arterias del polígono de Willis como menor velocidad media; además, estos cambios tanto en la luz como en la pared arteriolar, que se producen por alteraciones de la celularidad y la matriz intercelular, afectarán potencialmente a su capacidad de vasodilatación y por tanto alterarán la autorregulación cerebral. El estudio de Hamner¹⁸⁶ prueba que una parte esencial del mecanismo de la RHC cerebral se ejerce por respuesta miogénica directa a cambios derivados de la distensión sobre la pared arterial y que por ello una alteración de las células musculares vasculares y la matriz donde se ubican puede repercutir seriamente en la capacidad de modulación del flujo cerebral. Pues bien, en obesidad se han realizado varios estudios en modelos animales que muestran efectivamente cambios estructurales de las arterias cerebrales en ratas obesas^{119, 121}, con existencia de migración, proliferación muscular y también cambio de la matriz extracelular¹⁹² (que sufre aumento de colágeno y actividad metaloproteasa). Estos hallazgos, tal y como se preveía, se asocian a una peor vasodilatación arterial y a infartos cerebrales mayores en modelos animales de isquemia^{119,}

193.

No se han realizado estudios específicos para cuantificar remodelado arterial cerebral en humanos obesos, entre otros motivos por la dificultad de acceso morfológico *in vivo* a estas arterias. Nuestro trabajo, al igual que otros dos previos^{132, 133} ha encontrado alteración de la vasorreactividad cerebral en obesos. Y nuestra hipótesis, que no ha sido planteada previamente, es que estas alteraciones se deben al menos en parte, a un proceso de remodelado vascular cerebral. Además, el proceso de remodelado también afecta a las grandes arterias que nutren el cerebro, como prueban los hallazgos realizados, por este y otros trabajos, en carótida común. Efectivamente, también en nuestro estudio hemos encontrado un engrosamiento del complejo íntima media en la arteria carótida común, lo cual se postula como un marcador *per se* de remodelado arterial; pero además también hemos hallado asociación independiente del perímetro abdominal con el diámetro interadventicial carotídeo. Estos cambios se dan en nuestra muestra de obesos sin que haya alteraciones en el diámetro luminal, dado que el diámetro inter-intimal no se modificaba ligado al perímetro abdominal (datos no mostrados). Por tanto, deberían considerarse una expresión de remodelado adaptativo. Un reciente estudio sobre población con síndrome metabólico¹¹² indica, sin embargo, que la preservación del diámetro luminal no asegura tal adaptación correcta. Los autores calcularon el estrés superficial del vaso, hallando que pese al mantenimiento de la luz, éste se encontraba alterado. En este mismo estudio se presenta otro resultado interesante y en consonancia con nuestros hallazgos: se hizo un seguimiento longitudinal de la muestra, que demostró que el primer cambio anatómico que aparecía sobre la arteria era el crecimiento del diámetro interadventicial y solo después aparecía el aumento del GIM. En nuestra población, la asociación del tamaño del perímetro abdominal con el diámetro interadventicial se producía en todo el grupo, mientras que la asociación con el GIM sólo se daba en el grupo de hombres. Dado que los sujetos no presentaban patología cardíaca ni cerebrovascular en el momento del estudio, puede especularse que nuestro estudio se podría haber realizado en una fase lo suficientemente precoz como para que los cambios fueran más evidentes en el DmIA, pero no aún en el GIM.

Otro motivo más para pensar que existe remodelado arterial en los obesos es el hallazgo en nuestra muestra de que la relación PerAbd con GIM y diámetro interadventicial se ejerce mediante la acción de la leptina. Estudios previos ya habían mostrado que esta

molécula está implicada en el engrosamiento de la GIM en la obesidad¹²², pero en los últimos años otros muchos trabajos han demostrado asimismo su capacidad para influir en la anatomía vascular; así se ha relacionado a la leptina con la rigidez arterial (medida como velocidad de propagación de pulso)¹⁹⁴, la angiogénesis, la proliferación de neoíntima¹⁹⁵ y con el crecimiento y proliferación de células musculares en la pared del vaso^{191, 195}. Por tanto nuestros resultados son congruentes con el conocimiento previo y apuntalan la teoría del remodelado arterial mediado por leptina en los obesos.

Finalmente, debe indicarse la ausencia de relación independiente entre el grado nutricional y la presencia de ateromatosis en las arterias carótidas. La bibliografía corrobora este hallazgo. Si bien hay numerosos trabajos publicados que muestran asociación entre el estado ponderal y el GIM carotídeo, apenas existen artículos que relacionen el exceso de peso con la presencia de placas de ateroma. Esto sugiere la existencia de un sesgo de publicación, con potencial ausencia de comunicación de trabajos que aunque realizados, no llegaron a hallar relación entre obesidad y ateromatosis carotídea. Los pocos artículos publicados encuentran mayoritariamente resultados similares a los nuestros, con desaparición en el análisis multivariante de cualquier relación entre placas de ateroma y obesidad^{131, 196, 197}. Sólo hemos hallado en la literatura dos trabajos que hayan publicado asociación independiente entre obesidad y presencia de placas de ateroma, y en ambos el estudio se hizo sobre una población muy concreta (mujeres postmenopáusicas)^{198, 199}. Todos estos datos refuerzan la idea de que el engrosamiento del complejo íntima media y el aumento del diámetro interadventicial pudieran reflejar enfermedad aterosclerótica, pero probablemente no están directamente relacionados con el desarrollo de placas de ateroma¹¹⁴.

Pero sea cual fuere, estructural o funcional, el cambio experimentado por el lecho vascular cerebral en los obesos, es necesario indagar en cualquier caso el mecanismo por el que estas alteraciones se producen. Tanto la alteración funcional como los cambios estructurales de remodelado arteriolar cerebral en la obesidad deberían ser mediados por mecanismos que actúan a distancia, dado que no existe tejido adiposo en el sistema nervioso. Debido a ello, en el diseño de nuestro trabajo se decidió añadir un análisis molecular de diferentes sustancias que participan en procesos fisiopatológicos asociados al daño vascular, todos ellos descritos previamente en la introducción de esta memoria:

inflamación sistémica (PCR, TNF- α , IL-6), disfunción endotelial (sV-CAM), resistencia insulínica (índice de HOMA) y secreción de adipocinas (leptina y adiponectina).

El análisis pormenorizado de los resultados obtenidos en este trabajo para cada una de ellas nos ha permitido identificar a la leptina como la sustancia fundamentalmente implicada fundamentalmente en la relación del perímetro abdominal con el daño vascular cerebral.

A continuación discutiremos las razones y procesos subyacentes que pueden justificar tal relación y la ausencia de participación del resto, que llamativamente sí se han asociado al daño vascular sistémico presente en el exceso de peso¹⁹⁵. Antes de continuar es preciso sin embargo reconocer que además de las moléculas estudiadas en este trabajo, se han ido describiendo con posterioridad al diseño del mismo nuevas sustancias asociadas al tejido adiposo con potencial capacidad para mediar el daño vascular; las más importantes son: resistina, PAI-1 y CCL2. Dado que una parte del efecto asociativo entre obesidad y peor hemodinámica cerebral (VM y RHC) no parece estar mediado por leptina, existiría sin embargo la posibilidad de que sí participara alguna de las nuevas moléculas mencionadas.

- Inflamación:

Una de las primeras observaciones que llevó a considerar al tejido adiposo como metabólicamente activo fue la presencia de un estado proinflamatorio a nivel tisular local y sistémico en las personas con exceso de peso. Se ha comprobado que en el tejido adiposo de los obesos existe un acúmulo anómalo de células del sistema inmune, con fenotipo y actividad proinflamatoria. Además, por formación local o por inducción en otros órganos como el hígado, existe también en estos pacientes un aumento plasmático de citoquinas proinflamatorias, llamadas por tanto adipocitoquinas, de las que las más importantes son PCR, TNF- α e IL-6²⁰⁰⁻²⁰². Esta inflamación se ha asociado a diversos procesos que devienen finalmente en daño vascular, como son la formación de reactantes del oxígeno²⁰³, resistencia a la insulina^{62,64,204}, y con ello disfunción endotelial²⁰⁵ y cambios ateroscleróticos²⁰⁶.

