

Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón (I)

Obesidad y corazón

Francisco López-Jiménez* y Mery Cortés-Bergoderi

Division of Cardiovascular Diseases, Department of Medicine, Mayo Clinic Foundation, Mayo Clinic Faculty of Medicine Rochester, Minnesota, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 28 de enero de 2011

Palabras clave:

Obesidad

Índice de masa corporal

Enfermedad coronaria

Cirugía bariátrica

RESUMEN

El exceso de peso es el factor de riesgo de enfermedad cardiovascular más prevalente y ciertamente el factor que menos mejora en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida. La asociación entre obesidad y enfermedad cardiovascular es compleja y no se limita a factores mediadores tradicionales como hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2. En años recientes, diversos estudios han demostrado que la obesidad podría causar enfermedad cardiovascular mediante otros mecanismos como inflamación subclínica, disfunción endotelial, aumento del tono simpático, perfil lipídico aterogénico, factores trombotogénicos y apnea obstructiva del sueño.

A pesar de la gran cantidad de datos que relacionan la obesidad con la enfermedad cardiovascular, varios estudios han demostrado una asociación paradójica entre la obesidad y el pronóstico en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Esto se ha atribuido a la manera en que se define actualmente la obesidad. La evidencia indica que sería más apropiado medir la grasa corporal total y usar marcadores de obesidad central, en vez de sólo usar el índice de masa corporal.

El manejo de la obesidad es usualmente un reto. Los cambios de estilo de vida o los agentes farmacológicos tienen un efecto pequeño en la pérdida de peso y no previenen la recurrencia. Se ha probado que la cirugía bariátrica es un medio efectivo y seguro para inducir y mantener una pérdida de peso significativa, pero su uso está limitado sólo a pacientes con obesidad clínicamente complicada o con obesidad mórbida.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Obesity and the Heart

ABSTRACT

Excess weight is the most prevalent cardiovascular risk factor and certainly the factor that improves the least over time among those with established cardiovascular disease. The association between obesity and cardiovascular disease is complex and not limited to the standard risk factors like hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus. In recent years, multiple studies have shown that obesity may cause cardiovascular diseases via multiple disease mechanisms like subclinical inflammation, endothelial dysfunction, increased sympathetic tone, atherogenic lipid profiles, enhanced thrombotic factors and also through obstructive sleep apnea.

Despite the overwhelming data linking obesity to cardiovascular disease, several studies have shown a paradoxical association between obesity and prognosis among those with coronary disease and heart failure, which may be due to limitations of the way we currently define obesity. There is abundant data suggesting that measuring central obesity or total body fat content might be more appropriate than using the body mass index alone.

The management of obesity is challenging and studies using lifestyle modification alone or with pharmacologic agents generally have limited success and high levels of weight regain. Bariatric surgery has proven to be an effective and safe way to induce and maintain significant weight loss but is limited to those with medically complicated obesity or people who are severely obese.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Obesity

Body mass index

Coronary artery disease

Bariatric surgery

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en una gran amenaza para la salud en todo el mundo. Su prevalencia ha aumentado en prácticamente todos los continentes y probablemente en todos los países

desarrollados. La obesidad, junto con el sobrepeso, es ahora el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en personas con enfermedad coronaria establecida¹. Los obesos tienen menos calidad de vida y una esperanza de vida más corta que los individuos promedio. Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares, incluidas la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, las arritmias ventriculares y la muerte súbita. También se la considera factor causal de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad articular

* Autor para correspondencia: Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905 Estados Unidos.

Correo electrónico: lopez@mayo.edu (F. López-Jiménez).

Abreviaturas

AOS: apnea obstructiva del sueño
 IMC: índice de masa corporal
 PCR: proteína C reactiva

degenerativa, apnea obstructiva del sueño (AOS), dislipemia, reflujo gastroesofágico, hígado graso no asociado a alcoholismo y muchas formas de cáncer². El tratamiento de la obesidad representa un gran gasto para el sistema de salud. El continuo aumento de su prevalencia ha alertado a funcionarios de salud pública, epidemiólogos y economistas³.

En este artículo discutiremos los aspectos fundamentales de la fisiopatología de la obesidad y su relación con la enfermedad cardiovascular, y resumiremos la evidencia reciente que relaciona la obesidad con diferentes formas de enfermedad cardiovascular más allá de la enfermedad coronaria, como fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. También revisaremos la controversia actual relacionada con la manera en que se diagnostica la obesidad. Generalmente el diagnóstico de obesidad se basa en la estimación del índice de masa corporal (IMC) y en los valores para definir sobrepeso y obesidad. La distribución de la grasa corporal se ha asociado también a eventos cardiovasculares, y es posible que la combinación de medir grasa corporal total y su distribución podría ser la mejor manera de determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular relacionado con obesidad⁴. En esta revisión daremos un resumen de la mejor evidencia acerca del manejo de la obesidad, incluido el uso de cirugía.

FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La asociación entre obesidad y diferentes formas de enfermedad cardiovascular es compleja, probablemente debido a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que involucran gran cantidad de factores e interactúan de una manera enmarañada (fig. 1). La obesidad puede causar aterosclerosis coronaria a través de mecanismos bien descritos y aceptados, tales como dislipemia, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2^{5,6}. Sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado que la asociación entre obesidad y enfermedad cardiovascular⁷ podría incluir muchos otros factores, como inflamación subclínica, activación neurohormonal con aumento del tono simpático⁸, altas concentraciones de leptina e insulina⁹, AOS e intercambio aumentado de ácidos grasos libres, y también debido al depósito de grasa en áreas específicas del cuerpo con función directa en la patogénea de la aterosclerosis coronaria, como la grasa subepicárdica (tabla 1)¹⁰.

Factores metabólicos

El exceso de grasa acumulado en las vísceras, relacionado con la obesidad central, es el tejido adiposo metabólicamente más activo que causa más resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y cambios en el tamaño de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL)^{11,12}. Los mecanismos por los que el exceso de grasa causa resistencia a la insulina son complejos, involucran seguramente diferentes vías fisiopatológicas y están mediados por citocinas y otros mediadores inflamatorios, así como de niveles elevados de leptina. La resistencia a la insulina causa diabetes mellitus tipo 2, condición que por sí misma puede iniciar o acelerar

el proceso aterogénico por varios mecanismos adicionales, como la hiperglucemia¹³.

La leptina es una hormona importante en la inducción de la saciedad. La resistencia a la leptina en seres humanos obesos se evidencia por el aumento de la concentración sérica de leptina. La leptina tiene múltiples acciones, entre ellas posibles efectos en el aumento de la actividad simpática, que potencia la trombosis y aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La leptina es una citocina y, por lo tanto, también se la ha implicado en el proceso inflamatorio. La pérdida de peso voluntaria, particularmente la disminución del tejido adiposo, resulta en una disminución de la leptina circulante¹⁴.

