

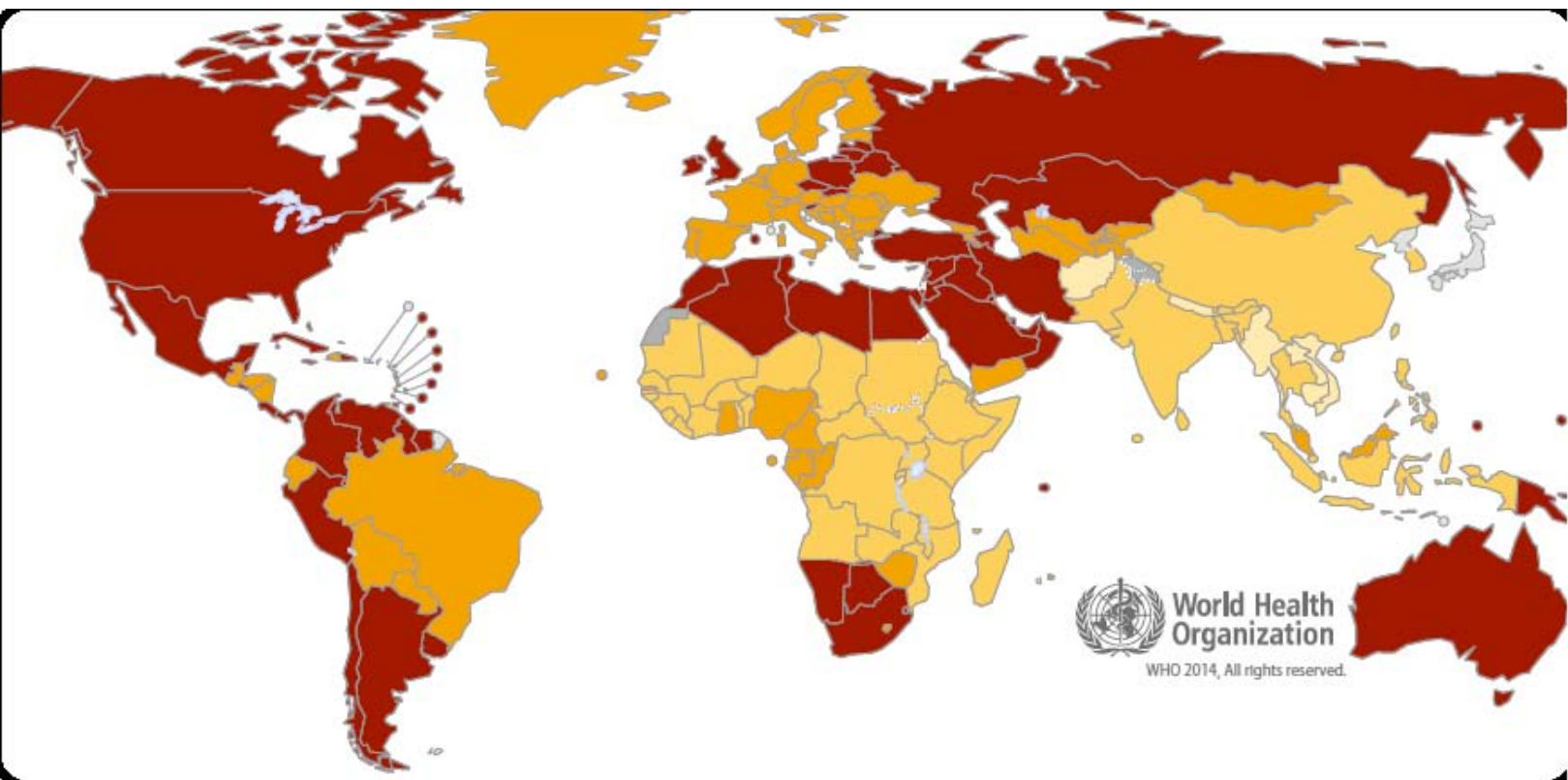






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Obesidad en Mujeres. OMS 2014  <5%  5-14.9%  15.24.9%  > 25%

Tesis Doctoral
**OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE
ENFERMEDAD CORONARIA EN CHILE**

Fernando Lanás Zanetti

Director Dra. María Teresa Puig Reixach

Barcelona, Septiembre 2016

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública

Departament de Pediatria, d' Obstetricia i Ginecologia i de Medicina Preventiva

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y DE MEDICINA

PREVENTIVA

TESIS DOCTORAL

OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD

CORONARIA EN CHILE

Doctorando

Dr. Fernando Lanas Zanetti

Director

Dra. María Teresa Puig Reixach

Barcelona, Septiembre de 2016

Fernando Lanas Zanetti

Médico Cirujano

Especialista en Medicina Interna y Cardiología

MSc Epidemiología Clínica Universidad de Pensilvania

Miembro Academia de Medicina de Chile

Profesor titular. Universidad de la Frontera.Temuco.Chile

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Teresa Puig, por acompañarme pacientemente en estos años y confiar en mis capacidades para lograr esta meta.

A la Dra. Pamela Serón con quien he compartido un camino en investigación y me ha facilitado los procesos para completar esta tesis.

A los co-autores de mis publicaciones de tesis: María Teresa, Pamela, Paula, Sergio, Luis y Nicolás por su aporte generoso.

A mi familia:

A mi madre y a mi padre que estarían orgullosos de este logro.

A Angélica, por apoyarme en todo este proceso y dar sentido a mi vida.

A Alejandra, Cecilia, Fernando, David y Fernanda, como ejemplo que no hay límite de edad para aprender.

INDICE

1.	PRESENTACIÓN	6
2.	RESUMEN	10
3.	ABSTRACT	16
4.	INTRODUCCIÓN	22
	- Enfermedad cardiovascular. Magnitud del problema	24
	- Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y obesidad	25
	- Obesidad	34
	- Magnitud del problema	34
	- Métodos para determinar adiposidad	36
	-Causas de obesidad	39
	-Adiponectina	44
	-Adiponectina y obesidad	44
	-Adiponectina y resistencia a insulina	49
	-Efectos antiinflamatorios de la adiponectina	51
	-Adiponectina e hipertensión arterial	53
	-Adiponectina y aterosclerosis	53
	-Adiponectina y cardiopatía coronaria	54

	-Polimorfismos de adiponectina	55
5.	JUSTIFICACIÓN	58
6.	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	62
7.	METODOLOGÍA	68
8.	RESULTADOS	80
	-Publicación 1: Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased coronary heart disease risk in the Chilean National Health Survey 2009-2010	82
	- Publicacion 2 Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en Temuco entre 1989 y 2011-12	85
	-Publicación 3: Genetic and non- genetics determinants of adiponectin circulating levels in Chilean adult population.	87
9.	DISCUSIÓN	92
10.	CONCLUSIONES	118
11.	BIBLIOGRAFÍA	122
ANEXOS		
	Anexo 1: Actividades académicas durante la tesis	144
	Anexo 2: Publicación 1	162
	Anexo 3 Publicación 2	198
	Anexo 4 Publicación 3	206

1-PRESENTACIÓN

1.-PRESENTACION

La presente tesis incluye el resultado de tres trabajos de investigación que aportan a la comprensión de la obesidad como factor de riesgo cardiovascular. Abordan esta relación desde una perspectiva poblacional y a través de un análisis de los factores clínicos y genéticos. En esta primera parte se exponen aspectos generales de los factores de riesgo cardiovasculares, de la epidemia de obesidad y de las enfermedades cardiovasculares, y de la adiponectina como un vínculo entre obesidad y riesgo cardiovascular. A partir de los aspectos generales se focaliza en tres aspectos concretos del tema y se propone los siguientes trabajos de investigación que forman parte de esta tesis con sus respectivos objetivos. Los trabajos que constituyen esta tesis son tres:

-Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased coronary heart disease risk in the Chilean National Survey 2009-2010

J Clin Epidemiol 2016;

Índice de impacto 3.4117.

- Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en Temuco entre 1989 y 2011-12.