Sin embargo, en nuestra muestra no hemos encontrado ninguna relación de los niveles séricos de estas moléculas con el daño vascular cerebral asociado al perímetro abdominal. Esto hace plantear que la inflamación asociada al exceso de peso no es uno de los mecanismos subyacentes a la alteración de la hemodinámica cerebral.

La principal explicación que encontramos proviene del origen de estas moléculas y su topografía en el contexto de la obesidad. Cada vez existen más evidencias de que la principal fuente “metabólica y proinflamatoria” del tejido adiposo se concentra en unos acúmulos de adipocitos ubicados alrededor de los vasos: el denominado tejido adiposo perivascular^{195, 207}. Se da la circunstancia de que el tejido visceral es especialmente abundante en estas agrupaciones alrededor de las arterias y es muy probable que esto influya sobre la mayor capacidad deletérea vascular del patrón abdominal visceral de obesidad. Debido a ello, distribuciones corporales diferentes del tejido adiposo, con menos riesgo vascular asociado, se han llegado a denominar incluso como *obesidad metabólicamente saludable*^{195, 208}. Lo interesante del caso en nuestro contexto es que el efecto de las moléculas producidas en el tejido adiposo perivascular, aparte de ejercerse a distancia, es fundamentalmente paracrino, es decir, por liberación local de estas moléculas en los *vasa vasorum* de cercanía. Esta misma circunstancia se da en el corazón, mediada por el tejido adiposo epicárdico. Por extensión, podría intuirse que en el territorio cerebral, y ya que las arterias cerebrales no cuentan con tejido adiposo perivascular^{209, 210} no se produciría daño vascular mediado por adipocitoquinas. Además no existe un acuerdo unánime en la literatura para aceptar que las moléculas inflamatorias, sin duda relacionadas con el daño vascular sistémico, lo estén también con el daño vascular cerebral; por ejemplo, en el caso del TNF- α , a nivel cerebral se ha podido describir tanto un efecto vasodilatador como constrictor y en concreto, en el lecho arteriolar, parece que predominaría el vasodilatador, por lo que su implicación en la alteración de la RHC parece altamente improbable²¹¹.

- Disfunción endotelial:

El exceso de peso también se ha asociado a disfunción endotelial sistémica^{105, 177}. Tanto los ácidos grasos libres como la insulina y las adipoquinas desencadenan mecanismos

fisiopatológicos complejos que acaban por alterar la función endotelial. Estas sustancias inducen la activación de las células endoteliales, que modifican su expresión génica, entre otras consecuencias con la consiguiente formación de proteínas de adhesión de superficie para células inflamatorias, acción que inicia el proceso inflamatorio local. La activación del endotelio y la inflamación consecuente se consideran un paso precoz pero crucial para el posterior desarrollo de los cambios estructurales característicos de la aterosclerosis. Además, la coexistencia en la obesidad de un estado proinflamatorio y de resistencia insulínica, unido a un exceso de ácidos grasos libres facilita la formación de especies reactivas del oxígeno, las cuales interfieren con la función del óxido nítrico, dificultando por tanto la vasodilatación arterial.

Los métodos no invasivos empleados hoy día para evaluar la función endotelial sistémica son la medición de la vasodilatación braquial mediada por flujo y la determinación de moléculas de activación/daño endotelial. Sin embargo, no se dispone aún de técnicas *in vivo* validadas apropiadamente en humanos que permitan evaluar la función endotelial de las arterias cerebrales. Así, en este trabajo realizamos una aproximación indirecta a la función endotelial de nuestra muestra, en base a datos sistémicos, mediante la medición de la vasodilatación braquial dependiente de flujo y los niveles de sVCAM. Como se ha mostrado, en nuestra serie no encontramos una asociación independiente entre el perímetro abdominal y la VBDF, sino que la relación existente entre ambas en el modelo bivariante se explicaba por una mayor presencia de hipertensos en la población con perímetro abdominal más elevado. Además, los modelos multivariantes que introducían los niveles de moléculas mostraron que sVCAM no participaba en la relación de la obesidad con ninguno de los parámetros analizados de hemodinámica cerebral. Estas observaciones van en contra, por tanto, una vez más, de una participación de la disfunción endotelial como mecanismo de daño arterial cerebral en la obesidad, pero no son definitivos porque, como también se ha explicado anteriormente, los resultados en los vasos sistémicos no son siempre extrapolables a la circulación cerebral, y porque la metodología empleada en nuestro estudio para medir VBDF podría reflejar una respuesta arterial que en parte no dependiera de la función endotelial.

- Resistencia insulínica:

La obesidad está fuertemente asociada al desarrollo de resistencia insulínica y a la presencia de diabetes mellitus tipo 2. La DM es un conocido factor deletéreo para la circulación cerebral y la resistencia insulínica se ha propuesto como un mecanismo efector del daño vascular sistémico.

La hipótesis de este trabajo consiste en que el exceso ponderal se asocia a un daño vascular cerebral de forma independiente a otros factores de riesgo vascular, incluida la diabetes, que es por otra parte una patología muy frecuente en los obesos. Por esta razón se decidió no incluir a pacientes diabéticos en la muestra. Sin embargo, esto no descartaba que el daño vascular pudiera medirse en parte o por completo a una situación de resistencia insulínica que no alcanzara criterios clínicos de diabetes. De hecho, los pacientes, provenientes de una consulta de Endocrinología, seleccionados por ser no diabéticos, arrojaron sin embargo valores elevados de índice HOMA (marcador de resistencia insulínica) hasta en el 25% de los sujetos de la muestra. Pese a ello, los modelos multivariantes no probaron que la resistencia insulínica participara en la relación del exceso de peso con alteraciones en la hemodinámica cerebral. Nuestras conclusiones a este respecto han de ser prudentes. Deben limitarse a sugerir que en pacientes con exceso de peso no diabéticos la presencia de resistencia insulínica probablemente no suponga una circunstancia deletérea para las arterias cerebrales, pero no estamos en disposición de asegurar cuál es su papel real en el paciente obeso y diabético. Sin embargo, hay que enfatizar que el daño vascular cerebral que se produce en la diabetes podría deberse a mecanismos no directamente relacionados con la resistencia insulínica, sino a otras circunstancias, como por ejemplo la generación de especies reactantes de oxígeno secundarias a hiperglucemia, a disfunción vegetativa, o a otras muchas posibilidades. Por último, estudios recientes indican que el remodelado carotídeo (GIM y DmlA) está asociado a la presencia de diabetes, pero no a prediabetes²¹² y existe un estudio en modelo animal donde la situación de obesidad con resistencia a la insulina pero sin llegar a diabetes no se asociaba a alteración de la RHC en la microcirculación cerebral²¹³.

- Adipoquinas:

Como hemos descrito, en el tejido adiposo se genera específicamente una serie de moléculas con función hormonal sobre múltiples órganos y tejidos. Las principales son leptina, adiponectina y resistina. Estas moléculas se han relacionado con los cambios vasculares sistémicos asociados a la obesidad¹⁹⁵.

Respecto de la **adiponectina**, se ha observado que sus niveles se correlacionaban inversamente con el peso. De esta molécula se han descrito algunos efectos vasculares protectores y por tanto, en el caso de existir obesidad esos efectos disminuirían o desaparecerían. En relación con estos potenciales efectos beneficiosos de esta molécula, estudios transversales han encontrado relación entre niveles disminuidos de adiponectina y un peor pronóstico tras ictus¹³⁷, lo cual se ha refrendado en modelos animales²¹⁴.