Activación del sistema simpático

Medidas directas de la actividad simpática de los nervios en los músculos y las concentraciones de catecolaminas indican que la obesidad está asociada con aumento en la actividad simpática^{15,16}. Sin embargo, hay cierta discordancia entre estos estudios y otros informes clínicos y experimentales¹⁷. Los pacientes con obesidad mórbida, que generalmente tienen elevación del tono simpático, comúnmente presentan AOS¹⁸. Ya que la AOS resulta en un aumento de la actividad simpática, y dicha condición no se ha tomado en cuenta en la mayoría de los estudios sobre actividad simpática y obesidad en seres humanos, no se sabe si la asociación entre actividad simpática y obesidad está mediada total o parcialmente por la apnea del sueño. El aumento en la actividad simpática puede estar relacionado también con la acumulación de grasa en la región central del cuerpo, en vez del IMC *per se*, o con estados de sedentarismo prolongado o estrés¹⁹.

Disfunción endotelial

Un IMC aumentado y el contenido de grasa corporal, particularmente obesidad central, se han asociado a disfunción endotelial²⁰. Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir disfunción endotelial no están bien definidos. El endotelio es un órgano complejo con funciones endocrinas. Regula la proliferación del músculo liso, la función plaquetaria, el tono vasomotor y la trombosis. La disfunción endotelial induce la quimiotaxis de las moléculas de adhesión e induce la diferenciación de monocitos en macrófagos. Esto se considera un proceso crítico en aterogénesis. La disfunción endotelial también promueve la agregación plaquetaria y disminuye la disponibilidad del óxido nítrico, lo que promueve la trombosis vía la disminución de la relación entre el inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1) y el activador del plasminógeno 1²¹. Algunos estudios experimentales señalan a que la pérdida de peso sostenida mejora la función endotelial^{22,23}.

Inflamación sistémica

La inflamación ha emergido como un poderoso factor predictor, y tal vez etiológico, de la enfermedad cardiovascular²⁴. La concentración elevada de proteína C reactiva (PCR) se ha asociado a un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte por enfermedad isquémica cardíaca en varones y mujeres aparentemente sanos^{25,26}. La obesidad también ha sido propuesta como un estado inflamatorio. Se ha observado una asociación positiva entre el IMC y la PCR en adultos y niños²⁷. Los mecanismos por los que la obesidad conlleva la elevación de la PCR no se han esclarecido totalmente. La interleucina (IL) 6 es una citocina que estimula la producción de PCR en el hígado. La IL-6 se produce y se libera al torrente sanguíneo por el tejido adiposo y se ha demostrado una

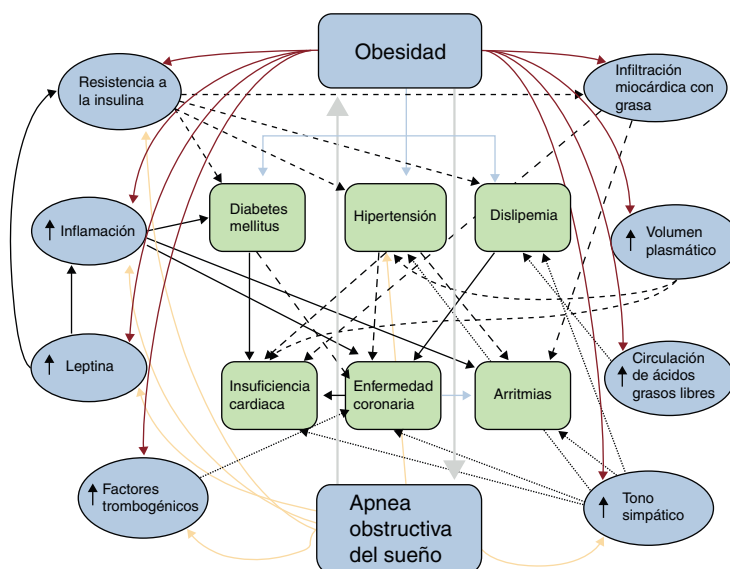


Figura 1. Fisiopatología de la obesidad y la enfermedad cardiovascular. Los diferentes mecanismos fisiopatológicos por los cuales se asocia la obesidad a la enfermedad cardiovascular son complejos y no se limitan a factores como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión o la dislipemia. También se han descrito factores que interactúan de manera indirecta, como la inflamación subclínica, la activación neurohormonal con aumento del tono simpático, las altas concentraciones de leptina e insulina, la apnea obstructiva del sueño, el intercambio aumentado de ácidos grasos libres y el depósito de grasa intramiocárdico y subepicárdico.

fuerte correlación entre la concentración de PCR en suero y el contenido de IL-6 en el tejido adiposo en seres humanos²⁸. Es interesante que la liberación de citocinas proinflamatorias (como la IL-6) por el tejido adiposo pueda estar influida por la leptina.

Estudios experimentales en ratas indican que la PCR puede inducir aterosclerosis y no sólo ser un marcador indirecto de inflamación vascular^{29,30}.

Tabla 1
Efectos metabólicos y cardiovasculares de la obesidad

A. Aumento en la resistencia a la insulina Intolerancia a la glucosa Síndrome metabólico Diabetes mellitus tipo 2 Aumento del tono simpático
B. Hipertensión Aumento del volumen plasmático
C. Dislipemia Elevación del colesterol total Elevación de los triglicéridos Elevación del cLDL Elevación del colesterol distinto del cHDL Elevación de la apolipoproteína B Elevación de las partículas pequeñas y densas de cLDL Disminución del cHDL Disminución de la apolipoproteína A1 Aumento del recambio de ácidos grasos libres
D. Anormalidad de la morfología del ventrículo izquierdo Remodelado concéntrico Hipertrofia del ventrículo izquierdo Infiltración grasa en el miocardio
E. Disfunción endotelial
F. Aumento en la inflamación sistémica y el estado protrombótico
G. Disfunción diastólica y sistólica
H. Insuficiencia cardíaca
I. Enfermedad coronaria
J. Fibrilación auricular
K. Muerte súbita
L. Arritmias y ectopias ventriculares
M. Apnea obstructiva del sueño y trastornos de la respiración relacionados con el sueño

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Cambios en factores hemostáticos

La obesidad se asocia a diversos cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico. Las personas con obesidad tienen mayores concentraciones de fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor de von Willebrand y PAI-1 y aumento en la adhesividad plaquetaria que los sujetos delgados³¹⁻³³. Se ha postulado que la obesidad induce cambios en la hemostasis y la fibrinólisis a través de diversos mecanismos, como un estado inflamatorio aumentado con los consecuentes aumento de fibrinógeno, resistencia a la insulina y disfunción endotelial (factores de von Willebrand y VIII) y por la regulación de la producción de PAI-1 por el tejido adiposo o por efecto de varias citocinas, hormonas y factores de crecimiento^{34,35}. Además, algunos estudios epidemiológicos señalan que la asociación entre obesidad y cambios en los factores de la coagulación podría limitarse a la distribución central de la grasa y no al IMC, con posibles interacciones con la resistencia a la insulina^{36,37}. Los datos son escasos y más controvertidos en estudios que asocian pérdida de peso con cambios de los factores de coagulación.