Rev Med Chile 2014; 142: 467-474

Índice de impacto 0.304.

- Genetic and Non-Genetic Determinants of Circulating Levels of Adiponectin in a Cohort of Chilean Subjects.

Molecular Diagnosis & Therapy 2015. Jul 22, DOI 10.1007/s40291-015-0146-3

Índice de impacto 2.91.

2.-RESUMEN

2.-RESUMEN

Antecedentes:

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo actual. Mientras que en los países desarrollados la mortalidad cardiovascular va en descenso, en los países en vías de desarrollo, como es el caso de Chile, esta epidemia va en aumento en la medida que la población envejece y se adaptan los estilos de vida “occidentales” que favorecen la adquisición de factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos la obesidad, que en los resultados del estudio INTERHEART en América Latina fue el factor con riesgo atribuible poblacional más elevado.

Objetivo:

Evaluar el efecto de la obesidad en el riesgo cardiovascular y en los factores de riesgo cardiovasculares en Chile, su tendencia en el tiempo, y su asociación con la adiponectina y sus determinantes genéticos.

Método:

Se realizaron tres trabajos de investigación:

- 1) Un análisis de las variables antropométricas de la obesidad y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular y del riesgo cardiovascular. Para esto se dispuso de la Encuesta Nacional de Salud de Chile (ENS) 2010 y se relacionó la asociación entre los parámetros antropométricos para definir obesidad, IMC, perímetro de cintura y relación cintura/ estatura, con la prevalencia hipertensión arterial,

dislipidemia y diabetes, y con el riesgo a 10 años de cardiopatía coronaria. Se definieron los puntos de corte óptimos de los indicadores de obesidad usando curvas ROC y se evaluó si eran superiores o no a los propuestos internacionalmente para obtener unos índices de clasificación mejores y adaptados a la realidad de la población chilena.

- 2) Un estudio de los cambios en obesidad en los últimos 22 años en hombres del area urbana de la ciudad de Temuco y los cambios observados en la prevalencia de los factores de riesgo y el riesgo cardiovascular. Se incluyeron 200 hombres y se compararon con 800 hombres seleccionados en forma aleatoria del estudio “Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para América del Sur” (CESCAS), pareados por edad. Se estimó el riesgo cardiovascular con la ecuación de Framingham para ambos períodos. Se comparó los valores promedios de peso, estatura, presión arterial, lípidos sanguíneos y el riesgo cardiovascular con test t de Student para muestras independientes y la prevalencia de los factores de riesgo con la prueba de chi cuadrado. El paquete estadístico utilizado fue Stata 11.0.

- 3) Un estudio de corte transversal realizado en una muestra aleatoria de participantes en la cohorte “*Prospective Urban and Rural Epidemiology*” (PURE), que permitió determinar los factores clínicos y genéticos asociados a los niveles plasmáticos de adiponectina, una citoquina fundamental en los mecanismos por los que la obesidad genera riesgo cardiovascular. En 54 hombres y 54 mujeres pareados por

edad y presencia o no de obesidad central, se evaluó la asociación entre los niveles plasmáticos de adiponectina con niveles de actividad física, glicemia, insulinemia en ayunas, resistencia a insulina, PCR y polimorfismos del gen de la adiponectina (276 A>C, T45G y -11377C>G y -11391G3A, usando primero análisis univariado y luego regresión logística.

Resultados:

- 1) El análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 revela que el índice cintura/estatura y el perímetro de cintura tiene una mayor asociación con los factores de riesgo cardiovascular y con el riesgo estimado de eventos coronarios, comparado con el IMC y permite clasificar a los sujetos mejor en su categoría de riesgo.

- 2) Entre 1989 y 2011 hubo un incremento de obesidad en varones de Temuco de 24% a 31.1 %, junto con un aumento de prevalencia de hipertensión y dislipidemia, lo que explica que el riesgo cardiovascular estimado no haya disminuido pese a un mejor diagnóstico y control de la hipertensión y al uso de medicamentos hipolipidemiantes.

- 3) Los niveles plasmáticos de adiponectina están inversamente relacionados con los índices antropométricos de obesidad, el nivel de actividad física y con el genotipo GG del gen de adiponectina rs1501299.

Conclusiones:

- 1) El índice cintura estatura y el perímetro de cintura son las medidas antropométricas de obesidad que mejor se asocian con factores de riesgo y riesgo cardiovascular en la población chilena.

- 2) El incremento de obesidad y sus consecuencias en los niveles de lípidos y en la presión arterial hacen que el riesgo cardiovascular no se haya reducido en nuestra población.

- 3) Los niveles plasmáticos de adiponectina se asocian fundamental e inversamente, al grado de obesidad con una menor influencia de factores genéticos.

3.-ABSTRACT

3.-ABSTRACT

Background:

Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide. While in developed countries cardiovascular mortality is decreasing, in developing countries, like Chile, this epidemic is increasing, due to an increase in life expectancy and adoption of an “occidental lifestyle”, which increased risk factors, including obesity. Obesity was the risk factor with the highest population attributable risk for myocardial infarction in the INTERHEART Latin America study.

Objective:

To assess the effect of obesity in cardiovascular risk and in cardiovascular risk factors in Chile, the tendency in time and the association with adiponectin and their genetic determinants

Methods:

Three studies were performed:

- 1) An analysis of the anthropometric variables used to assess obesity and their association with cardiovascular risk factors and cardiovascular risk. The relationship between anthropometric measurements of obesity: BMI, waist circumference and waist to height ratio, with hypertension, dyslipidemia and

diabetes prevalence, and estimated 10 years risk of coronary artery disease was assessed using the Chilean National Health Survey 2009-2010. Optimal cutoff points to assess obesity were defined with ROC curves and Net Reclassification Improvement was used to assess if they provide advantage over those cut points internationally recommended.

- 2) A study of the changes in obesity in urban males in the Chilean city of in the last 22 years, and the observed changes in risk factors and coronary artery risk. Two hundred males, included in the first study were compared with 800 males randomly selected from "*Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para América del Sur*" (CESCAS) study, paired by age. Ten years coronary risk was estimated with Framingham equation. Mean values of body weight, height, blood pressure, blood lipids and cardiovascular risk were compared using t test for independent samples. Risk factor prevalence was compared using X^2 test. The statistical package used was Stata 11.0

- 3) A cross sectional study to assess the clinical and genetic factors associated with adiponectin plasmatic levels, a fundamental cytokine involved in the mechanism of cardiovascular risk factor due to obesity. Fifty four men and 54 women, ramdonly selected from the "*Prospective Urban and Rural Epidemiology*" (PURE) paired by age and the presence of central obesity were

included. The relationship between adiponectin plasma levels and physical activity, fasting glucose and insulin, insulin resistance, reactive C protein, and adiponectin gene polymorphism 276 A>C, T45G y -11377C>G y -11391G3A was assessed using univariate analysis and logistic regression.

Results:

- 1) Waist to height ratio and waist circumference, compared with BMI, has a higher association with cardiovascular risk factors and the estimated cardiovascular risk and improves assignment to risk category.
- 2) Between 1989 and 2011 an increment in obesity prevalence in men in Temuco from 24% to 31.1% was observed, associated with an increase in hypertension and dyslipidemia prevalence that explained the absence of cardiovascular risk reduction in spite of a better diagnosed and control of hypertension and the use of medication for dyslipidemia.
- 3) Adiponectin plasmatic levels were inversely associated with obesity anthropometric measurements, physical activity level and GG genotype of adiponectin gen rs1501299.

Conclusions:

- 1) Waist to height ratio and waist circumference are the obesity anthropometric measure with higher association with risk factors and cardiovascular risk in Chilean population,

- 2) The increased obesity prevalence, and its consequences in lipid blood levels and blood pressure has avoid a reduction in cardiovascular risk in our population,

- 3) Plasmatic adiponectin levels are mainly related with obesity, with a minor influence of genetic factors

4.-INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Magnitud del problema.