En nuestro trabajo la adiponectina no ha mostrado participar en la relación del exceso de peso con una peor hemodinámica cerebral. Para dar una explicación a esto debemos indicar que, si bien la adiponectina se ha mostrado un factor asociado a buen pronóstico en caso de padecer un ictus, no se conoce por qué mecanismos se vehicula tal relación. Es más, existe bibliografía reciente que pone en duda el efecto beneficioso vasculocerebral de la adiponectina. Por ejemplo, se ha realizado un estudio con RM cerebral en humanos en el que se pudo apreciar que los niveles de adiponectina no se asocian a la presencia de microangiopatía²¹⁵; en otro trabajo los niveles de adiponectina no sólo no se mostraban como un factor de protección frente al ictus²¹⁶ sino que se proponían como factor de riesgo²¹⁷. Estos resultados, aparentemente contradictorios, devienen probablemente de que los niveles de adiponectina no están determinados exclusivamente por el tejido adiposo, sino que esta molécula puede derivar también del músculo esquelético²¹⁵, cuya proporción respecto del adiposo se modifica a lo largo de la vida. Esta circunstancia hace complicada la interpretación de los resultados de eventos clínicos en función de sus niveles séricos.

En lo que se refiere a la **leptina, por el contrario**, en nuestro trabajo sí hemos encontrado **participación de esta molécula en la relación del exceso ponderal con una menor velocidad media de la ACM, una peor RHC de dicha arteria y con los parámetros de remodelado en arteria carótida común.**

De la leptina se conoce que participa en múltiples procesos fisiopatológicos que condicionan daño vascular a nivel sistémico¹⁹⁵: induce la formación de las citoquinas inflamatorias citadas en los apartados previos, la producción en los macrófagos de otras moléculas proinflamatorias y vasoactivas como CCL-3, CL-4 y CCL-5. También induce la liberación desde las células inflamatorias activadas sustancias reactivas del oxígeno con el consiguiente estrés oxidativo local. Su exceso está asociado al desarrollo de disfunción endotelial²¹⁸, hipertensión arterial²¹⁹ y finamente acúmulo de colesterol vascular y aterosclerosis⁷⁸. Pero además de estos cambios, hay trabajos que demuestran que la hiperleptinemia participa también en procesos de alteración funcional y/o estructural de las arteriolas cerebrales, que es el lecho vascular que nosotros proponemos como efector de la relación entre el exceso de peso y la peor hemodinámica cerebral.

Hay muchos argumentos para explicar la mediación de la leptina en el daño vascular cerebral que aparece en la obesidad, sobre todo aquellos que hacen referencia a la interacción de esta molécula con muchos de los procesos que pueden dañar la hemodinámica cerebral. Por ejemplo, se sabe que la leptina participa en mecanismos que pueden modificar el tono y regulación del diámetro arteriolar, lo que sería capaz de generar disfunción arteriolar sin modificación estructural; en esta memoria ya se ha comentado la influencia negativa de la hiperleptinemia sobre la disfunción endotelial en general y la disminución de disponibilidad de óxido nítrico en particular²¹⁸. Además, como también se ha mencionado previamente, el control de la RHC proviene de muchos factores pero uno sin duda relevante es el control vegetativo, tanto simpático como parasimpático^{186, 210}. Pues bien, leptina se ha mostrado como un potente activador del sistema simpático a nivel sistémico²¹⁹, pero también a nivel cerebral^{220, 221}.

Por otro lado, existen múltiples trabajos que muestran que la hiperleptinemia ocasiona remodelado arterial a nivel sistémico: aumento de la rigidez arterial medida por ultrasonidos¹⁹⁴, velocidad de presión de pulso y mediante uno de los parámetros que aquí se ha estudiado, el GIM¹²². Además hay trabajos que demuestran la formación de neointima¹⁹¹ y la proliferación de células musculares lisas en la pared arterial por acción de la leptina^{222, 223}. El trabajo de Kanhai et al, realizado en humanos, el mismo que no mostraba relación de los niveles de adiponectina con signos de lesión de las arterias de pequeño calibre, sí por el contrario halló clara asociación con los niveles de leptina²¹⁵. No hemos

encontrado sin embargo estudios previos al nuestro que analicen la relación de los niveles de leptina con el DmIA.

Todo esto pues, apoya las observaciones en nuestra muestra que indican que la leptina media una parte de la asociación existente entre el perímetro abdominal y los parámetros de hemodinámica cerebral estudiados. En el caso del GIM y el DmIA, y por tanto en el caso del remodelado de la arteria carótida común, el análisis multivariante muestra que toda la relación entre el PerAbd y los marcadores de remodelado en dicha arteria viene mediada por esta molécula.

Por ello, los resultados de nuestro estudio nos permiten sugerir que la leptina participa en la relación del exceso de peso con una peor hemodinámica cerebral, y que su acción se ejerce, total o parcialmente, provocando remodelado arterial y arteriolar.

La tercera adipocina mencionada es la **resistina**. También se trata de una molécula secretada por el tejido adiposo y, como la leptina, presenta un patrón proinflamatorio por inducir la formación de citoquinas inflamatorias y también por promover la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial, lo que facilita la llegada de leucocitos al vaso¹⁹⁵. No hemos analizado esta molécula y por tanto, no podemos conocer si parte de la relación entre el perímetro abdominal y la hemodinámica cerebral viene mediada por esta molécula, como por otras ya mencionadas: CCL-2, PAI-1 o incluso por los ácidos grasos libres. En esta línea de búsqueda de candidatos a explicar la parte del mecanismo que media la relación entre el PerAbd con los marcadores de hemodinámica cerebral que no se justifica por la leptina, debemos indicar finalmente que, aparte de la moléculas que acabamos de indicar, existen trabajos que sugieren además la presencia de un factor vasodilatador dependiente de adipocitos (FVDA), no caracterizado hasta la fecha^{207,224, 225}. En los modelos animales donde se ha estudiado se describe su participación tanto en efectos moduladores del tono en grandes vasos (i.e. aorta), como también en la vasorreactividad de la circulación mesentérica, por efecto sobre la arteriolas locales. El efecto vasodilatador se encuentra disminuido en los modelos de ratas obesas, comparado con controles. Por tanto, y con este perfil de efecto fisiológico, y déficit del mismo en caso

de existir obesidad, FVDA podría participar en parte de los procesos de homeostasis hemodinámica arterial cerebral.

Además de no poder descartar la existencia de otros mediadores moleculares no analizados en este proyecto sobre el daño vascular cerebral en la obesidad, es necesario mencionar también la potencial influencia de factores adicionales que igualmente han quedado fuera del campo estudiado en este trabajo. Por ejemplo, una posibilidad a tener en cuenta es la influencia de la apnea del sueño, factor de riesgo vascular novedosamente relacionado con el daño arterial cerebral. Aunque en nuestra muestra no existían antecedentes de SAHOS, no se realizaron pruebas específicas que corroboren o desmientan esta posibilidad.

Una vez discutidos los resultados relacionados con los objetivos de este estudio debemos comentar un hallazgo relevante y no esperado en el momento de planificar el proyecto: la influencia del sexo como modulador de la relación del perímetro abdominal con los parámetros de hemodinámica cerebral.

Se sabe que la incidencia de la patología cerebrovascular y su gravedad es diferente entre los dos sexos. A nivel vascular la hemodinámica cerebral es también diferente entre hombres y mujeres, al menos hasta la menopausia. Si bien esto indica que los vasos cerebrales no tienen una misma situación funcional y/o estructural entre sexos y por ello se sabía obligado incluir este parámetro clínico en el estudio multivariante, no consideramos tanta la influencia como para necesitar estratificar la muestra en dos grupos, como los resultados demostraron que hubiera sido necesario. Además, los trabajos previos en los que se habían realizado observaciones de asociación entre obesidad y hemodinámica cerebral o cervical mostraban datos dispares sobre la relación con el sexo^{112, 122, 132, 133, 226}. Es de destacar que se han publicado posteriormente a la elaboración de este proyecto dos trabajos de hemodinámica cerebral; en uno de ellos sí se hace una reseña sobre el posible papel mediador del sexo en la relación peso-hemodinámica cerebral¹³², mientras que en el segundo no se recogen datos específicos¹³³.