Efecto paracrino de la grasa subepicárdica

El tejido adiposo subepicárdico es una forma particular de tejido adiposo visceral depositado alrededor del corazón, primordialmente alrededor de las arterias coronarias subepicárdicas (fig. 2). Aunque a simple vista esa descripción podría ser sólo una curiosidad anatómica, hay evidencia de la importancia fisiológica y metabólica de dicho tejido adiposo, especialmente en la asociación con el riesgo cardiovascular y la patogenia de la aterosclerosis coronaria^{10,38}. Estudios en cadáveres han demostrado que el peso de la grasa subepicárdica se relaciona con el peso total del corazón, y la placa aterosclerótica de las coronarias tiende a ser más prominente en el lado de las arterias en contacto con los

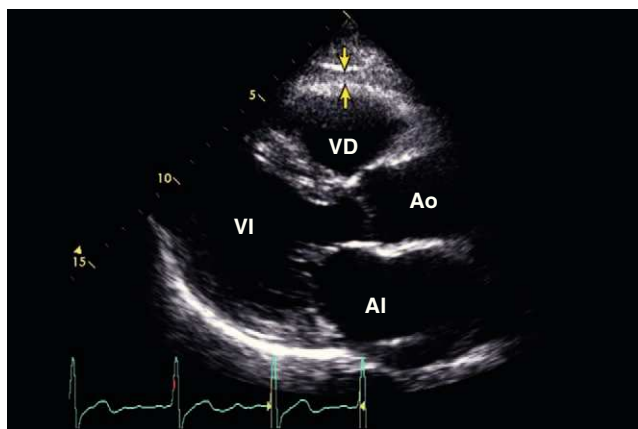


Figura 2. Delineación de la grasa subepicárdica por ecocardiografía bidimensional en el plano paraesternal de eje largo³⁸. Las flechas identifican el espacio ecoico entre el subepicardio y el pericardio. AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

depósitos de grasa. Otros estudios han demostrado que la grasa subepicárdica suministra ácidos grasos libres para la producción de energía y la síntesis de citocinas. Estudios en animales indican que la tasa de síntesis de ácidos grasos es mayor en la grasa subepicárdica que en otros lugares del cuerpo^{39,40}. Además, se ha demostrado que la grasa subepicárdica de pacientes con enfermedad coronaria grave es una fuente de producción de diversos mediadores de inflamación y tiene una marcada respuesta a la inflamación, independientemente del IMC o la diabetes⁴¹. Nuestro grupo ya había demostrado que el grosor del septo interauricular, que se relaciona con la cantidad de grasa subepicárdica, se correlaciona con la presencia y la gravedad angiográfica de la enfermedad coronaria⁴². La medida de la grasa subepicárdica en el ventrículo derecho o la cantidad alrededor del corazón también se relacionan con la circunferencia abdominal, la presión arterial diastólica, la masa del ventrículo izquierdo, la concentración elevada de insulina, la captación de glucosa y la gravedad de la enfermedad coronaria evaluada por angiografía coronaria⁴³⁻⁴⁷.

De Vos et al⁴⁸ examinaron la localización particular de la grasa subepicárdica en mujeres posmenopáusicas con tomografía computarizada, y mostraron una relación entre la grasa subepicárdica que rodea directamente las arterias coronarias y diversos factores de riesgo vascular y la falta de relación entre grasa subepicárdica e IMC. Los autores también encontraron que la grasa pericoronaria está relacionada con la calcificación de las coronarias.

Es muy posible que los mediadores inflamatorios fuera de la arteria coronaria, como la inflamación subepicárdica y adventicia, contribuyan a las lesiones ateroscleróticas. La cercana relación entre la grasa subepicárdica y las arterias coronarias adyacentes permite la interacción paracrina entre dichas estructuras³⁸.

A pesar de que diversos estudios indican una potencial función de la grasa subepicárdica en el desarrollo de la enfermedad coronaria, el mecanismo exacto requiere más estudios.

La apnea obstructiva del sueño como mediador entre obesidad y enfermedad cardiovascular

La AOS se caracteriza por episodios repetidos de cese de la respiración seguido de despertar súbito del sueño⁴⁹. La AOS se ha

asociado específicamente a hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y arritmias cardíacas⁵⁰. Los pacientes con AOS generalmente presentan factores asociados como obesidad, hipertensión e intolerancia a la insulina. Estudios longitudinales que evalúan la incidencia de enfermedad cardiovascular, así como estudios que evalúan los efectos de la terapia con presión positiva continua, indican una asociación causal entre la AOS y diversas afecciones cardiovasculares. La AOS induce estrés agudo y crónico que podrían predisponer a la isquemia del miocardio durante el sueño. La hipoxia aguda aumenta la vasoconstricción periférica inducida por apnea y la hipoxemia grave; la retención de CO₂, la activación simpática y los aumentos repentinos de la presión arterial podrían causar igualmente isquemia del miocardio. Los pacientes con AOS tienen un pico de incidencia de infarto de miocardio durante las horas de sueño, tiempo durante el cual la incidencia de infarto es la más baja en la población general⁵¹. A largo plazo, el desarrollo de hipertensión, que en inicio es nocturna y después es diurna, la producción de sustancias vasoactivas y tóxicas como la endotelina, la activación de mecanismos inflamatorios y procoagulantes y el aumento de la concentración de insulina también pueden contribuir al desarrollo y la progresión de la enfermedad isquémica cardíaca. En la cohorte del estudio *Sleep Heart Health*, la AOS fue un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, hallazgos confirmados por estudios prospectivos adicionales⁵². Otros estudios limitados a pacientes con enfermedad coronaria han demostrado una asociación entre la AOS o los ronquidos con el riesgo de infarto ulterior, por lo que la AOS puede ser un indicador pronóstico en estos pacientes⁵³.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE LA OBESIDAD

Obesidad y enfermedad coronaria

La obesidad, junto con el sobrepeso, es el factor de riesgo cardiovascular más común en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Más de dos tercios de los pacientes con enfermedad coronaria tienen sobrepeso u obesidad^{7,54}. El progreso que se ha observado en los últimos 30 años en el control de algunos factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo y dislipemia en pacientes con enfermedad coronaria, no se ha reflejado en el manejo del sobrepeso. Individuos con sobrepeso raramente son diagnosticados de obesidad por sus médicos⁵⁵. Esto es cierto también para individuos con historia de enfermedad cardiovascular^{56,57}.

Los pacientes obesos con enfermedad coronaria son generalmente 10 años más jóvenes que aquellos con peso normal y son más propensos a la dislipemia, la hipertensión y un estilo de vida sedentario que los pacientes con peso normal, por lo que representan una oportunidad única para implementar intervenciones de prevención secundaria⁵⁸.

La asociación entre obesidad y enfermedad coronaria está parcialmente mediada por factores de riesgo tradicionales como hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus, aunque estos factores de riesgo no explican totalmente la asociación entre obesidad y enfermedad coronaria. La aterosclerosis coronaria probablemente se inicia o se acelera por diversos mecanismos potenciados por la obesidad, como el tono simpático incrementado, el aumento en la circulación de ácidos grasos libres, el aumento del volumen intravascular con aumento del estrés en la pared vascular, inflamación y cambios en la naturaleza de las lipoproteínas que las hacen más aterogénicas. Como ya se ha mencionado, es posible que la AOS sea un mediador en esta asociación. El estado protrombótico en sujetos con obesidad probablemente contribuya al inicio de eventos coronarios agudos⁵⁹. La resistencia a la insulina

puede ser otro mediador entre obesidad y enfermedad cardiovascular, particularmente en individuos con síndrome metabólico¹³.

