

¿Sirven los marcadores de riesgo no tradicionales en la diferenciación del riesgo cardiovascular en adultos jóvenes con exceso de peso?

VERÓNICA KRÄMER^{1,a}, RAMÓN CORBALÁN¹, XIMENA BERRÍOS²,
CARLOS NAVARRETE³, RODRIGO TAGLE⁴, MÓNICA ACEVEDO¹

Carotid intima media thickness and C reactive protein among overweight or obese subjects without metabolic syndrome

Background: Recognizing cardiovascular risk in overweight adults is challenging, as they usually have a low Framingham risk score (FRAM). In these subjects, non-traditional biomarkers could improve risk stratification. **Aim:** To assess carotid intima media thickness (CIMT) and ultrasensitive C-reactive protein (usCRP) among overweight and obese subjects without metabolic syndrome (MetSyn). **Subjects and Methods:** In 1558 asymptomatic participants (816 women, 45 ± 11 years) we measured body mass index (BMI), waist circumference, blood pressure, lipid profile, blood glucose, FRAM, usCRP and CIMT. For analytical purposes, we divided the subjects in three groups according to BMI and number of ATPIII-MetSyn risk factors (RF): 1) BMI < 25 and < 3RF, 2) BMI ≥ 25 and < 3RF and 3) BMI ≥ 25 and ≥ 3RF. **Results:** Participants of group 2 (BMI ≥ 25 and < 3RF) had a low FRAM (8%). Compared with participants of group 1, they had a higher CIMT (0.61 ± 0.1 and 0.57 ± 0.09 mm, respectively, $p < 0.01$) and usCRP (2.1 ± 2.1 and 1.5 ± 1.9 mg/L respectively, $p < 0.01$). **Conclusions:** This study shows that although subjects with overweight/obesity without MetSyn have low cardiovascular risk based on FRAM, they have higher CIMT and usCRP than their normal weight counterparts.

(Rev Med Chile 2013; 141: 1026-1033).

Key words: Carotid Intima-media thickness; Metabolic syndrome X; Obesity; Risk factors.

¹División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²División de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento de Matemáticas, Universidad de la Serena.

⁴Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aEnfermera Matrona.

Recibido el 1 de febrero de 2013, aceptado el 12 de junio de 2013.

Correspondencia a:
Dra. Mónica Acevedo
Escuela de Medicina,
Facultad de Medicina,
División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
Lira # 85, Primer Piso,
Santiago, Chile.
Teléfono: 56 2 3543334
E-mail: macevedo@med.puc.cl

Actualmente, en nuestro país existe una epidemia de sobrepeso y obesidad con prevalencias de 39% y 25%, respectivamente¹.

El gran problema es que el riesgo cardiovascular (CV) en sujetos con exceso de peso es heterogéneo y los estudios han sido confusivos: algunos han mostrado que los sujetos “sobrepeso metabólicamente sanos”, es decir, que no presentan factores de riesgo (FR) metabólicos, pero que tienen exceso de peso, presentan más riesgo CV y/o aterosclerosis subclínica que los sujetos “normopeso metabólicamente sanos”²⁻⁴. Un análisis

reciente demostró que los sujetos obesos tenían un riesgo CV 40 a 200% mayor⁵. Es por ello que se ha sugerido que estos individuos sí tienen riesgo CV, pero que se demora en evidenciarse clínicamente. Por otro lado, existen estudios que muestran que los sujetos con exceso de peso y metabólicamente sanos tienen menos riesgo CV medido por eventos⁶. Ortega y cols⁶ demostraron que la condición de “obesos metabólicamente sanos” era una condición “benigna”, con un mejor pronóstico CV que los obesos metabólicamente enfermos.

El otro problema es que los adultos con exceso

de peso, generalmente, presentan un puntaje de Framingham (FRAM) bajo, y por ello, son considerados “bajo riesgo” y no son intervenidos.

Para esto se han investigado nuevos FR CV, que ayudan a una mejor estratificación del riesgo de los pacientes habitualmente subestimados, como los sujetos con exceso de peso, entre otros.