La Cardiopatía Coronaria, que se puede manifestar como angina estable o inestable, infarto agudo del miocardio (IAM) o muerte súbita, es la principal causa de muerte en el mundo. En las Américas, la enfermedad cardiovascular contribuye con el 33,7% del total de las muertes (1) y se estima que continuará siendo la causa de muerte más común en las próximas décadas, con un incremento de mortalidad de 60% entre el año 2000 y el 2020 para América Latina, comparado con un aumento de solo 5% en los países desarrollados (2).

Chile ha experimentado una transición demográfica, epidemiológica y nutricional en las últimas 3 décadas, marcada por crecimiento económico, urbanización, reducción de la mortalidad global y aumento de las expectativas de vida. Estos hechos han provocado un marcado incremento de la mortalidad cardiovascular, subiendo del 14 % del total de las muertes en 1945 a 27 % el 2012 (3,4). En Chile, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y una de las condiciones con carga de enfermedad más elevada, predominando el accidente vascular encefálico y el IAM (4). El 11% del total de carga de enfermedad del país es por causa cardiovascular y específicamente la cardiopatía coronaria ocupa el tercer lugar nacional como causa de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (5)

- FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y OBESIDAD.Riesgo Cardiovascular.

Se define un factor de riesgo, como un elemento o una característica medible que tiene relación con el aumento de la frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad. El término factor de riesgo, fue justamente acuñado durante la conducción del estudio Framingham, uno de los estudios epidemiológicos pioneros que contribuyó con la identificación de los primeros factores relacionados a la enfermedad cardiovascular, facilitando el ejercicio de la medicina y desarrollando una mirada preventiva (6).

Los factores de riesgo pueden clasificarse como modificables o no modificables, estos últimos incluyen sexo, edad y factores hereditarios. Los factores modificables claramente establecidos incluyen hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemias, diabetes mellitus, obesidad y sedentarismo. En el estudio INTERHEART se reportó que estos factores modificables, sumados a estrés y/o depresión y la ausencia de consumo diario de frutas o verduras y de consumo moderado de alcohol, explican el 90% de los infartos a nivel mundial (7). En los últimos años se han postulado otros factores de riesgo CV como niveles de homocisteína y de proteína C reactiva, resistencia a insulina, marcadores genéticos, factores socio-económicos y emocionales entre otros, cuyo rol aún no está definido.

En la Tabla 1 se muestra la prevalencia de los factores, en los casos y controles, los “Odd Ratio” (OR) para cada uno, obtenidos a través de dos modelos de regresión logística (uno ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico y el otro ajustado además por todos los otros factores de riesgo del estudio INTERHEART (7)).

Tabla 1: Prevalencia de factores de riesgo en controles, “Odds ratio” (OR) y riesgo atribuible poblacional (RAP) en el estudio INTERHEART

Factor de riesgo	% en controles		“Odds Ratio” (IC 95%)		RAP (IC 95%)	
	AL	R M	AL	R M	AL	R M
ApoB/ApoA Tercil 1 vs 3	42	32	2.31 (1.83-2.94)	3.0 (2.8-3.3)	40.8 (30.3 ,52.2)	44.2 (41.3 ,47.1)
Tabaquismo. Nunca vs Actuales y Ex Fum.	48.1	48.1	2.31 (1.97-2.71)	2.26 (2.1-2.4)	38.4 (32.8 ,44.4)	35.3 (33.3 ,37.4)
Diabetes mellitus	9.54	7.2	2.59 (2.09-3.22)	3.16 (2.9-3.49)	12.9 (10.3 ,16.1)	12.2 (11.3 ,13.1)
Hipertensión	29.1	20.8	2.81 (2.39-3.31)	2.41 (2.3-2.6)	32.9 (28.7 ,37.5)	22.0 (20.7 ,23.4)
Relación cintura cadera. Tercil 1 vs 3	48.6	31.2	2.49 (1.97-3.14)	2.22 (2.1-2.4)	45.8 (35.8 ,56.2)	30.2 (27.4 ,33.2)
Depresión	28.9	15.8	1.17 (0.98-1.38)	1.6 (1.5-1.7)	4.7 (1.4 ,13.9)	8.4 (7.3 , 9.7)
Estrés: nunca vs permanente	6.8	3.9	2.81 (2.07-3.82)	2.1 (1.8-2.4)	28.1 (18.5 ,40.3)	7.8 (4.6 ,13.1)
Ejercicio regular *	22	18.9	0.67 (0.55-0.82)	0.7 (0.65-0.76)	28.0 (17.7 ,41.3)	24.8 (20.6 ,29.6)
Alcohol *	19.4	11.9	1.05 (0.86-1.27)	0.78 (0.74-0.84)	-3.2 (-18 ,11.7)	16.3 (12.7 ,20.6)
Consumo diario de frutas o verduras *	41.3	42.15	0.63 (0.51-0.78)	0.68 (0.63-0.74)	-0.2 (-8.9 , 8.6)	15.2 (12.5 ,18.3)

AL: América Latina. RM: resto del mundo. RAP: riesgo atribuible poblacional

*Para el cálculo del RAP para ejercicio, consumo de alcohol y consumo diario de frutas o verduras se considera riesgo, el no tener esa condición.

Factores de riesgo cardiovascular y estimación del riesgo de cardiovascular.

Uno de los sistemas más conocidas para evaluar el riesgo cardiovascular total es la ecuación de Riesgo de Framingham (*Framingham risk score*), que estima la probabilidad de tener un IAM o una muerte de origen coronario, en el plazo de 10 años (6). Con este sistema se puede estimar la probabilidad de sufrir un IAM o muerte de origen coronario a 10 años, y esta probabilidad habitualmente se divide en categorías de riesgo alto: >20% a 10 años, moderado entre 10 y 20% y bajo, <10%.

Obesidad:

El sobrepeso y obesidad es un problema creciente en Chile, América Latina y el mundo (8). En un estudio internacional en que comparamos la prevalencia de obesidad entre diferentes países en desarrollo las proporciones más altas de obesos se encontraron en Chile (9). La obesidad se asocia a un incremento de la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, sedentarismo, por lo que su influencia como factor independiente ha sido objeto de numerosos estudios. En el estudio INTERHEART y en el sub-estudio de América Latina, la obesidad abdominal fue un factor de riesgo independiente, y en América Latina fue el factor de mayor riesgo atribuible poblacional de IAM (7,10). En 1986, en la población metropolitana de Santiago, Chile se encontró un 13.2 % de obesidad en hombres y 22.7 % en mujeres, llegando a 38.3% en mujeres sobre 65 años (11). La ENS 2010 reporta cifras de sobrepeso de 37 % y de obesidad de 22% para el país (12).

Lípidos:

La prevalencia de dislipidemia se ha estudiado en diferentes poblaciones en Chile. La ENS 2003 reporta una prevalencia de Colesterol (C)-total ≥ 200 mg/dl en 35.4% de la población y C-HDL < 40 mg/dl en 39.3% (12). Resultados similares se han descrito para la capital del país (o Región Metropolitana de Santiago) : 33.8% de hombres tenían C-total ≥ 200 mg/dl (11) . En nuestros estudios en la ciudad de Temuco, en población general masculina, encontramos una prevalencia de 39.5 % (13). En el estudio INTERHEART se observó una relación exponencial, con aumento de riesgo aun entre el primer y segundo decil de la relación apoB/apoA1, y fue el factor con mayor riesgo atribuible poblacional en los pacientes de ese estudio a nivel mundial (7). En América Latina, hubo también un aumento de riesgo entre el tercil superior e inferior de apoB/apoA1 con OR 2.31 (Intervalo de confianza de 95 % (IC 95%) 1.83-2.94) (10) y en Chile 35.2 % de los IAM son atribuibles a perfil lipídico desfavorable (14)