Obesidad e insuficiencia cardiaca/cardiomiopatía

Cada año se diagnostican más de 400.000 casos nuevos de insuficiencia cardiaca, y aproximadamente 3 millones de personas presentan síntomas de insuficiencia cardiaca en Estados Unidos, por lo que se la considera la nueva epidemia cardiovascular del siglo XXI. Se ha propuesto que la prevalencia de obesidad podría ser en parte causa del aumento de la incidencia de insuficiencia cardiaca en las décadas recientes, no sólo por el incremento paralelo de ambas enfermedades, sino por la evidencia epidemiológica y mecanística que las liga⁶⁰. Las personas con obesidad tienen el doble de riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca que los sujetos con un IMC normal⁶¹. Los pacientes con grados avanzados de obesidad que sufren insuficiencia cardiaca sin una causa identificable de disfunción del ventrículo izquierdo son diagnosticados de cardiomiopatía por obesidad⁶².

Durante varios años se creyó que la obesidad podría causar insuficiencia cardiaca sólo a través de mecanismos intermediarios como hipertensión o enfermedad coronaria, pero estudios recientes han demostrado que otros factores podrían estar implicados en el origen de la cardiomiopatía relacionada con obesidad. Por ejemplo, existe la hipertrofia ventricular izquierda asociada a la obesidad, que no puede explicarse sólo por el aumento de la presión arterial. Estudios en animales y seres humanos han demostrado un aumento en la prevalencia de fibrosis del miocardio que es proporcional al grado de obesidad y se asocia a degeneración celular e inflamación⁶³. Además, la obesidad también se ha asociado con la disfunción diastólica, la cual representa el 50% de los casos de insuficiencia cardiaca. Estudios recientes han demostrado también que en pacientes con obesidad central pueden desarrollarse infiltración grasa del miocardio, que después puede evolucionar a fibrosis y deterioro diastólico o sistólico del ventrículo izquierdo⁶⁴.

Obesidad y fibrilación auricular

La prevalencia de fibrilación auricular, al igual que la de obesidad, ha aumentado de manera significativa en los últimos años. El aumento en la prevalencia de fibrilación auricular podría atribuirse al envejecimiento de las poblaciones combinado con el mejor pronóstico de los pacientes con hipertensión, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca, afecciones que aumentan el riesgo de fibrilación auricular⁶⁵. Diversos estudios indican que la obesidad puede causar o favorecer la aparición de fibrilación auricular. Un metaanálisis⁶⁶ reciente que incluyó 16 estudios con 123.000 pacientes, evaluó el impacto de la obesidad en la fibrilación auricular y demostró que los obesos tienen un 50% más riesgo de fibrilación auricular y que el riesgo se incrementa a medida que aumenta el IMC. Por otro lado, los estudios en pacientes tras cirugía cardiaca no han demostrado ningún aumento en el riesgo de fibrilación auricular en obesos.

Obesidad y arritmias ventriculares

Algunos estudios clínicos indican que la obesidad se asocia a muerte súbita. Aunque el progreso a insuficiencia cardiaca puede ser la causa más común de muerte en pacientes que tienen cardiomiopatía por obesidad, se ha comunicado también que la muerte súbita es más común en pacientes obesos aparentemente sanos que en sujetos delgados⁵. Estudios electrofisiológicos han

demostrado en sujetos con obesidad un aumento en la irritabilidad eléctrica que puede desencadenar la aparición de arritmias ventriculares, incluso en ausencia de disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca clínica⁶⁷. En el estudio de Framingham, la tasa anual de muerte súbita cardiaca en obesos fue cerca de 40 veces mayor que en la población no obesa⁶⁷.

Otros mecanismos fisiopatológicos podrían estar implicados también en la asociación entre obesidad y muerte súbita o arritmias ventriculares. Hay correlación directa entre el intervalo QT corregido y el IMC. Igualmente, la prevalencia y el número de potenciales evocados tardíos anormales, factores asociados con un riesgo elevado de muerte súbita, están aumentados en sujetos con obesidad mórbida⁶⁸. La presencia de potenciales tardíos en obesos podría ser secundaria a los cambios bien conocidos de la cardiomiopatía por obesidad, como fibrosis, infiltración de grasa y de células mononucleadas e hipertrofia de los miocitos⁶⁹. Los sujetos con obesidad tienen en general una frecuencia cardiaca más rápida y una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, debido a las anomalías en el balance simpático y vagal que se registra en sujetos obesos, factores relacionados con el aumento del riesgo de muerte súbita⁷⁰.

LA PARADOJA DE LA OBESIDAD

La relación entre el IMC y la incidencia de enfermedad coronaria es directa y su gráfica tiene forma de J. Sin embargo, una vez manifestada la enfermedad coronaria, la asociación entre IMC y pronóstico se hace más compleja. Esto se ha definido como la paradoja de la obesidad pues, contra lo que se esperaría, diversos estudios han demostrado que sujetos con enfermedad coronaria establecida y sobrepeso u obesidad leve tienen mejor pronóstico que sujetos con peso normal o bajo. Estos hallazgos registrados en informes aislados se confirmaron luego en un metaanálisis que evaluó a más de 250.000 pacientes con enfermedad coronaria (fig. 3)⁷. Hay que considerar con cautela esos hallazgos antes de concluir que el exceso de grasa corporal no es un factor de riesgo de progresión de enfermedad coronaria o que es un factor protector. Primero, los estudios observacionales que muestran la paradoja no prueban que la pérdida de peso no sea beneficiosa para los obesos con enfermedad coronaria, pues todos los estudios usaron solamente el valor de peso corporal de base en el análisis, sin datos de seguimiento. Existen otras asociaciones paradójicas en individuos con enfermedad coronaria, como es el caso de los fumadores⁷¹. Se ha demostrado que los fumadores tienen mejor pronóstico después de un infarto de miocardio que los que nunca han fumado⁷². Sin embargo, se ha demostrado también que los fumadores tienen grados bajos de enfermedad coronaria porque generalmente tienen enfermedad de un solo vaso⁷³. Además, los fumadores que dejan el hábito tienen mucho mejor pronóstico que los fumadores que nunca lo dejaron⁷⁴. Así, considerando la paradoja de la obesidad desde la perspectiva de la paradoja del fumador, se puede argumentar que la pérdida de peso podría ser beneficiosa para los obesos con enfermedad coronaria. Esto se pudo comprobar en un estudio observacional de pacientes que hicieron rehabilitación cardiaca, pues los que perdieron peso, independientemente de su peso basal, tuvieron mejor pronóstico que aquellos cuyo peso aumentó o no cambió⁷⁵.