Al encontrar una influencia tan importante del sexo de los pacientes sobre la alteración hemodinámica cerebral nos planteamos dos posibles explicaciones. Por una

parte, que se tratara de una asociación derivada del azar; sin embargo, existe mucha homogeneidad en nuestros resultados, en los que influencia del sexo se da siempre reflejando mayor asociación en el grupo masculino en contra de la influencia del azar. Por otro lado, hay que considerar que exista una diferencia entre sexos de la relación PerAbd-hemodinámica cerebral, que pudiera obedecer a una diferente distribución y/o actividad metabólica del tejido adiposo en los varones donde sería vascularmente más activo. En este sentido, existe bibliografía que apoya esta teoría: hay varios artículos que indican una diferente cantidad de tejido adiposo perivascular y epicárdico según sexos y también diferente actividad en la producción de adipocinas (adiponectina y leptina) y moléculas inflamatorias entre los dos sexos^{227, 228}. Por último, es probable que pudiera existir una diferente respuesta metabólica corporal frente a los mismos estímulos externos (flexibilidad metabólica) entre sexos²²⁹.

Por tanto parece existir un efecto modulador por parte del sexo en la relación entre el perímetro abdominal y los marcadores de hemodinámica cerebral y remodelado arterial carotídeo. El ejemplo previo más claro es el estudio de Ciccone et al¹²², en el que la relación GIM carotídea y obesidad se establecía de manera muy diferente según sexos.

Podríamos postular por tanto a modo de conclusión que en los hombres no sólo existiría mayor frecuencia de acúmulo visceral de grasa, sino quizá además una diferente distribución perivascular y en cualquier caso la repercusión ocasionada por cada centímetro de perímetro abdominal podría ser metabólicamente más activa en la población masculina.

A continuación, una vez discutidos los principales resultados del estudio, pasaremos a comentar aspectos relevantes de la metodología.

El diseño del trabajo que se planteó fue aquel que más se ajustaba metodológicamente a nuestros propósitos: un estudio observacional de prevalencias y asociación cruzada. Realizamos un estudio transversal porque si bien los prospectivos longitudinales permiten demostrar además de asociación entre variables la dirección de la causalidad, el tiempo necesario para encontrar diferencias suele resultar muy prolongado; en este trabajo era sin duda así: los cambios temporales en las variables dependientes

(hemodinámica cerebral), en función de cambios en las independientes (evolución de la obesidad de los pacientes) precisarían sin duda de muchos años de seguimiento. Dentro de los estudios transversales, el de prevalencias y asociación cruzada es probablemente el que más información iba a aportar en nuestro caso; esto se debe a que esta metodología emplea como técnica estadística fundamental la correlación y no la comparación de medias. La correlación es una técnica con más potencia estadística y que aporta más información sobre la relación entre dos variables continuas: además de indicar si existe relación entre ellas, cuantifica la intensidad de la asociación (coeficiente β) y especifica el modelo al que se ajusta. En el caso de nuestras variables corresponde a asociación lineal. Por ejemplo, sabemos que para cualquier valor de estado nutricional (delgado, sobrepeso, obeso), por cada cm del perímetro abdominal existe un 0,18% menos de reserva hemodinámica cerebral. Igualmente, la correlación como técnica estadística, en el caso de que haya asociación lineal, permite realizar el estudio multivariante mediante regresión lineal, sin necesidad de categorizar las variables. Dada la presencia de incontables interrelaciones entre las muchas variables independientes en patología cardiovascular, fundamentalmente por la presencia de los factores de riesgo vascular, esta parte del análisis estadístico es imprescindible.

El estudio transversal de casos y controles es sin duda metodológicamente más sencillo que el de prevalencias y asociación cruzada. Sin embargo, tiene dos limitaciones importantes respecto a este último: por una parte, solo permite hacer comparación de medias, lo cual indica presencia o ausencia de asociación, sin cuantificarla ni indicar qué modelo sigue (lineal, exponencial, etc); por otra, un estudio de casos y controles obliga a separar los grupos según la variable dependiente, lo que impide estudiar a la vez varias de ellas, como resultaba necesario en este trabajo. Además, en el caso concreto de la hemodinámica cerebral no existe un punto de corte claramente establecido entre lo fisiológico y patológico que permita separar el grupo en función de esta variable.

Sin dejar de referirnos a la metodología, discutiremos a continuación sobre diferentes debilidades y fortalezas de nuestro estudio:

- Debilidades y fortalezas del estudio:

Una de las principales potenciales debilidades de este trabajo proviene del hallazgo del efecto modulador del sexo sobre las relaciones encontradas entre el perímetro abdominal y las variables de hemodinámica cerebral estudiadas. Aparte de lo discutido previamente, hay que recalcar que tales hallazgos no esperados obligaron a modificar la metodología respecto de lo planificado inicialmente. La principal consecuencia de este hecho es que, con la segmentación en dos grupos, se pudo perder potencia estadística. Esto no hace perder validez a los resultados positivos encontrados, pero sí podría ocurrir que parte de los análisis en los que no se encontró asociación fueran en realidad falsos negativos y, por tanto, sí existiera la relación que nuestro estudio no encuentra (por ejemplo casi todas las asociaciones estudiadas exclusivamente en el grupo mujeres) únicamente por un problema de reducción en el tamaño muestral.

Otra potencial debilidad metodológica reside en la selección de la muestra, debido a que no se incluyeron pacientes con diabetes. De haberlos incluido, existía el riesgo de que esta variable, tan potentemente asociada al daño vascular, minusvalorara el efecto de la obesidad sobre dicha patología. Eliminamos por tanto a los pacientes con diabetes por dos motivos: principalmente porque es una enfermedad que altera significativamente todos los parámetros cerebrales estudiados (velocidad media, IP, RHC)²³⁰⁻²³² y además, porque, la aceptación de pacientes diabéticos en una inclusión consecutiva de una consulta de Endocrinología hubiera implicado tener una proporción de obesos diabéticos muy alta y en contraposición la proporción de diabéticos en sujetos con peso normal hubiera sido muy baja. Esto habría sin duda limitado en gran medida el análisis multivariante, de nuevo por riesgo de colinealidad entre las variables antropométricas y la presencia de diabetes. Así, se hubiera sido dificultado sensiblemente defender si los hallazgos hemodinámicos eran atribuibles a la obesidad o a la diabetes¹²². En estudios previos de relevancia cardiovascular de la obesidad ya ha existido este problema. En los mismos, o bien no se han considerado, o bien al incluirlos en modelos multivariantes modifican de forma importante el efecto de

la variable antropométrica sobre la patología cardiovascular estudiada^{50, 233, 234}. Creemos firmemente que con el diseño de nuestro estudio, los resultados son más fácilmente extrapolables para estimar el efecto cerebrovascular específico de la obesidad, y no el efecto de los factores de riesgo vascular a los que se asocia.

Otro aspecto que debe comentarse es la metodología estadística empleada para el análisis del papel de las moléculas. El método estadístico habitual para conocer el papel de cada una en un estudio transversal es incluirlas en los modelos de regresión lineal. Como se ha indicado en el apartado de Materiales y Métodos, la fuerte asociación entre los valores de las moléculas estudiadas con los valores de obesidad, obvia dado que son producidas mayoritariamente en el tejido adiposo, no permite su introducción directa en el modelo multivariante por el fenómeno de colinealidad. El único modo de poder hacer un análisis fiable consiste entonces en utilizar en los modelos multivariantes el residuo de la parte numérica de la variable molecular no explicada por el perímetro abdominal. Aunque es un procedimiento estadístico complejo y se precisa una interpretación más cuidadosa, es la forma metodológicamente correcta para manejar variables muy relacionadas. Gracias a ello hemos podido obtener con más validez conclusiones valiosas sobre el papel de cada molécula estudiada en relación con los fenómenos de inflamación, función endotelial, resistencia insulínica o el papel de las hormonas secretadas específicamente por el tejido adiposo (adipoquinas). De existir limitaciones en la validez de estos resultados derivarían, de nuevo, de una menor potencia estadística. Es decir, los resultados que indican el papel de la leptina en la relación PerAbd-hemodinámica cerebral mantienen su validez y solo existe la posibilidad de que no se haya podido demostrar la participación adicional de alguna de las moléculas también estudiadas.