El “Jackson Heart study” es un estudio de cohortes que incluyó 5301 participantes afro-americanos en Estados Unidos, entre 21 y 94 años de edad, entre los años 2000 y 2004. En este estudio, la obesidad se asoció a niveles más elevados de colesterol LDL y triglicéridos y niveles más bajos de colesterol HDL. Por cada desviación estándar de aumento de la cantidad de grasa visceral o subcutánea, medida por tomografía computada, los coeficientes de la ecuación de regresión múltiple en el caso de los triglicéridos son 0.17 ± 0.01 y 0.05 ± 0.01 respectivamente y para el colesterol HDL los coeficientes de regresión son 5.36 ± 0.4 y 2.85 ± 0.4 respectivamente, demostrando la mayor influencia de la grasa visceral en los niveles de lípidos. (15)

Tabaco:

Estudios de prevalencia de tabaquismo han mostrado una frecuencia elevada del hábito en Chile. En la ENS 2010 el 48% de los hombres y el 37% de las mujeres fueron fumadores actuales (12). En una encuesta que incluyó 4.700 personas en Santiago de Chile, se encontró un 37% de tabaquismo. El consumo era particularmente alto en mujeres jóvenes, llegando prácticamente a un 50% (16). En el estudio chileno del Grupo de Estudios Multicéntricos de Infarto (GEMI), en pacientes ingresados con IAM, entre 1993 y 1995, la prevalencia de tabaquismo fue 41% (17). El riesgo asociado a fumar depende de la cantidad que se fume y de la duración del hábito. En el estudio INTERHEART el OR asociado a fumar fue 2.93 en general, y llegó a 9.16 en quienes fumaban más de 40 cigarrillos al día, pero aun en quienes fumaban entre 1 a 5 cigarrillos /día, hubo un mayor riesgo de 38%. Así el tabaco fue responsable de 37% del riesgo atribuible poblacional de IAM en ese estudio (7). Es conocida la relación inversa entre consumo de tabaco y peso. En comparación a los no fumadores, los fumadores tienen un menor peso, hallazgo consistente en muchos estudios epidemiológicos que puede ser explicado porque la nicotina aumenta el gasto de energía y reduce el apetito (18). Sin embargo, entre los fumadores hay una relación positiva entre número de cigarrillos fumados por día, IMC y relación cintura/ cadera, que se atribuye a falta de actividad física y dieta inadecuada (19).

Hipertensión Arterial:

En Chile, la prevalencia de hipertensión se ha estudiado en varias poblaciones. En la ENS 2010 un 33.7% de los mayores de 17 años fueron hipertensos (12). Sin embargo otros estudios ha reportado cifras menores. En nuestros resultados en población general masculina de la ciudad de Temuco la prevalencia de hipertensión fue del 15% (13), Fasce reportó un 21.7 % de prevalencia de hipertensión en la 8ª Región de Chile (20). El riesgo de IAM en hipertensos en el estudio INTERHEART global fue OR 1.9 (7)

Existe suficiente evidencia, de que el aumento de las cifras de presión arterial se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o muerte. La mortalidad por cardiopatía isquémica y accidente cerebro vascular aumenta linealmente a partir de una presión arterial sistólica de 115 mmHg y diastólica de 75 mmHg; con presiones de 130-139/85-89 mmHg, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es dos veces más alto comparadas con presiones < 120/80 mmHg (21). La coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, colesterol plasmático elevado, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura aumenta de forma importante el riesgo asociado a una elevación moderada de la presión arterial (22).

Uno de los estudios más ilustrativos del efecto de la obesidad en incidencia de hipertensión es “The Johns Hopkins Precursors Study” que incluyó 1132 hombres blancos, seguidos por 46 años. Los sujetos que tenían sobrepeso o eran obesos en la adultez precoz o edad media tuvieron un mayor riesgo de hacerse hipertensos. La

obesidad en la adultez inicial triplica el riesgo de ser hipertenso. Hombres de peso normal en la adultez precoz, pero que se hacen obesos en la edad media, tienen el doble de riesgo de hacerse hipertensos comparados con los que mantienen peso normal (23).

Diabetes Mellitus:

La Diabetes tipo 2 fue la séptima causa de mortalidad en el mundo el 2012 (24), siendo éstas en su mayoría atribuidas a enfermedad cardiovascular. Los pacientes diabéticos tienen el doble de mortalidad global y de mortalidad cardiovascular (25). La prevalencia de diabetes de tipo 2 está aumentando en forma epidémica a nivel mundial (26). En la ENS 2010 en Chile, la prevalencia de diabetes fue 4.2% (12). La diabetes aparece como un factor de riesgo muy importante en pacientes con IAM, y así en el registro GEMI hubo una prevalencia de diabetes de 21,5% (17). Los pacientes diabéticos presentan riesgo 2 a 3 veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular que las personas no diabéticas y tienen un peor pronóstico (27).

Hay un mayor riesgo en desarrollar diabetes en los obesos. En la cohorte original de Framingham, en 5209 participantes entre 30 y 62 años la incidencia de diabetes mellitus por 1000 en hombres y mujeres fue: para IMC 18.5-24.9 Kg/m²: 1.1/1.3, para IMC 25.0-29.9 Kg/m²:1.5/1.4 y para IMC > 30.0 Kg/m²: 2.4/2.0 (28).

Inactividad física:

La inactividad es un factor asociado a obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, niveles bajos de C-HDL, intolerancia a la glucosa y un mayor

acúmulo de grasa a nivel abdominal. En Chile el sedentarismo es prácticamente la regla en la población. En el estudio de Berrios, un 75.6 % de los hombres y 86.9 % de las mujeres eran sedentarios (11) y en la ENS 2010 el sedentarismo alcanzó un 89.4% (12), aunque que se midió con una sola pregunta sobre si se realizaba actividad física en el tiempo libre por al menos 30 minutos seguidos como mínimo 3 días a la semana, método que puede subestimar los niveles reales de actividad física de la población. En el estudio INTERHEART los individuos físicamente activos tenían un menor riesgo de IAM de 28% (OR 0.72, IC 99% 0,65-0,79) ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico (7).

El efecto del sedentarismo en el riesgo de obesidad se estudió en 2 cohortes conjuntas, el Nurses' Health Study y el Health Professionals Follow-up Study. El nivel de actividad física se relacionó inversamente con el IMC y las horas sentadas viendo televisión se relacionó directamente con el IMC, aunque el efecto fue modulado por la predisposición genética (29).

Inflamación:

Existe abundante evidencia que la obesidad es un estado de inflamación crónica de baja intensidad, que provoca la liberación de lípidos, adipokinas, citokinas inflamatorias, fenómeno que es mediado por macrófagos y linfocitos T y acompañado de un aumento de citokinas pro inflamatorias circulantes, quemoquinas y activación de varias kinasas que regulan la inflamación (c-Jun NH2 terminal kinase (JNK), IκB-kinasa β(IKKβ)/nuclear factor κB (NF-κB), and mammalian target of rapamycin (mTOR)/S6

kinase (SK6)) las que interfieren con la acción de la insulina en hepatocitos y adipocitos. Esta inflamación influye en el desarrollo de resistencia a insulina y diabetes mellitus. (30)

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación inespecífico y sensible (31). Aunque no es claro si la PCR está involucrada en la patogénesis de la enfermedad coronaria (32), los niveles séricos de PCR están asociados a factores de riesgo cardiovascular y a obesidad (33,34). El último meta-análisis publicado reporta una asociación con cardiopatía coronaria incidente con RR 1.58 (95% IC, 1.37 a 1.83) para niveles de PCR > 3.0 mg/L comparados con niveles < 1.0 mg/L (35).