La paradoja de la obesidad se ha explicado de diferentes maneras. Valores bajos de IMC se relacionan con poca masa magra, un estado también conocido como sarcopenia⁷⁶. Los pacientes con sarcopenia tienen poca resistencia al ejercicio, escaso consumo de VO₂ y otras características comúnmente asociadas a mayor mortalidad. Debido a que el IMC no puede diferenciar entre la masa muscular y la grasa, es posible que los sujetos con enfermedad coronaria y sobrepeso moderado u obesidad tengan

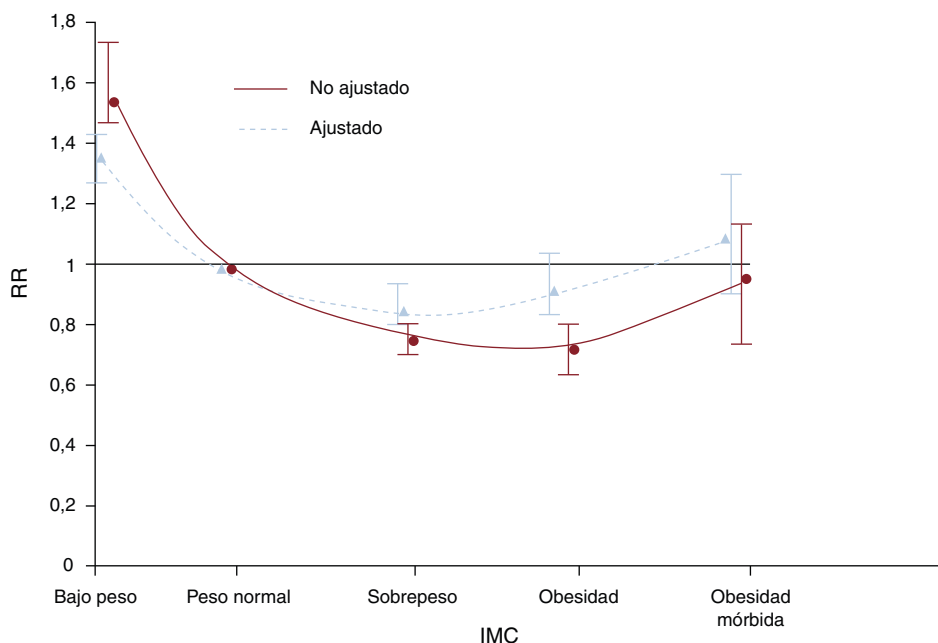


Figura 3. Riesgo relativo (RR) de mortalidad total ajustada y no ajustada en sujetos con enfermedad coronaria, por grupos de índice de masa corporal (IMC)⁷.

más masa muscular preservada. Una vez que el IMC llega a valores muy altos, que reflejan mejor la adiposidad corporal^{77,78,68}, la paradoja de la obesidad no existe. Un metaanálisis reciente de nuestro grupo, que usó información individual de pacientes provenientes de cinco cohortes, ha demostrado que la obesidad central en individuos con enfermedad coronaria no muestra ninguna asociación paradójica, sino una relación directa entre obesidad central y mortalidad (datos no publicados). Estos hallazgos también respaldan el concepto de que las medidas de obesidad central son mejores marcadores de riesgo cardiovascular relacionado con la grasa, particularmente en pacientes con enfermedad coronaria.

DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD

Durante décadas, se definió peso ideal y porcentaje de sobrepeso usando las tablas actuariales de la compañía de seguros Metropolitan Life⁷⁹. No fue sino hasta hace un par de décadas que el IMC se convirtió en la herramienta más usada para el diagnóstico de obesidad, definida como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros, descrito por primera vez por un matemático belga en el siglo XIX⁸⁰.

En 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la obesidad, basándose en un consenso de científicos y expertos, como un IMC ≥ 30 . Se seleccionó este umbral debido a que la curva de mortalidad en diversos estudios epidemiológicos demostró un aumento en ese punto. La OMS⁸¹ también definió el sobrepeso como un IMC ≥ 25 .

Limitaciones en el uso de las herramientas para el diagnóstico de la obesidad

Diversos estudios han comparado el uso de IMC para determinar la grasa corporal con técnicas conocidas como medidas precisas de composición corporal. Los resultados de estos estudios han variado, pero la mayoría demuestra que los umbrales estándar de IMC para definir la obesidad subestiman la grasa corporal. Un IMC ≥ 30 tiene una sensibilidad del 50% para detectar exceso de grasa, lo que

significa que la mitad de los individuos con alto porcentaje de grasa corporal no serán considerados obesos. Además, debido a que los cálculos de IMC usan peso total en el denominador, algunos sujetos con masa muscular preservada y poca grasa son diagnosticados con sobrepeso. Por otro lado, el IMC no tiene en cuenta la distribución de la grasa corporal, así que algunos individuos que presentan peso normal o leve sobrepeso pero con una distribución anormal de la grasa corporal y podrían estar en alto riesgo de eventos cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y mortalidad total no serían considerados en riesgo según estos criterios⁸².

Medidas de obesidad central

La ratio cintura/cadera se ha usado como una medida sustituta para la distribución de grasa corporal en la evaluación de las consecuencias de salud asociadas a obesidad. Las medidas de obesidad central son de gran ayuda en el momento de mejorar la evaluación del riesgo relacionado con la obesidad. La obesidad central generalmente se refiere al incremento de grasa abdominal. Sin embargo, algunos investigadores han señalado que también se refiere a la disposición troncal o axial de la grasa, que incluye grasa visceral y subcutánea del abdomen, el tórax y los segmentos proximales de las extremidades superiores. La obesidad central está relacionada con exceso de grasa visceral, que parece ser la grasa metabólicamente más activa y causa resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, partículas pequeñas de LDL y baja concentración de HDL, elementos considerados proaterogénicos¹².

Se han propuesto diferentes métodos para medir la circunferencia abdominal. Algunos incluyen el perímetro de la pared abdominal por encima del borde superior de la cresta iliaca, otros usan la cicatriz umbilical como punto de referencia y algunos investigadores han usado la medida de circunferencia abdominal más grande, sin tomar en cuenta su ubicación. Todos estos métodos se correlacionan bien con la cantidad total de grasa visceral en gramos medida con técnicas más precisas como la tomografía computarizada o la resonancia magnética. La circunferencia de la cadera se mide a nivel de los trocánteres mayores o en la circunferencia mayor a nivel de los glúteos. Los intervalos estándares para definir obesidad central se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2

Criterios diagnósticos para obesidad y obesidad central según diferentes métodos

Categoría	Índice de masa corporal
Bajo peso	≤ 18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad clase I	30-34,9
Obesidad clase II	≥ 35
<i>Obesidad central por circunferencia abdominal*</i>	
Población	Rango
Varones euroamericanos	≥ 102 cm (40")
Mujeres euroamericanas	≥ 88 cm (35")
Varones asiáticos	≥ 90 cm (35")
Mujeres asiáticas	≥ 80 cm (32")
<i>Obesidad central por índice cintura-cadera</i>	
Varones	> 0,9
Mujeres	> 0,85

Según la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (Adult Treatment Panel III), estos rangos también son los recomendados para caucásicos; no hay evidencia que respalde el uso de valores diferentes para hispanos, negros o indios americanos.

* Los rangos recomendados para otros grupos: para la población japonesa, la Sociedad Japonesa de Obesidad propone ≥ 85 cm para varones y ≥ 90 cm para mujeres; la *Cooperative Task Force* propone ≥ 85 cm para varones chinos y ≥ 80 cm para mujeres chinas; la *International Diabetes Association* propone ≥ 94 cm para varones y ≥ 80 cm para mujeres de Oriente Medio, el Mediterráneo y el África subsahariana, y ≥ 90 cm para varones y ≥ 80 cm para mujeres de poblaciones de etnias de América Central y del Sur.