En cuanto a las fortalezas del estudio, desde el punto de vista de la metodología empleada cabe destacar que se empleó la ultrasonografía sistémica y cerebral para la evaluación hemodinámica, que es una técnica válida, sencilla y contrastada frente a otras más complejas, que son menos accesibles, y precisan un tiempo de estudio mayor^{4, 152, 235}. Esta técnica nos permite analizar parámetros basales (VM, IP), pero también dinámicos de la vasculatura cerebral (RHC). Aunque la ultrasonografía cerebral puede mostrar variabilidad inter e incluso intraobservador, se pudo realizar una evaluación homogénea

de los sujetos por la sistematización del procedimiento y la realización de todos los estudios por el mismo observador, quien además tenía ya adquirida previamente una alta formación ultrasonográfica general. Por otro lado, al protocolizar sistemáticamente todos los aspectos técnicos y ambientales del estudio (horario, temperatura dieta orden y tiempos de estudio, etc.), se eliminó al máximo la variabilidad proveniente de factores técnicos y externos.

Además, el estudio fue llevado a cabo con un tamaño muestral amplio y con una gran amplitud de variables analizadas. Como se sabe, la fisiología y patología cerebrovascular es tremendamente compleja en cuanto a los potenciales factores que pueden influir en la misma. Un estudio con un tamaño muestral amplio, en el que se pudo realizar un análisis multivariante suficientemente completo permitió estudiar adecuadamente las hipótesis de este trabajo. La amplitud de las variables analizadas permitió además aclarar una de las principales cuestiones planteadas en este trabajo, que es la independencia del exceso de peso de los otros factores de riesgo vascular que suelen asociarse a este problema. Finalmente, la inclusión de parámetros de disfunción vascular sistémica y de los valores analíticos de las moléculas secretadas permitió además poder sugerir los mecanismos que vehiculan esta relación.

Trabajos similares publicados previamente han mostrado resultados equivalentes a los de este estudio. En los referidos a la hemodinámica cerebral, y dado que la metodología empleada ha sido muy diferente, la similitud que podemos establecer con nuestros resultados es conceptual: encuentran una peor hemodinámica cerebral en pacientes con exceso de peso, independiente a la presencia de otros factores de riesgo vascular^{132, 133}. Sin embargo, los resultados están plasmados de una forma muy diferente, como para que podamos compararlos cualitativa pero no cuantitativamente. Los estudios de asociación del perímetro abdominal con el GIM ya publicados sí son similares y muestran resultados idénticos a los de este trabajo, en cuanto a la magnitud de la asociación (coeficiente β) como por el dimorfismo sexual de esta asociación en el que la asociación en los varones es mucho más fuerte^{122, 129}.

Como resumen, podemos afirmar que tanto por su extensión como por la coherencia científica de los resultados obtenidos y la congruencia encontrada con los resultados ya existentes en la bibliografía, las conclusiones obtenidas en este trabajo pueden

considerarse válidas y sirven para conocer la repercusión que tiene un problema tan prevalente en nuestro medio como la obesidad sobre la función vascular cerebral, y para incidir en la necesidad de medidas de salud pública que prevengan el exceso de peso. No obstante, al tratarse de un estudio transversal, es sobre todo generador de hipótesis, y debería plantear la realización de trabajos posteriores que traten de corroborar nuestros hallazgos. Sería interesante que estos futuros estudios exploraran la reversibilidad de las alteraciones hemodinámicas tras el adelgazamiento, como ya se ha visto en trabajos previos de patología cardiovascular sistémica^{236, 237}, ampliaran el análisis a otros mecanismos potenciales de lesión vascular cerebral y se completaran con la determinación del posible papel de otras moléculas no estudiadas en nuestro trabajo.

Finalmente, el futuro y mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes al daño cerebrovascular ligado a obesidad puede servir para desarrollar estrategias de tratamiento y prevención en estos pacientes, desgraciadamente cada día más frecuentes en nuestras sociedades.

6. CONCLUSIONES

1. En nuestra muestra existe una asociación estadísticamente significativa del estado nutricional con la hemodinámica cerebral: el exceso ponderal condiciona una menor velocidad de flujo cerebral y una peor reserva hemodinámica cerebral (ambas medidas en la ACM). Además esta relación se establece de forma independiente a la presencia de factores de riesgo vascular clásicos.
2. Existe igualmente asociación independiente entre el estado nutricional y los marcadores estudiados de daño carotídeo por remodelado arterial: grosor íntima media y diámetro interadventicial.
3. Todas las asociaciones muestran un patrón de relación lineal, por tanto similar en todo el espectro de los valores de estado nutricional estudiados, tanto en los fisiológicos como los patológicos; es decir, sobrepeso y obesidad.
4. Los cambios hallados en la hemodinámica cerebral son atribuibles a lesión fundamentalmente localizada en las arterias de pequeño calibre.
5. Postulamos que el daño arteriolar debe ser secundario a cambios estructurales de la pared del vaso, que obedezcan a un fenómeno de remodelado arteriolar, como también hemos observado que ocurre en la arteria carótida común. No podemos descartar, sin embargo, que existan además anomalías arteriulares de tipo funcional.
6. No hemos encontrado que los cambios de remodelado correspondan a un proceso de ateromatosis clásico, con el desarrollo final de placas (de ateroma).
7. La relación observada ente estado nutricional y daño vascular parece estar mediada completamente por leptina a nivel carotídeo (grosor íntima media y diámetro interadventicial de la ACC); mientras que a nivel cerebral (velocidad media y reserva

hemodinámica cerebral de la ACM), además de la leptina, una parte del efecto debe depender de moléculas o mecanismos que no hemos llegado a identificar.

8. No hemos encontrado evidencia de la participación en el daño vascular cerebral asociado a obesidad de los mecanismos de inflamación, disfunción endotelial, resistencia a la insulina o participación de la adiponectina, demostradamente ligados al daño vascular sistémico en la obesidad.

9. La asociación entre estado nutricional, hemodinámica cerebral y remodelado arterial resulta modulada por el sexo de los sujetos, de forma que en el grupo masculino la asociación es más intensa en todos los parámetros estudiados o incluso, como en el caso de la velocidad de flujo cerebral, sólo se afecta en los varones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity. The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. 2000. http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_summary_rec_conclusion.pdf
2. Organization WH. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report on a who consultation (who technical report series 894)*. 2000
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645
4. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of co2-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*. 1988;19:963-969
5. Organization WH. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report on a who consultation (WHO Technical Report Series 894)*.
6. Reilly JJ. Assessment of obesity in children and adolescents: Synthesis of recent systematic reviews and clinical guidelines. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23:205-211
7. Lobstein T, Baur L, Uauy R, TaskForce IIO. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5 Suppl 1:4-104
8. Zimmet PZ, Alberti KG. Introduction: Globalization and the non-communicable disease epidemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1-3
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-480
10. OMS. Obesidad y sobrepeso. <http://www.Who.Int/mediacentre/factsheets/fs311/es>. 2015
11. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2013;128:1689-1712
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta nacional de salud de España 2012: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
13. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. [prevalence of obesity in the spanish adult population: 14 years of continuous increase]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:196-197