En los últimos años se han postulado otros factores de riesgo cardiovascular como niveles de homocisteína, factores socio-económicos, emocionales y genéticos. En un meta-análisis que incluyó 72 estudios en más de 20.000 personas, un aumento de 5 mol/l de homocisteína se asoció a un aumento de riesgo relativo de cardiopatía isquémica, de 1.32 y de AVE de 1.52 en los estudios prospectivos (36). Sin embargo, la evidencia de ausencia de beneficio en ensayos clínicos en que se redujo farmacológicamente los niveles plasmáticos de homocistatina ha puesto en dudas la validez de esta asociación (37). Los pacientes con nivel socioeconómico y educacional más bajo tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte a consecuencia de mayor prevalencia de factores de riesgo, y menores tasas de tratamiento y control, además de mayor frecuencia de ansiedad y depresión (12). Por ejemplo, en la cohorte de Jackon ya mencionada, hubo asociación entre la posición social y económica bajas

de los participantes y la incidencia de cardiopatía isquémica con RR de 2.46 (1.19 a 5.09) en mujeres y de 1.50 (0.87 a 2.58) en hombres (38).

Basado en estudios de historia familiar en gemelos se ha estimado que de 40 a 60% de los eventos coronarios tienen una base genética (39). Sin embargo en la actualidad solo un 10% de ellos pueden ser atribuibles a 153 sitios identificados en estudios de asociación genómica amplia (Genome-wide association studies, GWAS) (40), además de los casos infrecuentes de enfermedades monogénicas raras de alta penetración.

OBESIDAD

Magnitud del problema

En las últimas décadas el sobrepeso y obesidad ha aumentado en forma sustancial tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. El Reporte de Carga de Enfermedad Global en el mundo 2013 muestra que el 37% de los hombres y el 38% de las mujeres tienen un IMC ≥ 25 Kg/m². Se describe un incremento de obesidad de un 28% en adultos y de 47% en niños desde 1980, con una estimación que 2.1 billones tiene sobrepeso en la actualidad (41).

En América Latina el incremento de la obesidad se relaciona con muchos factores, entre ellos los cambios demográficos, económicos y sociales que ha experimentado la región en los últimos años. El ingreso per cápita aumentó de US \$ 3.346 en 1994 a US \$8.981 el año 2013. El Banco Mundial ha clasificado varios países de América Latina como economías emergentes y el año 2013 incluyó a Chile y Uruguay en la categoría de países de altos ingresos. El envejecimiento de la población (desde 1965-1970 a 2010-2015 la expectativa de vida en América Latina ha subido de 58.9 a 74.7 años y se estima que para el año 2050 llegará a los 81.8 años), la disminución de natalidad de 5.53 a 2.18 hijos por mujer, la reducción de la mortalidad infantil de 91 a 18 por 1000 nacidos vivos, el incremento de la población urbana por migración desde el campo, la mecanización en el hogar, transporte y trabajo con una

reducción de la actividad física como consecuencia, el cambio de alimentación a un patrón con alto contenido de grasas saturadas, hidratos de carbonos refinados, que aportan mas energía , han contribuido a este incremento epidémico de las tasas de obesidad (1)

El impacto de este aumento marcado de las tasas de obesidad han llevado a que la Asamblea Mundial de Salud el 2013 estableciera como la meta de detener el aumento de la obesidad entre el 2010 y el 2025 (42).

Métodos para determinar adiposidad (43)

Se considera que existe obesidad cuando la proporción de grasa corporal es mayor a 33% en las mujeres y 25% en los hombres. Si se define la obesidad como un aumento anormal del compartimento graso corporal surge la necesidad de determinar con la mayor precisión posible el contenido graso del cuerpo. En este sentido se ha desarrollado varios métodos para estimar la adiposidad corporal con creciente precisión.

1.- Médidas antropométricas: peso, estatura, perímetro de cintura y cadera, pliegues cutáneos en diversas localizaciones. El índice de masa corporal (IMC), que corresponde al peso corporal en Kg dividido por la estatura en metros al cuadrado, se relaciona con la cantidad de tejido adiposo y con la mortalidad, pero no proporciona una medida exacta de la cantidad de tejido adiposo. Las mediciones que incorporan el perímetro de cintura, en forma aislada o dividido por la estatura (Índice cintura/estatura) o dividido

por el perímetro de cadera (Índice cintura cadera) proporcionan mediciones que se relacionan mejor con la grasa corporal. La determinación con un calibrador de pliegues cutáneos a nivel de bíceps, tríceps, subscapular y supra iliaco permite estimar la grasa corporal total, pero tiene poca reproducibilidad entre mediciones y parte del supuesto erróneo que la distribución de grasa es homogénea entre individuos.

2.-Densidad corporal y medidas de volumen: densitometría en agua o pletismografía por desplazamiento de aire. Basado en el principio de Arquímedes permite conocer la densidad corporal de un sujeto inmerso en agua usando el desplazamiento de agua de un estanque y el peso del sujeto. Luego se aplica la ecuación de Siri que estima que la densidad del tejido magro (1.1 g/cm^3) y de la grasa son constantes (0.9 g/cm^3).

3.-Métodos de dilución usando agua radioactiva para estimar el agua corporal total, de modo de estimar la cantidad de grasa a partir del peso y la proporción de agua por fórmulas.

4.-Impedancia dieléctrica y métodos de conductancia (análisis de impedancia dieléctrica, espectroscopia de impedancia eléctrica, conductividad eléctrica corporal total). Estas determinaciones se basan en la mala conductividad eléctrica de la grasa en contraposición al agua y electrolitos corporales. De este modo se estima la cantidad de agua corporal y se asume que esta es el 71.94% de la masa magra, por diferencia se calcula la cantidad de grasa.

5.-Recuento corporal total por medio de medición de potasio radioactivo o análisis de activación de neutrones. Método limitado por la dificultad de obtención del potasio

radioactivo que requiere de un ciclotrón por su corta vida media y de equipamiento de alto costo.

6.-Absorciometría de energía de rayos X dual: es una técnica diseñada fundamentalmente para determinar la densidad ósea. La técnica más utilizada es la DEXA (dual energy x-ray absorciometry) que se basa en la diferente atenuación que experimentan 2 rayos X de desigual energía al atravesar los diferentes tejidos. Es una técnica sencilla, fácil de realizar, con buena concordancia con la densidad corporal obtenida por inmersión, pero tiene la desventaja del costo elevado y la radiación.

7.- Tomografía computarizada: realizada a nivel de L4-L5 es una excelente técnica para determinar la cantidad de tejido adiposo subcutáneo y visceral. Tiene la desventaja del uso de radiación, la duración del examen y su alto costo.

8.- Resonancia nuclear magnética: puede también diferenciar la grasa subcutánea de la visceral y medir con precisión la grasa total, no tiene el inconveniente de la radiación, pero si del alto costo y la duración del examen.

Entre las diferentes maneras de medir la distribución de grasa corporal, incluyendo peso, estatura, mediciones directas de pliegues cutáneos y circunferencias, métodos de imagen (resonancia nuclear magnética, tomografía computacional, ultrasonido), conductancia eléctrica y dilución, los métodos antropométricos son los únicos aplicables a grandes poblaciones y en estudios epidemiológicos, tiene buena relación con los exámenes de imágenes y se relaciona con la frecuencia de cardiopatía coronaria y enfermedad cardiovascular.

Causas de obesidad

La obesidad se produce cuando la ingesta calórica excede el gasto energético por un tiempo prolongado, almacenándose el exceso de calorías como triglicéridos en el tejido adiposo. Un aumento en el consumo de alimentos con alto contenido energético junto a una reducción de la cantidad de ejercicio realizado son los factores determinantes de la obesidad creciente a nivel mundial. Información sobre la dieta en Estados Unidos, uno de los países con tasas más elevadas de obesidad muestran un claro aumento de la cantidad de calorías ingeridas, en 200 kcal/día en los últimos 20 años. (44). Una alta proporción de este aumento de calorías por día es debido al consumo de bebidas dulces, que alcanza un 25% de las calorías ingeridas por adultos jóvenes (45). En Estados Unidos se han elaborado recomendaciones de ejercicio en los jóvenes que incluyen 1) ejercicios aeróbicos por al menos 1 hora todos los días, 2) ejercicios de fuerza muscular al menos 3 veces a la semana y 3) actividad de ejercicios aeróbicos combinados con fortalecimiento muscular. En el 2010 “National Youth Physical Activity and Nutrition Study” (NYPANS), en estudiantes entre los grados 9—12 estas metas se lograron en el 15.3%, 51.0% y 12.2% respectivamente (46). Si bien el tiempo dedicado a actividades recreacionales se ha mantenido estable en las últimas décadas (47), esto representa una porción relativamente menor del tiempo de ejercicio semanal, que depende más de actividades relacionadas con el trabajo y en el

hogar y este ha disminuido en forma muy importante en las últimas 5 décadas, por ejemplo el gasto de energía por una mujer promedio actual es 1.800 calorías semanales menos que 5 décadas atrás. (48).