El diagnóstico de obesidad central presenta varias limitaciones. No está claro si la relación cintura/cadera determina mejor el pronóstico que midiendo sólo la circunferencia abdominal, y hay mucha controversia sobre cuál de las dos mediciones tiene una asociación más fuerte con la mortalidad, la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular. La medida de la circunferencia abdominal ha mostrado una reproducibilidad razonable en estudios de investigación, pero la variabilidad podría ser significativa en la práctica clínica. La existencia de diversas maneras de medir la circunferencia abdominal es fuente de inconcordancias¹².

Contenido de grasa corporal

A pesar de que la palabra obesidad significa exceso de grasa, no se diagnostica midiendo grasa o composición corporal en la práctica clínica. De hecho, no hay un consenso en el porcentaje de grasa corporal que se pueda considerar normal. Los investigadores en este campo generalmente identifican el exceso de grasa cuando es > 30-35% en mujeres y > 20-25% en varones.

Los métodos para calcular composición de grasa corporal —específicamente el porcentaje de grasa corporal y el contenido de masa magra— tradicionalmente se han considerado muy complejos (p. ej., pletismografía de inmersión en agua, técnicas de isótopos diluidos) o inexactos (p. ej., medición de pliegues cutáneos, impedancia corporal medida con aparatos comerciales). Sin embargo, otros métodos como la absorciometría de rayos X de energía dual, bioimpedancia de frecuencia múltiple y pletismografía de desplazamiento de aire son relativamente simples, reproducibles y válidos⁸³. Aunque hay datos que respaldan el uso de estos métodos en la clínica, pareciera que sólo una minoría de las instituciones médicas los usan en la evaluación de adiposidad corporal.

Obesidad con peso normal

Algunos informes recientes indican que los individuos con peso corporal normal definidos por IMC podrían estar en riesgo de sufrir síndrome metabólico, alteraciones cardiometabólicas e incluso

mayor mortalidad. Un estudio reciente ha demostrado que los varones con peso normal en el tercil superior de porcentaje de grasa corporal (> 23% de grasa corporal) tienen 4 veces más probabilidades de presentar síndrome metabólico y tenían mayor prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad cardiovascular que aquellos en el tercil inferior. Las mujeres en el tercil más alto de grasa corporal (> 33% de grasa corporal) tienen 7 veces más posibilidades de presentar síndrome metabólico (fig. 4). Curiosamente, las mujeres con obesidad y peso normal tienen casi 2 veces más probabilidades de morir en el seguimiento que las mujeres en el tercil más bajo de grasa corporal⁸⁴. Aunque se requiere de más estudios para confirmar estos resultados, está claro que los individuos con peso normal basado en IMC podrían necesitar una clasificación más detallada para definir mejor su riesgo cardiometabólico relacionado con su adiposidad.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Tratamiento médico

El objetivo principal del manejo de la obesidad se centra en la pérdida de peso y en mantenerla mediante la modificación de la dieta y el incremento de la actividad física. Sin embargo, mantener el peso perdido sólo con estas intervenciones es difícil y se presentan tasas altas de recaídas. En la última década se ha propuesto el uso de medicamentos adyuvantes en combinación con recomendaciones de cambio de estilo de vida para pacientes con un IMC ≥ 30, especialmente si ya tienen enfermedades atribuibles a la obesidad⁸⁵. En un metaanálisis realizado por Rucker et al⁸⁶, se evaluó la eficacia y los efectos adversos del tratamiento a largo plazo con orlistat, sibutramina y rimonabant. Con el uso de orlistat, un inhibidor de la lipasa gastrointestinal, se observó una reducción del peso un 2,9% mayor que en el grupo control.

Por otra parte, con la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de la monoamina de acción central, se demostró una disminución de peso el 4,3% mayor que en el grupo placebo, y un 10-30% de los pacientes mantuvieron exitosamente la pérdida de peso. Esto fue diferente que los resultados de estudios que evaluaron el orlistat, en los que todos, tanto los que tomaron orlistat como los que tomaron placebo, ganaron peso de manera similar. Estudios con rimonabant, un antagonista de los receptores de endocannabinoides, demostraron una pérdida de peso 4,7 kg mayor que la de quienes tomaban placebo, y mantuvieron el peso perdido observado.

Junto con la pérdida de peso, otros efectos de dichos medicamentos son la disminución de la circunferencia abdominal y de las presiones arteriales sistólica y diastólica. Específicamente con orlistat, se ha observado una disminución de la incidencia de diabetes mellitus, las concentraciones de glucosa en ayunas y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en diabéticos, el colesterol total, el colesterol unido a LDL y el colesterol unido a HDL (cHDL). Con el uso de sibutramina y rimonabant, los valores de triglicéridos disminuyen y se elevan las concentraciones de cHDL.

Cuando el uso de medicamentos y las modificaciones al estilo de vida fallan o los individuos presentan obesidad mórbida, se recomiendan otras medidas para inducir pérdida de peso, como la cirugía bariátrica.

Cirugía bariátrica

Se ha demostrado que la cirugía bariátrica es un método eficaz y seguro de pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida o con obesidad y comorbilidades, como la enfermedad coronaria⁸⁷. Actualmente, existen principalmente dos técnicas operatorias para

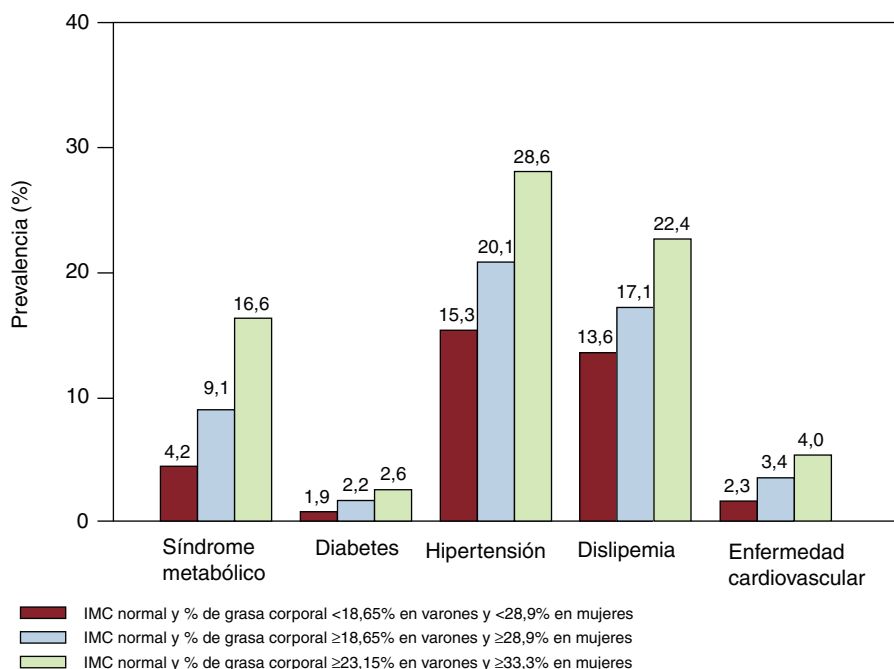


Figura 4. Prevalencia de síndrome metabólico, factores de riesgo e historia de enfermedad cardiovascular en individuos con peso normal según terciles de grasa corporal. Los sujetos en el tercil más alto (verde) serían los denominados obesos con peso normal⁷⁷. IMC: índice de masa corporal.