Entre los FR no tradicionales más estudiados están la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) y el grosor íntima medio carotideo (IMT). La PCRus es un marcador de riesgo de eventos ateroscleróticos coronarios y cerebrovasculares. También se relaciona estrechamente a obesidad visceral y es un marcador de riesgo metabólico de diabetes⁷⁻¹¹. Por su parte, el IMT es un marcador de aterosclerosis subclínica, que también predice eventos ateroscleróticos¹²⁻¹⁵.

La hipótesis que nos planteamos fue la siguiente: Las personas con exceso de peso “metabólicamente sanas” tienen mayor riesgo CV basado en dos biomarcadores no tradicionales, PCRus e IMT, que los sujetos normopeso “metabólicamente sanos”.

Material y Método

Estudio transversal estratificado en hombres y mujeres de 25 a 64 años de la población del estudio CARMELA-Chile¹⁶. Se excluyeron sujetos con antecedente de enfermedad aterosclerótica, infección reciente, enfermedades inflamatorias no infecciosas conocidas, o con PCRus > 10 mg/L.

Recolección de datos

Los sujetos fueron encuestados sobre antecedentes demográficos y médicos, FR CV y medicamentos. Luego, se les midió peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cintura, cadera, y presión arterial¹⁷, y se realizó perfil lipídico, glicemia, PCRus e IMT.

En todos los sujetos se calculó FRAM, según Wilson y cols¹⁸, como riesgo de infarto o muerte a 10 años.

Mediciones de laboratorio

Las muestras fueron obtenidas por punción venosa, con ayuno de 12 h y procesadas por los siguientes métodos:

- Colesterol total, HDL y triglicéridos: métodos enzimáticos estándar con reactivos *ad-hoc* (analizador Hitachi).

- Colesterol LDL: calculado por fórmula de Friedewald.
- Glicemia: método glucosa oxidasa.

PCR ultrasensible:

La PCRus fue medida usando método nefelométrico (Dade Behring BN II; límite de detección 0,1 mg/L).

Para el análisis de los resultados, se la consideró como variable continua y también, de forma dicotómica, con un corte de < 2 mg/L como normal¹³.

Medición de grosor íntima-media carotideo (IMT)

Se realizó según las recomendaciones del consenso de Mannheim¹⁹, utilizando un transductor lineal de alta frecuencia (5-13 Mhz). La imagen se focalizó en la pared posterior de cada carótida común, en áreas sin placas, donde se eligió un segmento de 1 cm, proximal a la bifurcación carotidea de cada lado. Se realizaron mediciones en cada carótida común, en 3 ventanas ecográficas, utilizando un *software* con medición automática de bordes. Todas las mediciones se realizaron “*off-line*” y en fin de diástole. El coeficiente de variación intraoperador de nuestro grupo es de 3,8%. Los valores percentilados de IMT en Santiago han sido previamente publicados²⁰.

Para efectos de análisis estadístico, se utilizó el IMT medio máximo. Placa carotidea se definió como una protrusión en el lumen mayor a 50% del IMT adyacente o IMT > 1,5 mm. Aterosclerosis subclínica fue definida como presencia de placa carotidea y/o IMT sobre el percentil 75.

Definiciones de grupos, de acuerdo al estado nutricional (IMC) y FR metabólico

Para el análisis, la muestra fue dividida de acuerdo al estado nutricional (IMC) y a la agregación de FR de síndrome metabólico (SMET), utilizando la definición clásica de SMET por ATPIII²¹:

- Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg.
- Cintura > 88 cm en mujeres o > 102 cm en hombres.
- HDL < 50 mg/dL en mujeres o < 40 mg/dL en hombres.
- Glicemia ≥ 100 mg/dl o uso de medicación para la diabetes.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o uso de tratamiento hipolipemiente.

Así, se crearon cuatro grupos diferentes de sujetos:

- Normopeso “metabólicamente sanos” = IMC < 25 y < 3FR (n = 391).
- Normopeso “metabólicamente enfermos” = IMC < 25 y ≥ 3FR (n = 64).
- Sobrepeso “metabólicamente sanos” = IMC ≥ 25 y < 3FR (n = 509).
- Sobrepeso “metabólicamente enfermos” = IMC ≥ 25 y ≥ 3FR (n = 594).