Sin embargo, aparte de los factores ambientales hay evidencia considerable de un componente genético en el aumento de peso, en particular en sujetos con obesidad acentuada. Observaciones iniciales basadas en la comparación de gemelos idénticos expuestos a diferentes condiciones ambientales, establecieron que el impacto de la genética como factor causal de la obesidad era de aproximadamente 30-40%, mientras que al ambiente se le atribuía 60-70%.(49). En algunas otras series, la influencia genética de la obesidad ha variado de 20 a 80%, dependiendo de algunas características particulares de la obesidad (tipo central, edad de aparición, etc).

Factores genéticos de obesidad

Los factores genéticos mejor identificados están relacionados con la función hipotalámica del control del apetito. Estos estudios tuvieron un avance fundamental el año 1994 con el descubrimiento de la leptina. La leptina se secreta en los adipocitos en forma proporcional a la cantidad de grasa corporal (50), por lo tanto sus niveles se encuentran elevados en los obesos. Aunque inicialmente se consideró que sería una hormona que induciría saciedad, pronto se vio que los niveles elevados no provocaban disminución del apetito, pero si cuando hay ayuno o pérdida de peso bajan los niveles de leptina y eso inicia cambios en la ingesta, en el consumo de energía y cambios

neuro endocrinológicos con el fin de mantener la homeostasis de energía (51). La leptina estimula la expresión de pro-opiomelanocortina en las neuronas ubicadas en el núcleo arcuato del hipotálamo, que son metabolizadas a melanocortina que activan receptores en el sistema nervioso central, suprarrenales y piel, y disminuyen la ingesta de alimentos (52). Alteraciones genéticas en el sistema leptina – melanocortina producen entre el 1 y 4% de los casos de obesidad severa. Estas alteraciones incluyen mutaciones homocigotas en el gen que codifica la leptina (53), el receptor de la leptina (9), del receptor MC4R. Estas últimas son las causas más conocidas de obesidad de origen genético, encontrándose en 2 a 3% de los niños en clínicas de obesidad y en 5% de los pacientes con obesidad severa precoz (54).

Aparte de estas formas infrecuentes de obesidad monogénica se han hecho estudios que apoyan la posibilidad de participación de otros polimorfismos genéticos. El último de ellos (55) se realizó en 339.224 individuos que participaron en 125 estudios, usando un meta-análisis de estudios de asociación “genome wide” y “MetaboChip” en el IMC. Este análisis identificó 97 loci asociados al IMC ($P < 5 \times 10^{-8}$), 56 de ellos previamente desconocidos. Cinco de estos loci demostraron clara evidencia de señales independientes de asociación y muchos otros tuvieron asociación con los otros fenotipos metabólicos. Sin embargo estos 97 loci explican el 2.7% de las variaciones en el IMC. El análisis de las vías de acción de estos genes involucra la función sináptica, señalización de glutamato, secreción y acción de insulina, metabolismo energético y adipogénesis.

Distribución de la grasa corporal

La distribución de la grasa corporal, más que la obesidad misma, es un marcador de metabolismo anormal de glucosa-insulina, hipertensión, C-HDL bajo, triglicéridos elevados y riesgo de cardiopatía coronaria. La cantidad de grasa intraabdominal, independientemente del índice de masa corporal (IMC), está relacionada en forma más estrecha con las concentraciones de glucosa e insulina en sangre que la cantidad de grasa total.

Tabla 2. Etiología de la obesidad.

Causas Dietéticas:	Malos hábitos de alimentación desde la infancia Obesidad hiperfágica progresiva Comidas frecuentes Dietas altas en grasas Sobrealimentación
Genéticas	Alteraciones autosómicas recesivas o dominantes Alteraciones ligadas al X Alteraciones cromosómicas
Neuroendocrinas	Síndrome hipotalámico Síndrome de Cushing Hipotiroidismo Síndrome de ovarios poliquísticos Hipogonadismo Deficiencia de hormona del crecimiento Pseudohipoparatiroidismo Síndrome del “comer nocturno” Trastorno alimentario por “atracon”
Conductuales y sociales	Factores socioeconómicos Variaciones étnicas Factores psicológicos Restricción y desinhibición Trastorno afectivo estacional
Iatrogénicas Fármacos	
Daño hipotalámico	
Por sedentarismo	Inactividad forzada (postración prolongada) Envejecimiento

ADIPONECTINA

Adiponectina y obesidad

La obesidad está estrechamente asociada a síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, aterosclerosis y cardiopatía. A pesar de esta fuerte asociación los mecanismos moleculares que explican esta asociación no son totalmente claros. Uno de los mecanismos postulados es la liberación por parte del tejido adiposo de hormonas, llamadas adipokinas, entre las que está la adiponectina, resistina, visfatina, leptina, factor de necrosis tumoral alfa, el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno, interleukinas 6, 10 y (IL)-1 β y proteína quemoattractiva de monocitos (56)

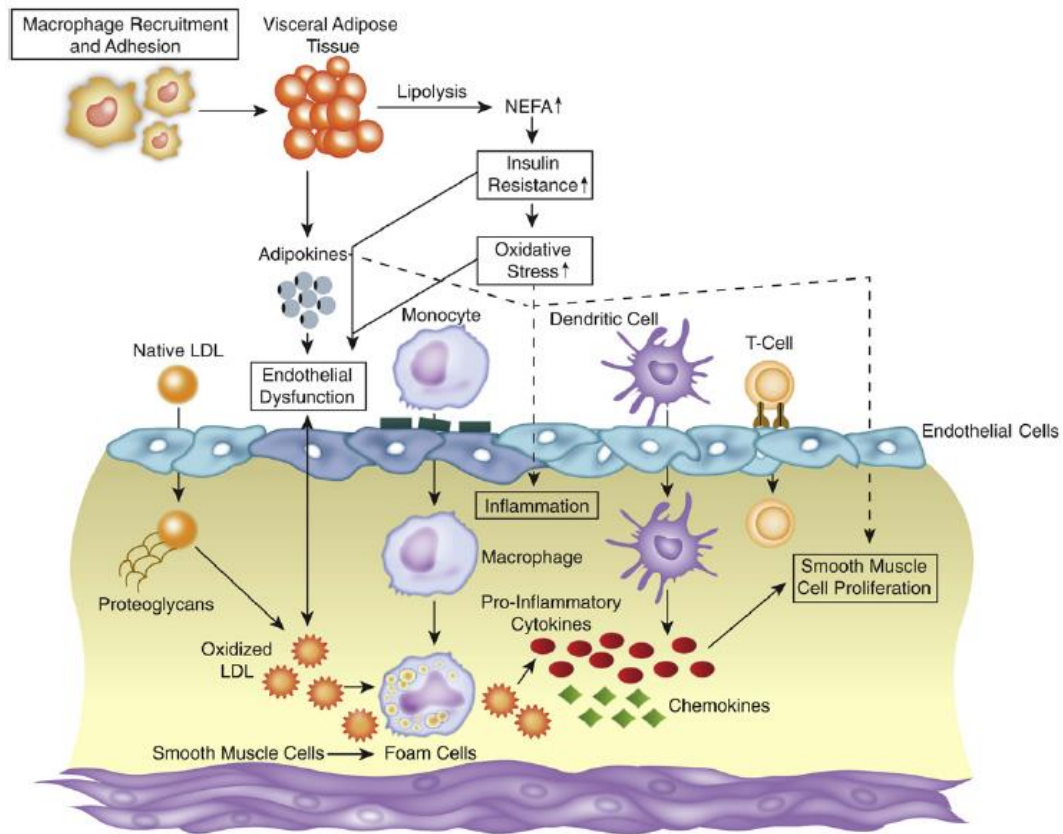
La adiponectina es una proteína de 247 aminoácidos que consta de 4 dominios o regiones: un grupo amino terminal, una región variable, un dominio de colágeno, y un dominio globular carboxilo terminal, los cuales constituyen la estructura del monómero de adiponectina que tienen un peso de 30 kDa. Estos monómeros no se encuentran circulantes, solo en el adipocito (57,58). A diferencia de las otras adipokinas, que tienen niveles plasmáticos más elevados en plasma en obesos, la adiponectina es regulada en forma negativa por la cantidad de tejido graso, de modo que los obesos tienen niveles más bajos. (59).