14. Diaz-Martin J, Somalo-Hernandez, L, Garcia-Gonzalez, M, perillan-Mendez, C, Rey-Galan, C, Malaga-Guerrero, S. Trends in childhood and adolescent obesity prevalence in oviedo (asturias,spain) 1992–2006. *2008;97:955-958*
15. Henríquez Sánchez P, Doreste Alonso J, Laínez Sevillano P, Estévez González MD, Iglesias Valle M, López Martín G, et al. [prevalence of obesity and overweight in adolescents from canary islands, spain. Relationship with breakfast and physical activity]. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:606-610
16. Serra-Majem L, Santana-Armas JF, Salmona E. Dietary habits and nutritional status in spain. *World Rev Nutr Diet*. 2000;87:127-159
17. Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. Body fat distribution and long-term risk of stroke mortality. *Stroke*. 2005;36:1021-1025
18. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la obesidad. [Http://www.Who.Int/features/factfiles/obesity/es/](http://www.Who.Int/features/factfiles/obesity/es/).2015.
19. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88
20. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the framingham heart study. *Circulation*. 1983;67:968-977
21. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562
22. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998
23. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997;277:1539-1545
24. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: The northern manhattan stroke study. *Stroke*. 2003;34:1586-1592
25. Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: A prospective study in korean men. *Stroke*. 2004;35:831-836
26. Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. Body fat distribution and long-term risk of stroke mortality. *Stroke*. 2005;36:1021-1025
27. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2006;37:2493-2498
28. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Männistö S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med*. 2007;167:1420-1427
29. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008;39:3145-3151
30. Zhou M, Offer A, Yang G, Smith M, Hui G, Whitlock G, et al. Body mass index, blood pressure, and mortality from stroke: A nationally representative prospective study of 212,000 chinese men. *Stroke*. 2008;39:753-759

31. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W. General and abdominal adiposity and risk of stroke in chinese women. *Stroke*. 2009;40:1098-1104
32. Bazzano LA, Gu D, Whelton MR, Wu X, Chen CS, Duan X, et al. Body mass index and risk of stroke among chinese men and women. *Ann Neurol*. 2010;67:11-20
33. Biffi A, Cortellini L, Nearnberg CM, Ayres AM, Schwab K, Gilson AJ, et al. Body mass index and etiology of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:2526-2530
34. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-1096
35. Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke*. 2009;40:2704-2708
36. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: The obesity-stroke paradox. *Stroke*. 2011;42:30-36
37. Ryu WS, Lee SH, Kim CK, Kim BJ, Yoon BW. Body mass index, initial neurological severity and long-term mortality in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:170-176
38. Yatsuya H, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J, Folsom AR, et al. Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the aric study. *J Epidemiol*. 2010;20:347-354
39. Yatsuya H, Folsom AR, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J, et al. Race- and sex-specific associations of obesity measures with ischemic stroke incidence in the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Stroke*. 2010;41:417-425
40. Arenillas JF, Sandoval P, Pérez de la Ossa N, Millán M, Guerrero C, Escudero D, et al. The metabolic syndrome is associated with a higher resistance to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in women than in men. *Stroke*. 2009;40:344-349
41. Deguchi I, Ohe Y, Fukuoka T, Dembo T, Nagoya H, Kato Y, et al. Relationship of obesity to recanalization after hyperacute recombinant tissue-plasminogen activator infusion therapy in patients with middle cerebral artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:161-164
42. Abe K. An emerging topic on obesity, arterial endothelial function and thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:159-160
43. van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: Study conducted in 20,000 dutch men and women aged 20-65 years. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:729-734
44. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev*. 2008;9:312-325
45. Reis JP, Macera CA, Araneta MR, Lindsay SP, Marshall SJ, Wingard DL. Comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1232-1239
46. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-2219

47. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in europe. *N Engl J Med.* 2008;359:2105-2120
48. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-1096
49. Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the framingham prediction scores. *Am J Cardiol.* 2009;103:1403-1407
50. Schunkert H, Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Hauner H, et al. The correlation between waist circumference and esc cardiovascular risk score: Data from the german metabolic and cardiovascular risk project (gemcas). *Clin Res Cardiol.* 2008;97:827-835
51. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on u.S. Life expectancy. *N Engl J Med.* 2009;361:2252-2260
52. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: A meta-analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;29:115-128
53. Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in australian adults. *J Intern Med.* 2003;254:555-563
54. Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: Mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res.* 2012;35:4-16
55. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;186:5-16
56. de Kreutzenberg SV, Crepaldi C, Marchetto S, Calò L, Tiengo A, Del Prato S, et al. Plasma free fatty acids and endothelium-dependent vasodilation: Effect of chain-length and cyclooxygenase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:793-798
57. Tripathy D, Aljada A, Dandona P. Free fatty acids (ffa) and endothelial dysfunction; role of increased oxidative stress and inflammation. --to: Steinberg et al. (2002) vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia.* 2003;46:300-301
58. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes.* 2003;52:2882-2887
59. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia.* 2002;45:623-634
60. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: Implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:1784-1789
61. Muñoz M, Mazure RA, Culebras JM. [obesity and the immune system]. *Nutr Hosp.* 2004;19:319-324

62. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4-12
63. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1785-1788
64. Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, Di Nisio M, Cuccurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis*. 2004;172:175-180
65. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911-919; quiz 920
66. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96:939-949
67. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126
68. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev*. 1998;56:s38-46; discussion s54-75
69. Friedman JM. Leptin and the regulation of body weight. *Keio J Med*. 2011;60:1-9
70. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537-556
71. Myers MG, Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab*. 2012;15:150-156
72. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:643-651
73. Rainwater DL, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Mahaney MC, Blangero J. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of hdl. *Atherosclerosis*. 1997;132:237-243
74. Hergenc G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with hdl-cholesterol levels in turkish and german individuals. *Atherosclerosis*. 1999;145:147-156
75. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*. 2000;35:1009-1015
76. Beltowski J, Wojcicka G, Gorny D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51:883-896
77. Considine RV. Human leptin: An adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med*. 2005;5:15-24
78. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;189:47-60
79. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:789-801
80. Beltowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39:168-178
81. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:996-1003
82. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of scotland coronary prevention study (woscops). *Circulation*. 2001;104:3052-3056

83. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1819-1824
84. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, Johnson O, Wiklund PG, Weinehall L, et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke*. 1999;30:328-337
85. Soderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjostrom LG, Agren A, Johansson L, et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med*. 2004;256:128-136
86. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12:204-212
87. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, et al. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1495-1501
88. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss. *Circulation*. 2001;103:513-519
89. Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the national heart, lung, and blood institute-national institute of diabetes and digestive and kidney diseases working group on the pathophysiology of obesity-associated cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;105:2923-2928
90. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997;100:270-278
91. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-1384
92. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996;9:746-752
93. Tuck M, Corry D, Trujillo A. Salt-sensitive blood pressure and exaggerated vascular reactivity in the hypertension of diabetes mellitus. *Am J Med*. 1990;88:210-216
94. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30:219-225
95. Young JB. Effect of experimental hyperinsulinemia on sympathetic nervous system activity in the rat. *Life Sci*. 1988;43:193-200
96. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: The bad companions. *Lancet*. 2012;380:601-610
97. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:1856-1862
98. Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: Mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:754-764

99. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes*. 2000;49:1231-1238
100. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997;100:1230-1239
101. de Man FH, Weverling-Rijnsburger AW, van der Laarse A, Smelt AH, Jukema JW, Blauw GJ. Not acute but chronic hypertriglyceridemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation: Reversal after lipid-lowering therapy by atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:744-750
102. Anderson T, Uehata, A, Gerhard M, Meredith I, Knab S, Delagrangre D, Lieberman E, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. 1995;26:1235-1241
103. Goligorsky MS. Clinical assessment of endothelial dysfunction: Combine and rule. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:617-624
104. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, et al. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension*. 2008;52:72-79
105. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasani RS, Keaney JF, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: The framingham heart study. *Circulation*. 2004;109:613-619
106. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: Etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:365-369
107. Segura T, Ayo-Martin O, Gomez-Fernandez I, Andres C, Barba MA, Vivancos J. Cerebral hemodynamics and endothelial function in patients with fabry disease. *BMC Neurol*. 2013;13:170
108. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, et al. Role of tnf-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:219-230
109. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170:191-203
110. Oflaz H, Ozbey N, Mantar F, Genchellac H, Mercanoglu F, Sencer E, et al. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr Metab*. 2003;16:176-181
111. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400-1404
112. Ferreira I, Beijers HJ, Schouten F, Smulders YM, Twisk JW, Stehouwer CD. Clustering of metabolic syndrome traits is associated with maladaptive carotid remodeling and stiffening: A 6-year longitudinal study. *Hypertension*. 2012;60:542-549
113. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:21-27
114. Roquer J, Segura T, Serena J, Cuadrado-Godia E, Blanco M, García-García J, et al. Value of carotid intima-media thickness and significant carotid stenosis as markers of stroke recurrence. *Stroke*. 2011;42:3099-3104

115. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112:1018-1031
116. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-467
117. Polak JF, Sacco RL, Post WS, Vaidya D, Arnan MK, O'Leary DH. Incident stroke is associated with common carotid artery diameter and not common carotid artery intima-media thickness. *Stroke.* 2014;45:1442-1446
118. Karagiannis J, Reid JJ, Darby I, Roche P, Rand MJ, Li CG. Impaired nitric oxide function in the basilar artery of the obese Zucker rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:497-505
119. Osmond JM, Mintz JD, Dalton B, Stepp DW. Obesity increases blood pressure, cerebral vascular remodeling, and severity of stroke in the Zucker rat. *Hypertension.* 2009;53:381-386
120. Wu F, Beard DA, Frisbee JC. Computational analyses of intravascular tracer washout reveal altered capillary-level flow distributions in obese Zucker rats. *J Physiol.* 2011;589:4527-4543
121. Deutsch C, Portik-Dobos V, Smith AD, Ergul A, Dorrance AM. Diet-induced obesity causes cerebral vessel remodeling and increases the damage caused by ischemic stroke. *Microvasc Res.* 2009;78:100-106
122. Ciccone M, Vettor R, Pannacchiulli N, Minenna A, Bellacicco M, Rizzon P, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:805-810
123. Ciccone M, Maiorano A, De Pergola G, Minenna A, Giorgino R, Rizzon P. Microcirculatory damage of common carotid artery wall in obese and non obese subjects. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999;21:365-374
124. Rubba P, Panico S, Bond MG, Covetti G, Celentano E, Iannuzzi A, et al. Site-specific atherosclerotic plaques in the carotid arteries of middle-aged women from southern Italy: Associations with traditional risk factors and oxidation markers. *Stroke.* 2001;32:1953-1959
125. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, et al. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke.* 2002;33:2923-2928
126. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, Chung HY, Carnethon MR. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Archives of internal medicine.* 2008;168:928-935
127. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation.* 2009;119:2913-2919
128. Tokita A, Ishigaki Y, Okimoto H, Hasegawa H, Koiwa Y, Kato M, et al. Carotid arterial elasticity is a sensitive atherosclerosis value reflecting visceral fat accumulation in obese subjects. *Atherosclerosis.* 2009;206:168-172
129. Yan RT, Yan AT, Anderson TJ, Buithieu J, Charbonneau F, Title L, et al. The differential association between various anthropometric indices of obesity and subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;207:232-238

130. Beijers HJ, Henry RM, Bravenboer B, Ferreira I, Dekker JM, Nijpels G, et al. Metabolic syndrome in nondiabetic individuals associated with maladaptive carotid remodeling: The hoorn study. *Am J Hypertens*. 2011;24:429-436
131. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Frohlich JJ, Birmingham CL, Mancini GB. Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis: Results of the multicultural community health assessment trial (m-chat). *Stroke*. 2007;38:2422-2429
132. Selim M, Jones R, Novak P, Zhao P, Novak V. The effects of body mass index on cerebral blood flow velocity. *Clin Auton Res*. 2008;18:331-338
133. Alosco ML, Spitznagel MB, Raz N, Cohen R, Sweet LH, Colbert LH, et al. Obesity interacts with cerebral hypoperfusion to exacerbate cognitive impairment in older adults with heart failure. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2012;2:88-98
134. Willeumier KC, Taylor DV, Amen DG. Elevated bmi is associated with decreased blood flow in the prefrontal cortex using spect imaging in healthy adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1095-1097
135. Söderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, Slunga-Birgander L, Ahrén B, Olsson T. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:63-69
136. Chen MP, Tsai JC, Chung FM, Yang SS, Hsing LL, Shin SJ, et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:821-826
137. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, Gratsias YE, Pefanis AV, Mountokalakis TD. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1915-1919
138. Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke*. 2005;36:1212-1217
139. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS, et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1677-1682
140. Segura T, Serena J, Plaza I, Monforte C, Figuerola A, Dávalos A. [normal values for transcranial doppler studies in our medium]. *Neurologia*. 1999;14:437-443
141. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study. *Stroke*. 1986;17:913-915
142. Kleiser B, Scholl D, Widder B. Doppler cO₂ and diamox test: Decreased reliability by changes of the vessel diameter? *Cerebrovascular Diseases*. 1995;5:397-402
143. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhüpl KM. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial doppler sonography and acetazolamide. *Stroke*. 1990;21:1306-1311
144. Bullock R, Mendelow AD, Bone I, Patterson J, Macleod WN, Allardice G. Cerebral blood flow and co₂ responsiveness as an indicator of collateral reserve capacity in patients with carotid arterial disease. *Br J Surg*. 1985;72:348-351
145. Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4:368-372

146. Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M. Changes of cerebrovascular co2 reactivity during normal aging. *Stroke*. 1998;29:1311-1314
147. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23:668-673
148. Jiménez-Caballero P, Segura T. [normal values of cerebral vasomotor reactivity using the breath-holding test]. *Rev Neurol*. 2006;43:598-602
149. Alvarez Pérez FJ, Segura Martín T, Serena Leal J, Osuna Pulido T, Castellanos Rodrigo M, Silva Blas Y, et al. [the normal values of the haemodynamic reserve (hr) evaluated by the co2 test]. *Neurologia*. 2002;17:231-236
150. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider P, Otis SM. Noninvasive assessment of co2-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*. 1988;19:963--969
151. Park CW, Sturzenegger M, Douville CM, Aaslid R, Newell DW. Autoregulatory response and co2 reactivity of the basilar artery. *Stroke*. 2003;34:34-39
152. Widder B, Kleiser B, Krapf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke*. 1994;25:1963-1967
153. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: A systematic review. *Diabet Med*. 2006;23:609-616
154. Baldassarre D, Nyssonen K, Rauramaa R, de Faire U, Hamsten A, Smit AJ, et al. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a european population: The improve study. *Eur Heart J*. 2010;31:614-622
155. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*. 2003;34:58-63
156. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and c-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The cardiovascular health study. *Circulation*. 2007;116:32-38
157. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;37:1933-1940
158. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:346-349
159. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the american society of echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111; quiz 189-190
160. Dogan S, Plantinga Y, Evans GW, Meijer R, Grobbee DE, Bots ML. Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: A post-hoc analysis of the opal study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:109-122

161. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th european stroke conferences, mannheim, germany, 2004, brussels, belgium, 2006, and hamburg, germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290-296
162. Santos-Garcia D, Blanco M, Serena J, Arias S, Millan M, Rodriguez-Yanez M, et al. Brachial arterial flow mediated dilation in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2009;16:684-690
163. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: The cardiovascular health study. *Circulation.* 2007;115:2390-2397
164. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2009;120:502-509
165. Santos-Garcia D, Blanco M, Serena J, Rodriguez-Yanez M, Leira R, Castillo J. Impaired brachial flow-mediated dilation is a predictor of a new-onset vascular event after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:155-162
166. Warnholtz A, Ostad MA, Velich N, Trautmann C, Schinzel R, Walter U, et al. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: Results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis.* 2008;196:689-695
167. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257-265
168. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H2-12
169. Jimenez-Caballero PE, Segura T. [normal values of cerebral vasomotor reactivity using the breath-holding test]. *Rev Neurol.* 2006;43:598-602
170. Stoll M, Treib J, Hamann G, Jost V, Argyropulu RB, Haass A. [the value of various transcranial color doppler tests for determining cerebrovascular reserve capacity]. *Ultraschall Med.* 1994;15:243-247
171. Sackett DL HR, Guyana GH, Tugnell P. *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
172. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. 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;23:75-80
173. Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension.* United States; 2003:e17; author reply e18.
174. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, et al. Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (aric) cohort. In vivo