Los grupos objetivos de comparación de este estudio fueron los sujetos normopeso “metabólicamente sanos” versus los sobrepeso “metabólicamente sanos”.

Debido a que el grupo de sujetos normopeso “metabólicamente enfermo” era muy pequeño (64 personas), se excluyó de la presentación de los resultados.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media ± D.E o frecuencia (%) según corresponda. Para las comparaciones de medias se ocupó análisis de varianza y regresión lineal. Para las comparaciones de proporciones se ocupó test exacto de Fisher. La PCRus se analizó en escala logarítmica para corregir asimetría de distribución.

Para todo el análisis estadístico se ocupó *software* R 2.15.

Aspectos éticos

Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado del estudio, aprobado por el comité de ética de la universidad ejecutora.

Resultados

Se incluyeron 1.558 sujetos (edad promedio 45 ± 11, 52% mujeres). Cuarenta y cinco por ciento era fumador, 89% sedentario, 12% diabético, 70% dislipidémico, 31% hipertenso y 18% tenía historia familiar de cardiopatía coronaria.

En la Tabla 1 se muestran los valores promedio de los componentes del SMET, FRAM, PCRus, valores de IMT y prevalencia de aterosclerosis subclínica en la muestra total y por sexo.

En la Tabla 2 se presentan los grupos divididos según estado nutricional (IMC) y agregación de FR de SMET y se comparan los valores promedio de HDL, triglicéridos, glicemia, presión arterial, cintura, FRAM, PCRus, IMT y prevalencia de aterosclerosis subclínica. Como se aprecia en la Tabla 2, y como era esperable, los sujetos “sobrepeso metabólicamente enfermos” presentaron en for-

Tabla 1. Valores promedio de índice de masa corporal, componentes del síndrome metabólico, Puntaje de Framingham, proteína C-reactiva ultrasensible, valores de íntima media carotídeo y prevalencia de aterosclerosis subclínica en la muestra total y dividida por sexo

	Total (n = 1.558)	Hombres (n = 741)	Mujeres (n = 816)
IMC (kg./m ²)	28 ± 5	28 ± 4	28 ± 6
Colesterol HDL (mg/dL)	50 ± 13	46 ± 12	53 ± 13
Triglicéridos (mg/L)	156 ± 106	174 ± 114	139 ± 96
Glicemia (mg/dL)	101 ± 37	99 ± 41	103 ± 34
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 ± 20	123 ± 19	118 ± 21
Presión arterial diastólica (mmHg)	78 ± 12	82 ± 12	76 ± 12
Cintura (cm)	91 ± 11	94 ± 10	88 ± 12
Puntaje de Framingham (%)	9 ± 9	13 ± 10	7 ± 7
PCRus (mg/L)	2,3 ± 2,3	1,9 ± 2	2,6 ± 2,4
IMT medio máximo (mm)	0,61 ± 0,11	0,63 ± 0,11	0,61 ± 0,11
Placa carotídea o IMT > 75 (%)	21	24	18

IMC= Índice de Masa Corporal; PCRus= Proteína C-Reactiva Ultrasensible; IMT= Grosor Íntima Media Carotideo Pc= Percentil.

Tabla 2. Comparación de grupos divididos según estado nutricional y agregación de factores de riesgo de síndrome metabólico: valores promedio de HDL, triglicéridos, glicemia, presión arterial, cintura, Puntaje de Framingham, proteína C-reactiva ultrasensible, íntima media carotídeo y prevalencia de aterosclerosis subclínica