Producción de adiponectina

La adiponectina es producida fundamentalmente por el tejido adiposo blanco, especialmente por la grasa visceral, aunque en menores cantidades también

por cardiomiocitos, hepatocitos y placenta, es codificada por el gen APM1, está compuesta de 224 aminoácidos, circula en el plasma como un trímero, hexámero y como una molécula de alto peso molecular y es metabolizada por proteólisis (figura 1).

Figura 1



Mecanismos de aterosclerosis en obesidad. Los macrófagos infiltran el tejido adiposo, lo que resulta en la liberación de adipokines y produce un estado pro-inflamatorio. La lipólisis aumenta la liberación de ácidos grasos no esterificados y favorece la resistencia a insulina. El aumento del estrés oxidativo resultante, junto a la acción de las adipokinas, aumenta el ambiente vascular pro oxidación y pro inflamatorio. Empeora la función endotelial y provoca proliferación de células del músculo liso con lo que acelera el proceso aterosclerótico.

Existen múltiples factores que regulan la síntesis y excreción de adiponectina:

Insulina: La insulina tiene un efecto directo en la expresión de los genes de la adiponectina en células adiposas, aumentando su síntesis y excreción, aunque paradójicamente hay una relación inversa en los niveles plasmáticos de insulina y de adiponectina (60). El Receptor Activador del Proliferador de Peroxisomas (PPAR γ) es un factor de transcripción que se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo y se considera un regulador positivo de la expresión genética de adiponectina. Se ha postulado que el mecanismo es a través de la supresión por parte de la insulina de la actividad de FoxO1, un supresor de los PPAR γ , que inducen la síntesis de adiponectina.

C/EBP α : El C/EBPs pertenece a la familia zipper de la leucina básica. Tres de los seis miembros de esta familia de moléculas participan en la adipogénesis (C/EBP α , - β , and - δ). Se ha demostrado que la fosforilación de la C/EBP α en un sitio de consenso de la ERK/glicógenos sintasa kinasa 3 (GSK3) regula la expresión genética de C/EBP α facilitando la diferenciación de fibroblastos en adipocitos en ratones. La C/EBP α es un factor clave en la activación de genes de transcripción de la adiponectina en adipocitos actuado en el potenciador intrónico (61). En personas con síndrome metabólico sometidas a restricción calórica se reduce la expresión de C/EBP α . Los niveles de C/EBP α tienen una correlación negativa con el IMC, relación cintura cadera y glicemia (62).

SREBPSs (Sterol-regulatory-element-binding proteins): Las proteínas que se unen a elementos reguladores de esteroides, SREBPs, son parte de una familia de factores de transcripción. La unión de los SREBPs a elementos de respuesta a esteroides promueve la transcripción y sobre regulación de enzimas que participan en el metabolismo lipídico (63). Se considera que la subunidad SREBP1c controla la expresión del gen de la adiponectina en adipocitos.

FoxO1: FoxO1 es un miembro de la familia de factores de transcripción “forkhead box O”, está involucrado en la regulación de la diferenciación del adipocito y regula positivamente la transcripción de adiponectina. Actúa en conjunto con C/EBP α formando un complejo que activa el promotor de la adiponectina (64).

CREB (cAMP response element binding protein): Las proteínas que se unen a elementos de respuesta al cAMP, CREB, regulan la homeostasis de la glucosa y contribuyen a la hiperglicemia e insulino resistencia en diabetes y obesidad. La forma activa de CREB aumenta la actividad del gen promotor de adiponectina en el ratón (65).

NFAT (Nuclear factor of activated T-cells): NFAT forma una familia de factores de transcripción que actúan en los adipocitos. NFATc4 y ATF3 regulan negativamente la expresión del gen de la adiponectina. La actividad de unión de estos factores transcripcionales está aumentada significativamente en ratones con obesidad

genéticamente determinada (ob/ob y db/db), lo que es concordante con su rol en obesidad y diabetes mellitus (66).

TNF- α and Interleukinas: La expresión y secreción de TNF- α e IL-6 está aumentada en el tejido adiposo de sujetos obesos. El TNF- α tiene un efecto supresor en la transcripción de adiponectina, mediado por una c-Jun N-kinasa terminal (JNK), la que fosforila el PPAR γ y disminuye su actividad de unión a DNA, además el TNF α suprime la transcripción del gen de la adiponectina inhibiendo la actividad transcripcional de Sp-1 y activa la expresión de IGFBP-3, que suprime la transcripción de adiponectina e induce insulino resistencia (67). Además del efecto de TNF- α otras citocinas, inflamatorias, como la interleukina 6 suprimen la transcripción y secreción de adiponectina por adipocitos.

DsbA-L (Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein). La DsbA-L, también conocida como glutatión transferasa Kappa, es una proteína que interactúa con la adiponectina. Se expresa en varios tejidos: en especial en tejido adiposo, pero también en hígado, páncreas, corazón. DsbA-L facilita el doblamiento de la molécula de adiponectina y evita la sub regulación de adiponectina por ER estrés que ocurren en obesidad (68).

Adiponectina y resistencia a insulina

Las acciones intracelulares de la insulina se desencadenan, en primer lugar, por la unión a su receptor, y en segundo lugar por la activación del sustrato del Receptor de Insulina (IRS). Para que la insulina pueda ejercer su acción fisiológica es necesario que se produzca la fosforilación de los residuos de Tirosina de este complejo IRS. A partir de este punto se desencadena una cascada de señalización intracelular que lleva a la activación de la Fosfatidil Inositol - 3 - Kinasa (PI3K), de la cual dependen los efectos metabólicos de la insulina. En estado de resistencia a la insulina, en lugar de fosforilarse los residuos de tirosina del IRS se fosforilan los residuos de serina a este nivel activando consigo a la proteína kinasa asociada a Mitógenos (MAPK), la cual tiene efectos mitogénicos, proliferadores y proagregantes.

El mecanismo molecular que subyace a la acción insulino sensibilizante de la adiponectina está mediado por los receptores celulares a adiponectina. Se ha encontrado que ésta posee tres tipos de receptores: los Adipo R1 los cuales son expresados principalmente a nivel del músculo esquelético, los Adipo R2 presentes principalmente a nivel hepático. Éstos son receptores transmembrana, cuyo grupo carboxilo terminal (C-Terminal) se encuentra en el exterior y el grupo amino terminal (N-Terminal) en el interior de la célula, siendo por ende diferente a otros receptores asociados a proteínas G. El tercer receptor descrito es la "T-cadherin" que se encuentran en el corazón y grandes arterias. Esta es una molécula que no tiene los dominios citoplasmáticos y de transmembrana y se une a la superficie celular por un puente glicosilfosfatidilinositol. Los dos primeros receptores son claves en la relación

de adiponectina con la reducción de insulino resistencia. El receptor AdipoR1, activando AMPK, reduce la expresión de los genes que codifican enzimas de gluconeogenesis hepática y moléculas que participan en la lipogénesis. El receptor AdipoR2, activando PPAR gamma, aumenta la expresión de genes que contribuyen a un mayor consumo de glucosa.