- quantification of carotid arterial enlargement. The aric investigators. *Stroke*. 1994;25:1354-1359
175. Polak JF, Wong Q, Johnson WC, Bluemke DA, Harrington A, O'Leary DH, et al. Associations of cardiovascular risk factors, carotid intima-media thickness and left ventricular mass with inter-adventitial diameters of the common carotid artery: The multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *Atherosclerosis*. 2011;218:344-349
 176. Kurth T. Body mass index and the risk of stroke in men. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:2557--2562
 177. Pires A, Castela E, Sena C, Seça R. [obesity: Paradigm of endothelial dysfunction in paediatric age groups]. *Acta Med Port*. 2015;28:233-239
 178. Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25:119-126
 179. Farb MG, Gokce N. Visceral adiposopathy: A vascular perspective. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21:125-136
 180. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2:161-192
 181. Talman WT, Nitschke Dragon D. Neuronal nitric oxide mediates cerebral vasodilatation during acute hypertension. *Brain Res*. 2007;1139:126-132
 182. Duchemin S, Boily M, Sadekova N, Girouard H. The complex contribution of nos interneurons in the physiology of cerebrovascular regulation. *Front Neural Circuits*. 2012;6:51
 183. Koller A, Toth P. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow. *J Vasc Res*. 2012;49:375-389
 184. Hamner JW, Tan CO, Tzeng YC, Taylor JA. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol*. 2012;590:6343-6352
 185. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;100:1059-1064
 186. Hamner JW, Tan CO. Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke*. 2014;45:1771-1777
 187. Tan CO, Hamner JW, Taylor JA. The role of myogenic mechanisms in human cerebrovascular regulation. *J Physiol*. 2013;591:5095-5105
 188. Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:495-502
 189. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 1998;281:1683-1686
 190. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci*. 2001;47:141-150
 191. Schafer K, Halle M, Goeschen C, Dellas C, Pynn M, Loskutoff DJ, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:112-117
 192. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62:1105-1110

193. Katakam PV, Domoki F, Snipes JA, Busija AR, Jarajapu YP, Busija DW. Impaired mitochondria-dependent vasodilation in cerebral arteries of Zucker obese rats with insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R289-298
194. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*. 2002;106:1919-1924
195. Molica F, Morel S, Kwak BR, Rohner-Jeanrenaud F, Steffens S. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2015;113:553-566
196. Dilic M, Kulic M, Balic S, Dzubur A, Hadzimehmedagic A, Vranic H, et al. Cerebrovascular events: Correlation with plaque type, velocity parameters and multiple risk factors. *Med Arh*. 2010;64:204-207
197. Debette S, Leone N, Courbon D, Gariépy J, Tzourio C, Dartigues J-F, et al. Calf circumference is inversely associated with carotid plaques. 2008
198. Yu RH, Ho SC, Ho SS, Chan SS, Woo JL, Ahuja AT. Carotid atherosclerosis and the risk factors in early postmenopausal Chinese women. *Maturitas*. 2009;63:233-239
199. Albu A, Bondor CI, Craciun AM, Fodor D. Circulating osteoprotegerin and asymptomatic carotid atherosclerosis in postmenopausal non diabetic women. *Adv Med Sci*. 2014;59:293-298
200. Festa A, D'Agostino R, Jr., Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1407-1415
201. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:535-542
202. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm*. 2006;74:443-477
203. Dobrian A, Davies MJ, Schriver S. Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension. *Hypertension*. 2001;37:554--560
204. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1416-1420
205. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep*. 2006;58 Suppl:81-88
206. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis*. 2009;203:331-345
207. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, Chatterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:191-196
208. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: Definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:219-227

209. Szasz T, Webb RC. Perivascular adipose tissue: More than just structural support. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:1-12
210. Dorrance AM, Matin N, Pires PW. The effects of obesity on the cerebral vasculature. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12:462-472
211. Cheranov SY, Jaggar JH. Tnf-alpha dilates cerebral arteries via nad(p)h oxidase-dependent ca²⁺ spark activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290:C964-971
212. Henry RM, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, et al. Carotid arterial remodeling: A maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: The hoorn study. *Stroke*. 2004;35:671-676
213. Institoris A, Lenti L, Domoki F, Wappler E, Gaspar T, Katakam PV, et al. Cerebral microcirculatory responses of insulin-resistant rats are preserved to physiological and pharmacological stimuli. *Microcirculation*. 2012;19:749-756
214. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C, et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. *Circulation*. 2008;117:216-223
215. Kohara K, Ochi M, Okada Y, Yamashita T, Ohara M, Kato T, et al. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage. *Atherosclerosis*. 2014;235:424-429
216. Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FL. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2013;14:555-567
217. Hao G, Li W, Guo R, Yang JG, Wang Y, Tian Y, et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: A meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;228:29-35
218. Korda M, Kubant R, Patton S, Malinski T. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1514-1521
219. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest*. 2000;105:1243-1252
220. Barnes MJ, McDougal DH. Leptin into the rostral ventral lateral medulla (rvlm) augments renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Front Neurosci*. 2014;8:232
221. Hay-Schmidt A, Helboe L, Larsen PJ. Leptin receptor immunoreactivity is present in ascending serotonergic and catecholaminergic neurons of the rat. *Neuroendocrinology*. 2001;73:215-226
222. Schroeter MR, Leifheit-Nestler M, Hubert A, Schumann B, Gluckermann R, Eschholz N, et al. Leptin promotes neointima formation and smooth muscle cell proliferation via nadph oxidase activation and signalling in caveolin-rich microdomains. *Cardiovasc Res*. 2013;99:555-565
223. Schroeter MR, Eschholz N, Herzberg S, Jerchel I, Leifheit-Nestler M, Czepluch FS, et al. Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose tissue on neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:980-987
224. Dubrovskaja G, Verlohren S, Luft FC, Gollasch M. Mechanisms of adrf release from rat aortic adventitial adipose tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1107-1113

225. Gálvez B, Castro Jd, Herold D, Dubrovská G, Arribas S, González MC, et al. Perivascular adipose tissue and mesenteric vascular function in spontaneously hypertensive rats. 2006
226. Baldassarre D, Werba JP, Castelnuovo S, Frigerio B, Amato M, Ravani A, et al. The metabolic syndrome predicts carotid intima-media thickness no better than the sum of individual risk factors in a lipid clinic population. *Atherosclerosis*. 2010;210:214-219
227. Fei J, Cook C, Blough E, Santanam N. Age and sex mediated changes in epicardial fat adipokines. *Atherosclerosis*. 2010;212:488-494
228. Iglesias MJ, Eiras S, Pineiro R, Lopez-Otero D, Gallego R, Fernandez AL, et al. [gender differences in adiponectin and leptin expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue. Findings in patients undergoing cardiac surgery]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1252-1260
229. Sparks LM, Pasarica M, Sereda O, deJonge L, Thomas S, Loggins H, et al. Effect of adipose tissue on the sexual dimorphism in metabolic flexibility. *Metabolism*. 2009;58:1564-1571
230. Siro P, Molnar C, Katona E, Antek C, Kollar J, Settakis G, et al. Carotid intima-media thickness and cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes mellitus. *J Clin Ultrasound*. 2009;37:451-456
231. Lasek-Bal A, Kazibutowska Z, Golba A, Motta E. Cerebral vasoreactivity in hypocapnia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus type 2 with or without arterial hypertension. *Neurol Neurochir Pol*. 2012;46:529-535
232. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke*. 2000;31:1111-1115
233. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28:850-856
234. Bodenart M, Kuulasmaa K, Wagner A, Kee F, Palmieri L, Ferrario MM, et al. Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: The monica risk, genetics, archiving and monograph (morgam) study. *Stroke*. 2011;42:2872-2877
235. Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Mayr E. Transcranial doppler co2 test for the detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1986;236:162-168
236. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: Systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:243-252
237. Montero D, Roberts CK, Vinet A. Effect of aerobic exercise training on arterial stiffness in obese populations : A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2014;44:833-843