	Normopesos "metabólicamente sanos" IMC <25 y < 3 FR	Sobrepeso "metabólicamente sanos" IMC ≥ 25 y < 3 FR	p [†]	Sobrepeso "metabólicamente enfermos" IMC ≥ 25 y ≥ 3 FR	p [‡]
Edad (años)	41 ± 11	44 ± 11	< 0,0001	47 ± 11	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	23 ± 2	28 ± 3	< 0,0001	31 ± 4	< 0,0001
HDL (mg/dL)	56 ± 13	52 ± 12	< 0,0001	44 ± 11	< 0,0001
TG (mg/dL)	98 ± 52	124 ± 72	< 0,0001	215 ± 123	< 0,0001
GLIC (mg/dL)	97 ± 41	101 ± 39	< 0,001	105 ± 30	0,02
PAS (mmHg)	110 ± 17	117 ± 16	< 0,0001	130 ± 21	< 0,0001
PAD (mmHg)	72 ± 11	77 ± 10	< 0,0001	84 ± 13	< 0,0001
Cintura (cm)	80 ± 7	92 ± 8	< 0,0001	99 ± 10	< 0,0001
FRAM (%)	5 ± 5	8 ± 7	< 0,0001	13 ± 10	< 0,0001
PCRus (mg/L)	1,5 ± 1,9	2,1 ± 2,1	< 0,0001	3,0 ± 2,4	< 0,0001
PCRus>2mg/L	19	32	< 0,001	53	< 0,0001
IMT (mm)	0,57 ± 0,09	0,61 ± 0,1	< 0,0001	0,64 ± 0,11	< 0,0001
ATE subclínica (%)	12	19	< 0,01	27	< 0,0001

IMC= Índice de Masa Corporal; TG= Triglicéridos; GLIC= Glicemia; PAS/PAD= presión arterial sistólica/diastólica; FRAM= Puntaje de Framingham; PCRus= Proteína C-Reactiva Ultrasensible; IMT= Grosor Íntima Media Carotídeo; ATE subclínica= aterosclerosis subclínica definida como placa carotídea o IMT > Pc75 (%). p[†] = p entre Normopesos "metabólicamente sanos" y Sobrepeso "metabólicamente sanos". p[‡] = p entre los tres grupos.

ma significativa, un perfil de riesgo más deletéreo que los otros dos grupos. En la comparación de los grupos objetivo: sujetos "normopeso metabólicamente sanos" y "sobrepeso metabólicamente sanos", se demuestra que los sobrepeso, a pesar de tener < 3 FR de SMET, tenían niveles significativamente mayores de triglicéridos ($p < 0,0001$), glicemia ($p < 0,001$), presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,0001$) y cintura ($p < 0,0001$). El colesterol HDL de los sujetos sobrepeso era también significativamente menor que el de los normopeso ($p < 0,0001$).

El FRAM en los "sobrepeso metabólicamente sanos" y los "normopeso metabólicamente sanos" fue de riesgo bajo (8 y 5% respectivamente).

Con respecto a la PCRus, los sujetos "sobrepeso metabólicamente sanos", tuvieron valores significativamente más altos que los "normopeso metabólicamente sanos": 2,1 versus 1,5 mg/L ($p < 0,0001$) (Tabla 2 y Figura 1). Además, destaca

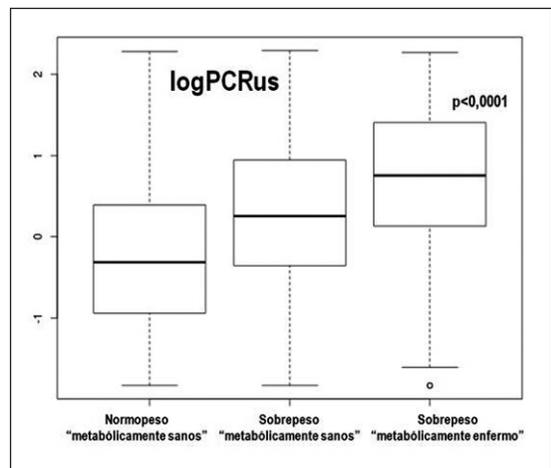


Figura 1. Valores promedio de Proteína C-Reactiva ultrasensible según composición corporal (IMC) y agregación de factores de riesgo de síndrome metabólico según criterio ATPIII, ajustados por edad, sexo y actividad física. *logPCRus= Logaritmo de Proteína C-Reactiva Ultrasensible.

que 32% de los sujetos “sobrepeso metabólicamente sanos” tuvo la PCRus elevada ($> 2 \text{ mg/L}$), a diferencia de 19% del grupo normopeso ($p < 0,001$).