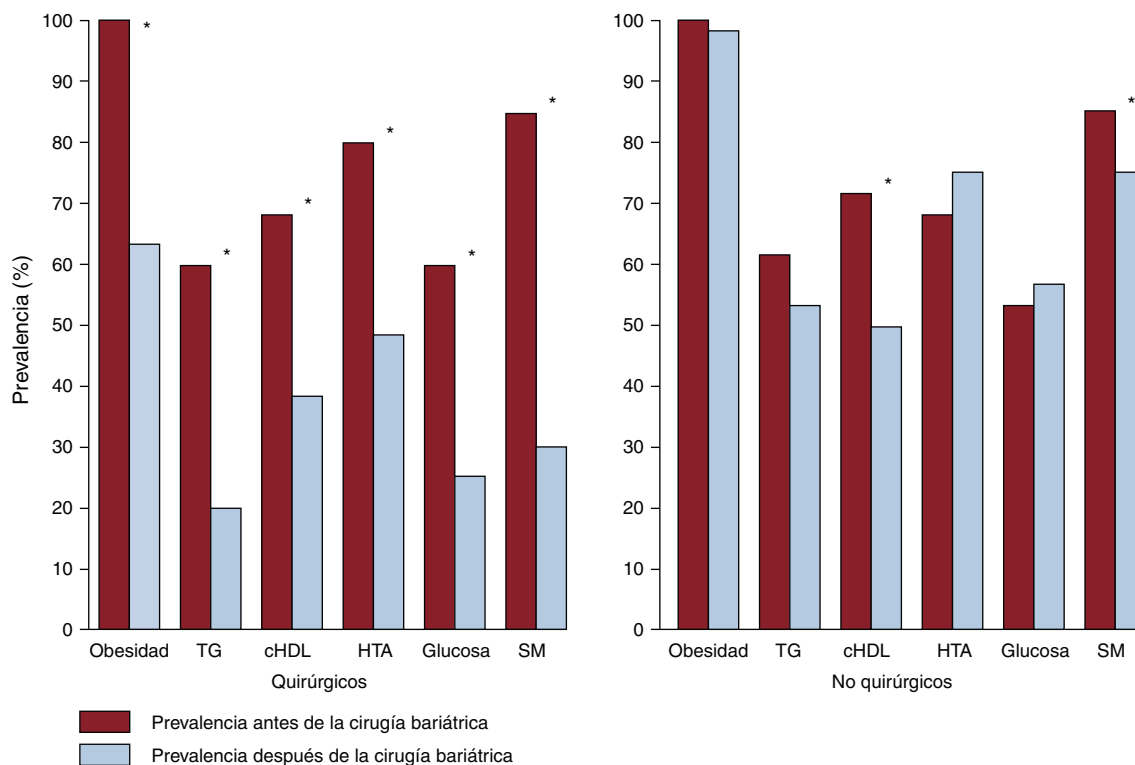


Figura 5. Cambios en la prevalencia del síndrome metabólico y en cada uno de los cinco componentes que lo definen, según la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) después de cirugía bariátrica o después de intervenciones no quirúrgicas⁹⁰. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos. *Cambios significativos ($p < 0,05$).

la cirugía bariátrica: la gastroplastia de banda vertical y el *bypass* gástrico en Y de Roux. Más de la mitad de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica, especialmente los que se someten a *bypass* gástrico, pierden al menos el 50% del exceso de peso⁸⁸. Algunos estudios indican que la cirugía bariátrica también puede

inducir mejoras significativas en la presión arterial, la glucemia, las concentraciones lipídicas y la calidad de vida (fig. 5). Más del 70% de los pacientes con hipertensión notaron mejoría o resolución de los valores de presión arterial⁸⁹. Cerca de la mitad de los pacientes diabéticos que se someten a cirugía bariátrica pueden normalizar

la HbA_{1c} e incluso pueden dejar de usar insulina o medicamentos hipoglucemiantes⁹⁰. Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica experimentan una reducción significativa en el riesgo cardiovascular estimado y algunos estudios indican disminución en la mortalidad después de la cirugía bariátrica⁹¹.

Cambios en la función cardíaca y mecánica después de la cirugía bariátrica

A pesar de los diversos estudios que demuestran las anomalías en la estructura y la función cardíaca en los obesos, sólo unos cuantos estudios han evaluado el efecto de la cirugía bariátrica en la morfología cardíaca. Se ha demostrado que el tamaño del ventrículo izquierdo puede disminuir y la función del ventrículo derecho mejora con la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica⁹². También se ha demostrado que la cirugía bariátrica puede detener la progresión del deterioro en la función diastólica del ventrículo izquierdo, medida con el tamaño de la aurícula izquierda⁹³. Sin embargo, algunos estudios que evalúan el cambio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (la medida más aceptada para medir función cardíaca) no han demostrado una mejoría importante después de la cirugía bariátrica. También se ha demostrado que la presión y la tasa de presión están mucho más alteradas en pacientes con obesidad grado 2 o 3 que en sujetos con peso normal, y esta anomalía se podría revertir después de la cirugía bariátrica⁹⁴. Aún no se ha demostrado si estos cambios en la función cardíaca se deben a la mejoría de la hipertensión, la AOS y la diabetes o la disminución de la grasa corporal.

CONCLUSIONES

La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular común y frecuentemente ignorado por los médicos. La obesidad se asocia a varias enfermedades cardiovasculares y está vinculada no sólo a enfermedad coronaria, sino también a alteraciones del ritmo cardíaco y la función ventricular. Esta asociación se da por múltiples mecanismos, y no sólo a través de la hipertensión, la diabetes mellitus o la dislipemia. El diagnóstico de obesidad debe incluir mediciones de contenido total y de distribución de la grasa corporal. Aunque el manejo de la obesidad es difícil, el manejo integral de la obesidad puede resultar favorable.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Jiménez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community. *Chest*. 2004;125:1205-12.
- Catenacci VA, Hill JO, Wyatt HR. The obesity epidemic. *Clin Chest Med*. 2009;30:415-44.
- OECD Press Release 2010: Health: OECD says government must fight fat. Disponible en: http://www.oecd.org/document/35/0,3343,en_21571361_44315115_46064099_1_1_1_1,00.html
- Poirier P. Cardiologists and abdominal obesity: lost in translation? *Heart*. 2009;95:1033-5.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
- Narkiewicz K, Wolf J, López-Jiménez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2005;7:435-40.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368:666-78.
- Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, López-Jiménez F. Utility of different lipid measures to predict coronary heart disease. *JAMA*. 2008;299:235.
- Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, López-Jiménez F, Thomas RJ, Singh P, Hoffmann M, et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. *Nat Clin Pract*. 2008;5:418-25.
- Chaowalit N, López-Jiménez F. Epicardial adipose tissue: friendly companion or hazardous neighbour for adjacent coronary arteries? *Eur Heart J*. 2008;29:695-7.
- Batsis JA, Nieto-Martínez RE, López-Jiménez F. Metabolic syndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:509-24.
- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
- Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, López-Jiménez F, Malarstig A, Brismar K, et al. IGF-1/IGFBP-3 ratio: a mechanistic insight into the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:507-12.
- Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, López-Jiménez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol*. 2007;100:234-9.
- Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89:2634-40.
- Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1994;23:294-301.
- Bray GA, York DA, Fislis JS. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam Horm*. 1989;45:1-125.
- Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994;154:1705-11.
- Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96:3423-9.
- Sundell J, Laine H, Luotolahti M, Kallioikoski K, Raitakari O, Nuutila P, et al. Obesity affects myocardial vasoreactivity and coronary flow response to insulin. *Obes Res*. 2002;10:617-24.
- Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323:27-36.
- Bergholm R, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Tamminen M, Teramo K, Rissanen A, et al. Lowering of LDL cholesterol rather than moderate weight loss improves endothelium-dependent vasodilatation in obese women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1667-72.
- Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:302-9.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100:96-102.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-47.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
- Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1986-91.
- Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation*. 1999;99:2221-2.
- Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105:564-9.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105:804-9.
- Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, Cucinella G, De Simone R, Raneli G, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects. *Int Angiol*. 1994;13:25-9.
- Licata G, Scaglione R, Avellone G, Ganguzza A, Corrao S, Arnone S, et al. Hemostatic function in young subjects with central obesity: relationship with left ventricular function. *Metabolism*. 1995;44:1417-21.
- Margaglione M, Cappucci G, D'Addetta M, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, et al. PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:562-7.
- Eliasson M, Roder ME, Dinesen B, Evrin PE, Lindahl B. Proinsulin, intact insulin, and fibrinolytic variables and fibrinogen in healthy subjects. A population study. *Diabetes Care*. 1997;20:1252-5.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a