Del mismo modo, los sujetos “sobrepeso metabólicamente sanos” presentaron un IMT significativamente más alto que los “normopeso metabólicamente sanos”: 0,61 versus 0,57 mm respectivamente ($p < 0,0001$) (Tabla 2 y Figura 2). Además, los sujetos “sobrepeso metabólicamente sanos” presentaron en forma significativa, más aterosclerosis subclínica, definida como presencia de placa carotídea y/o IMT sobre el percentil 75, que los sujetos “normopeso metabólicamente sanos”: 19 versus 12% ($p < 0,01$) (Tabla 2) respectivamente. Así, a pesar de que los sujetos “sobrepeso metabólicamente sanos” tuvieron un FRAM bajo (8%), presentaron significativamente mayor riesgo basado en PCRus y aterosclerosis subclínica, que los “normopeso metabólicamente sanos”.

Discusión

En este estudio demostramos que el grupo de sujetos sobrepeso “metabólicamente sanos”, si bien tiene bajo riesgo CV según FRAM, presenta importante carga inflamatoria y de aterosclerosis subclínica, en comparación a sus pares normopesos “metabólicamente sanos”. Estos resultados enfatizan la necesidad de considerar estos individuos sobrepeso “metabólicamente sanos”, como un grupo “en riesgo CV”. En nuestro país este grupo es muy prevalente, y no está incluido actualmente en el programa de salud CV.

En clínica, el problema cuando hablamos de sujetos con exceso de peso, es que su riesgo CV es heterogéneo: algunos autores han reportado que tienen bajo riesgo futuro, es decir, una condición “benigna”, mientras que otros, afirman que sí tienen riesgo, pero que no es inmediato, sino que se manifiesta en años.

Así Ortega y cols⁶, recientemente, reportaron que los obesos “metabólicamente sanos” tienen mejor pronóstico CV que los sujetos obesos “metabólicamente enfermos”, pero únicamente después de ajustar por capacidad aeróbica: los sujetos obesos “metabólicamente sanos” de su estudio presentaban un mejor acondicionamiento aeróbico que los obesos “metabólicamente enfermos”, y sólo después de considerar ese factor, su morbimortalidad era más baja.

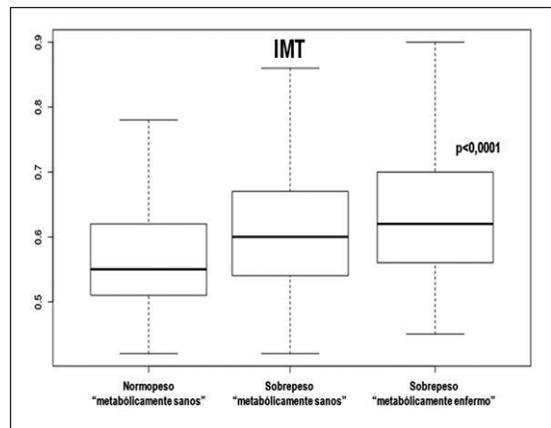


Figura 2. Valores promedio de Grosor Íntima Media Carotídeo según composición corporal (IMC) y agregación de factores de riesgo de síndrome metabólico según criterio ATPIII, ajustados por edad, sexo y actividad física. *IMT= Grosor Íntima Media Carotídeo.

En contraste, Marini y cols³ reportaron en mujeres obesas “metabólicamente sanas”, que el grosor carotídeo era intermedio entre las normopeso “metabólicamente sanas” y la obesas “metabólicamente enfermas”. Stefan y cols⁴ reportaron algo similar: los sujetos obesos, pero sensibles a la insulina, presentaron un IMT mayor que los controles normopeso “metabólicamente sanos”. Finalmente, un subanálisis de los estudios Health Professional’s Follow-up Study y Nurse’s Health Study demostró que los sujetos obesos “sanos” tenían un riesgo CV 40 a 200% mayor, que los normpesos sanos, pero que este riesgo demoraba en evidenciarse⁵. En nuestro estudio, demostramos que la condición de exceso de peso “metabólicamente sana” no es benigna, incluso después de ajustar por varios confundentes, como edad, sexo y actividad física. Así, nuestros resultados apoyan esta última evidencia, es decir, que los sujetos con exceso peso, aunque sean “metabólicamente sanos”, presentan más riesgo CV.

El SMET, como entidad clínica, ha sido muy controvertida, ya que la discusión se ha enfocado más en definir si realmente existe desde un punto de vista fisiopatológico, más que en su utilidad clínica en el mundo real, que es orientar y motivar al clínico en la intervención precoz de estos grupos en riesgo, para así evitar el desarrollo futuro de enfermedad CV y diabetes. Previamente, hemos publicado que los sujetos adultos con SMET e

inflamación tienen mucho más riesgo de aterosclerosis subclínica que los sujetos sólo con SMET²². En ese estudio, la presencia de inflamación daba más riesgo de aterosclerosis subclínica dentro del propio grupo de pacientes con SMET. También demostramos que en niños con exceso de peso, que presentan agregación de FR metabólicos, pero que aún no cumplen criterios para SMET, presentan más inflamación (determinada por PCRus) y aterosclerosis subclínica²³. Si niños tan pequeños como los descritos presentaron más aterosclerosis subclínica, era probable que en los adultos se diera lo mismo. Por esto, nos planteamos la hipótesis de que aquellos adultos con exceso de peso, pero “metabólicamente sanos” tendrían mayor aterosclerosis subclínica.

La última Encuesta Nacional de Salud¹ reportó un porcentaje muy importante de sujetos con exceso de peso en Chile, casi 65%. En este sentido, el gran problema en clínica es que FRAM subestima el riesgo CV real en algunas personas, como en los sujetos con exceso de peso y jóvenes, como los de esta muestra. Al subestimar el riesgo, estas personas no son intervenidas en forma agresiva en la etapa preventiva. La adición de dos marcadores de riesgo, PCRus e IMT¹³ en este estudio, nos ha permitido evidenciar que el exceso de peso es importante por sí solo, y que determina mayor riesgo CV.

La PCRus es el marcador de riesgo no tradicional más usado en la actualidad, contando con un nivel de evidencia IIa para su uso en sujetos asintomáticos¹³. Es un buen marcador de eventos ateroscleróticos y diabetes en población sana y en población con antecedentes CV previos⁸. Por ello, el hallazgo de PCRus elevada en nuestros sujetos sobrepeso “metabólicamente sanos”, clasifica a este grupo como personas con riesgo CV y de diabetes a futuro. Desde el punto de vista clínico, estos sujetos debieran intervenir y seguirse, con modificación agresiva del estilo de vida, haciendo énfasis en la reducción de peso y actividad física. Un ejemplo de que estas intervenciones funcionan, es el estudio *Diabetes Prevention Program*²⁴, que demostró, en adultos no diabéticos, que la modificación del estilo de vida reducía más el riesgo de diabetes que la metformina. Con respecto a la disminución de eventos CV, el estudio JUPITER²⁵ demostró que aquellos sujetos que reducían sus niveles de PCRus con estatinas, presentaron menos riesgo de eventos futuros, independiente de

la reducción del LDL. Así, deberá demostrarse en estudios prospectivos, si la intervención de los sujetos con exceso de peso “metabólicamente sanos” e inflamados, reduce los eventos ateroscleróticos en el largo plazo.