- large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2-568.
36. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes.* 1997;46:860-7.
 37. Eriksson P, Van Harmelen V, Hoffstedt J, Lundquist P, Vidal H, Stemme V, et al. Regional variation in plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipose tissue from obese individuals. *Thromb Haemostasis.* 2000;83:545-8.
 38. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, López-Jiménez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2006;186:354-9.
 39. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol.* 1989;94:225-32.
 40. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes.* 1990;14:1013-22.
 41. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108:2460-6.
 42. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, López-Jiménez F. Adipose tissue of atrial septum as a marker of coronary artery disease. *Chest.* 2007;132:817-22.
 43. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11:304-10.
 44. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6300-2.
 45. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;88:5163-8.
 46. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Lannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94:1084-7.
 47. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2001;157:203-9.
 48. De Vos AM, Prokop M, Roos CJ, Meijis MF, Van der Schouw YT, Rutten A, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J.* 2008;29:777-83.
 49. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360:237-45.
 50. López-Jiménez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest.* 2008;133:793-804.
 51. Konecny T, Kuniyoshi FH, Urban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:742-3.
 52. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25.
 53. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53.
 54. López-Jiménez F, Wu CO, Tian X, O'Connor C, Rich MW, Burg MM, et al. Weight change after myocardial infarction—the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease patients (ENRICH) experience. *Am Heart J.* 2008;155:478-84.
 55. Bardia A, Holtan SG, Slezak JM, Thompson WG. Diagnosis of obesity by primary care physicians and impact on obesity management. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:927-32.
 56. Singh S, López-Jiménez F. Medically diagnosed overweight and weight loss in a US national survey. *Prev Med.* 2010;51:24-6.
 57. López-Jiménez F, Malinski M, Gutt M, Sierra-Johnson J, Wady Aude Y, Rimawi AA, et al. Recognition, diagnosis and management of obesity after myocardial infarction. *Int J Obes.* 2005;29:137-41.
 58. Aude YW, Agatston AS, López-Jiménez F, Lieberman EH, Marie A, Hansen M, et al. The National Cholesterol Education Program diet vs a diet lower in carbohydrates and higher in protein and monounsaturated fat: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2004;164:2141-6.
 59. Scarabin PY, Vissac AM, Kirzin JM, Bourgeat P, Amiral J, Agher R, et al. Population correlates of coagulation factor VII. Importance of age, sex, and menopausal status as determinants of activated factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1170-6.
 60. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-13.
 61. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet.* 2009;373:941-55.
 62. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004;110:3081-7.
 63. Amad KH, Brennan JC, Alexander JK. The cardiac pathology of chronic exogenous obesity. *Circulation.* 1965;32:740-5.
 64. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98:116-20.
 65. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292:2471-7.
 66. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:310-5.
 67. Messerli FH, Núñez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med.* 1987;147:1725-8.
 68. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol.* 1995;75:956-9.
 69. Aijaz B, Ammar KA, López-Jiménez F, Redfield MM, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Abnormal cardiac structure and function in the metabolic syndrome: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1350-7.
 70. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1925-32.
 71. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, Pipilis A, Zaharoulis A, Gialafos JE, et al. In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the “smoker's paradox” in a countrywide study. *Eur Heart J.* 2001;22:776-84.
 72. Gourlay SG, Rundle AC, Barron HV. Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRM1 2). *Nicotine Tob Res.* 2002;4:101-7.
 73. Angeja BG, Kermgard S, Chen MS, McKay M, Murphy SA, Antman EM, et al. The smoker's paradox: insights from the angiographic substudies of the TIMI trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2002;13:133-9.
 74. Weisz G, Cox DA, García E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction—the smoker's paradox revisited. *Am Heart J.* 2005;150:358-64.
 75. Sierra-Johnson J, Wright SR, López-Jiménez F, Allison TG. Relation of body mass index to fatal and nonfatal cardiovascular events after cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol.* 2005;96:211-4.
 76. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003;95:1851-60.
 77. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007;28:2087-93.
 78. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:959-66.
 79. Metropolitan Life Insurance Company. Overweight: its prevention and significance. *Stat Bull Metropol Life Insur Co.* 1960; 41:6.
 80. Quetelet LA. A treatise on man and the development of his faculties. 1842. *Obes Res.* 1994;2:72-85.
 81. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. 1995 Technical Report Series No. 854. Disponible en: http://www.who.int/childdgrowth/publications/physical_status/en/index.html
 82. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:791-9.
 83. Fogelholm M, Van Marken Lichtenbelt W. Comparison of body composition methods: a literature analysis. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51:495-503.
 84. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2010;31:737-46.
 85. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Expert Panel. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ.* 2007;176:S1-3.
 86. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:1194-9.
 87. López-Jiménez F, Bhatia S, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK. Safety and efficacy of bariatric surgery in patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1157-62.
 88. Gleystein JJ, Barboriak JJ, Sasse EA. Sustained coronary-risk-factor reduction after gastric bypass for morbid obesity. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:774-8.
 89. Carson JL, Ruddy ME, Duff AE, Holmes NJ, Cody RP, Brodin RE. The effect of gastric bypass surgery on hypertension in morbidly obese patients. *Arch Intern Med.* 1994;154:193-200.
 90. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, López-Jiménez F. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:897-907.
 91. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Thomas RJ, Romero-Corral A, Somers VK, et al. Cardiovascular risk after bariatric surgery for obesity. *Am J Cardiol.* 2008;102:930-7.
 92. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Korenfeld Y, et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. *Am J Cardiol.* 2010;105:550-6.
 93. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Seward JB, Collazo-Clavell ML, et al. Major weight loss prevents long-term left atrial enlargement in patients with morbid and extreme obesity. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:587-93.
 94. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Brekke L, et al. Effect of weight loss on predicted cardiovascular risk: change in cardiac risk after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:772-84.