Con respecto a la aterosclerosis subclínica existe importante evidencia que la asocia a la enfermedad cardio y cerebrovascular^{12,15}. AHA/ACC recomiendan el uso del IMT y detección de placa carotídea, con indicación IIa en sujetos asintomáticos¹³. Recientemente, se ha publicado un estudio sobre el uso apropiado de IMT en la práctica clínica¹⁴, proponiéndolo como adecuado en algunos subgrupos de pacientes. En nuestro estudio es evidente la mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica en los sujetos sobrepeso “metabólicamente sanos” versus los “normopeso sanos”. Estos dos grupos (tabla 2), si bien por definición sólo difieren en el corte de IMC (< 25 versus ≥ 25), tienen diferencias significativas en todas las variables medidas. De nuevo, desde la visión preventiva, estas personas debieran intervenir, ya que si bien aún no califican en los niveles de corte para algunos FR, sí calificarán a futuro. El IMT y la presencia de placa podrían ayudar en la selección de estos pacientes.

Finalmente, es importante preguntarse por qué los sujetos con exceso de peso “metabólicamente sanos” presentan mayor riesgo de inflamación y de aterosclerosis. En este sentido, no existe una sola respuesta. El exceso de peso condiciona alteraciones en numerosas vías fisiopatológicas que pudieran estar relacionadas al desarrollo de aterosclerosis²⁶. Una de las más importantes es la obesidad visceral, que produce resistencia a la insulina, inflamación, dislipidemia aterogénica e hipertensión arterial, todos factores causales de aterosclerosis. La resistencia a la insulina y la inflamación aumentan también el riesgo de diabetes¹¹. El desarrollo de aterosclerosis se asocia a los mismos factores. Després y cols²⁶ han planteado que es la cantidad y distribución de la grasa corporal, la que determina el riesgo CV asociado en estos sujetos, y no sólo el IMC.

De esta manera, el mensaje de este estudio es enfatizar el riesgo subclínico que presentan los sujetos con exceso de peso “metabólicamente sanos”. El uso adecuado de estos dos biomarcadores, PCRus e IMT, podría ayudar a diferenciar cuáles deben ser intervenidos.

Nuestro estudio tiene limitaciones: a) estu-

dio retrospectivo que no demuestra causalidad; b) reportamos en una población sólo de Santiago urbano; c) consideramos sólo FR de SMET y no otros importantes como determinantes de riesgo CV (ej. tabaco, antecedente familiar de cardiopatía coronaria); d) no determinados grasa total y visceral por escáner, método de referencia actual para medir distribución de grasa.

Referencias

- Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. II Encuesta Nacional de Salud C-hmc.
- Khan UI, Wang D, Thurston RC, Sowers M, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at-risk" overweight and obese women: The study of women's health across the nation (SWAN). *Atherosclerosis* 2011; 217: 179-86.
- Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care* 2007; 30: 2145-7.
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Archives of Internal Medicine* 2008; 168: 1609-16.
- Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. National institutes of health. *Obesity Research* 1998; 6 Suppl 2: 51S-209S.
- Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: Cardiovascular prognosis and role of fitness. *European Heart Journal* 2013; 34: 389-97.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- Ridker PM. Clinical application of c-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy american women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 836-43.
- Han TS, Sattar N, Williams K, González-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of c-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-21.
- 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: 459-67.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: e50-103.
- Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima-media thickness testing. *Atherosclerosis* 2011; 214: 43-6.
- 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. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2008; 21: 93-111; quiz 189-90.
- Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaguer LC, et al. CAR-MELA: Assessment of cardiovascular risk in seven latin american cities. *Am J Med* 2008; 121: 58-65.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 2560-72.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Aramenco 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.
- Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J, Acevedo M, Torres

- V, Ramírez-Martínez J, et al. Common carotid artery intima-media thickness: The cardiovascular risk factor multiple evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 43-50.
21. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, American Heart A, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
 22. Acevedo M, Arnaiz P, Corbalán R, Godoy I, Morales D, Chalhub M, et al. Modificación del grosor intima-media carotídeo según factores de riesgo clásicos y síndrome metabólico con o sin inflamación. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 337-48.
 23. Barja S, Acevedo M, Arnaiz P, Berrios X, Bambs C, Guzmán B, et al. [Early markers for atherosclerosis and metabolic syndrome in children]. *Rev Med Chile* 2009; 137: 522-30.
 24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346: 393-403.
 25. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in c-reactive protein and ldl cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-82.
 26. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. *Circulation* 2012; 126: 1301-13.