La adiponectina al unirse a sus receptores es capaz de activar a la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la cual favorece la captación de glucosa a nivel muscular al permitir la translocación de los transportadores GLUT 4, inhibe la gluconeogénesis hepática al inhibir a la enzima fosfoenolpiruvato carboxilasa e inhibe la síntesis de ácidos grasos y aumenta su oxidación al inhibir la enzima acetil CoA carboxilasa, además incrementa la actividad del ligando del PPAR γ . Por estos mecanismos reduce los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres. (69). Se ha estimado que los niveles de adiponectina son responsables de un 73% de la sensibilidad a la insulina (70).

La adiponectina disminuye la producción hepática de glucosa a través de la disminución de la expresión de mRNA de 2 enzimas esenciales en la gluconeogénesis: fosfoenolpiruvato carboxikinasa y glucosa-6-fosfatasa y aumenta la sensibilidad a insulina a través de la activación de AMPK (71). Estos efectos son concordantes con la evidencia que la adiponectina tiene un efecto protector en el desarrollo de resistencia a insulina. O sea la adiponectina reduce la resistencia a insulina reduciendo glucogénesis y lipogénesis y aumentando el consumo de glucosa.

Efectos antiinflamatorios de la adiponectina

Se ha demostrado en ratones knock-out para apolipoproteína E, que la adiponectina produce reducción del receptor scavenger tipo A, FNT alfa, y de moléculas de adhesión vascular (72). Experimentos in vitro muestran que la adiponectina reduce la expresión de FNT alfa estimulada por moléculas de adhesión molecular-1 en células endoteliales, suprimiendo el factor de activación nuclear κ B. (73) y también la producción de FNT alfa provocada por lipopolisacáridos (74).

En humanos, la adiponectina inhibe la transformación de macrófagos a células espumosas por medio de la supresión de la expresión del receptor scavenger clase A, en macrófagos aumenta los niveles de interleukina, una citokina que tiene efectos antiinflamatorios. Facilita la remoción de células apoptóticas por macrófagos, lo que sería uno de los mecanismos para suprimir citokinas inflamatorias. Además, hay evidencia experimental que la adiponectina protege al sistema cardiovascular bajo condiciones de estrés: inhibe mecanismos pro inflamatorios e hipertróficos, y de respuesta de células endoteliales, fundamentalmente por modulación de moléculas de señales, incluyendo protein kinasas activada por AMP. Presenta también un efecto protector vascular precoz en el proceso aterogénico, interfiriendo con la regulación de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (75), en la transformación de macrófagos en células espumosas (76) y en la autodestrucción de los macrófagos (77).

Adiponectina e hipertensión arterial

La adiponectina actúa en el sistema nervioso central, influyendo en la actividad neuroendocrina y autonómica, activando neuronas en el núcleo paraventricular (78,79). Estudios experimentales involucran a la región anterior ventral del tercer ventrículo como el área cerebral donde se procesa, fundamentalmente, la detección de cambios en la tonicidad del plasma y del líquido cefalorraquídeo. La integridad de las estructuras ubicadas en esta región cerebral como el núcleo mediano preóptico, el órgano vasculoso de la lámina terminal y el órgano subfornical; es crítica para el manejo adecuado corporal de la ingesta de agua y sal y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico por el cerebro de mamíferos. Adicionalmente, se ha podido demostrar que esta área cerebral posee la confluencia de una gran cantidad de sistemas neurohormonales involucrados en el procesamiento de los cambios en la osmolaridad plasmática y en la concentración de NaCl en el cerebro. En esos órganos circunventriculares se han detectado receptores de varios péptidos como: angiotensina II, endotelinas, encefalinas, péptido natriurético auricular, vasopresina, neuropéptido Y e insulina, entre otros (80).

Adiponectina y aterosclerosis

El mayor efecto de la adiponectina en fisiología vascular es la modulación de las relaciones entre células endoteliales, células musculares lisas, leucocitos y plaquetas, protegiendo de la injuria vascular y aterogénesis. En esto participan las acciones

antiinflamatorias, la estimulación de la producción de óxido nítrico, reducción de mediadores aterogénicos y de vulnerabilidad de la placa aterosclerótica (81).

El Factor Nuclear de Transcripción kappa Beta (NF- κ B) juega un rol primordial en la regulación de las reacciones inflamatorias de varios tipos de células. La activación del NF- κ B por varias citoquinas inflamatorias incluyendo el TNF- α induce la producción de moléculas de adhesión endotelial como VCAM-1, E-selectina e ICAM-1 las cuales participan en el reclutamiento de monocitos en la lesión inflamatoria, y es precisamente esta adhesión anormal de monocitos a la pared del vaso un paso crucial en el desarrollo de la aterosclerosis. Posteriormente, los monocitos se diferencian a macrófagos, los cuales al fagocitar lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) a través de los receptores recolectores, se transforman en células espumosas, las cuales constituyen, a su vez, el núcleo lipídico de la placa aterosclerótica, y ésta posteriormente es estabilizada por la proliferación de las células del músculo liso vascular, lo cual forma un casquete fibroso que le da estabilidad a la placa.

Se ha demostrado que la adiponectina es capaz de estimular la síntesis del óxido nítrico (ON), así como inhibir al NF- κ B inducido por el TNF- α , y además es capaz de inhibir la expresión de moléculas de adhesión estimuladas por el TNF- α y la expresión de citoquinas inflamatorias como IL-8 en las células endoteliales, lo que sugiere que la adiponectina actúa como un modulador endógeno de la respuesta inflamatoria del endotelio (82)

La adiponectina inhibe la formación de células espumosas al inhibir los receptores recolectores clase A en los macrófagos e inhibe también la proliferación de

las células musculares lisas, y además actúa por medio del AMPK estimulando la síntesis del óxido nítrico mediado por la sintasa de óxido nítrico, evitando por múltiples vías el desarrollo de la placa aterosclerótica (83)

Adiponectina y cardiopatía coronaria:

La obesidad y el síndrome metabólico, tienen un enorme impacto en la incidencia de cardiopatía isquémica, y diversos estudios sugieren que la adiponectina tiene un efecto cardioprotector. Los niveles de adiponectina son más bajos en sujetos con manifestaciones de enfermedad que en los controles (84). Se ha demostrado que la adiponectina es capaz de estimular la síntesis del óxido nítrico (ON), así como inhibir al NF- κ B inducido por el TNF- α , y además es capaz de inhibir la expresión de moléculas de adhesión estimuladas por el TNF- α y la expresión de citoquinas inflamatorias como IL-8 en las células endoteliales, lo cual indica que la adiponectina actúa como un modulador endógeno de la respuesta inflamatoria del endotelio (85)

Un estudio reciente demostró que la adiponectina inhibe mediante el AMPK la apoptosis de miocardiocitos y fibroblastos que son expuestos a stress de hipoxia y oxigenación, y que además, la administración de adiponectina recombinante 30 minutos antes de la isquemia, durante la isquemia o 15 minutos después de la reperusión, disminuyó significativamente el área de infarto, lo cual sugiere que a corto plazo la administración de la adiponectina puede tener utilidad clínica en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo al miocardio (IM) a través de la activación del AMPK(86)

El rol cardioprotector de la adiponectina también parece ser mediado por la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las células cardíacas. La estimulación de la COX-2 por la adiponectina produce un incremento en la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) e inhibe la producción de lipopolisacáridos inducidos por el TNF- α . Así mismo, se encontró que inhibidores farmacológicos de la COX-2 bloqueaban el efecto cardioprotector de la adiponectina; sin embargo éste bloqueo no tenía efecto sobre la acción antiapoptótica de la adiponectina sobre miocardiocitos y fibroblastos mediada por el AMPK, lo cual sugiere que estos efectos son independientes (86)

Polimorfismos de adiponectina

El gen que codifica la adiponectina, llamado ADIPOQ, se encuentra en el cromosoma 3q27. Se han descritos varios polimorfismos, y de ellos se han estudiado 4 en forma más intensa: rs17300539 y rs17300539 que se encuentran en el primer bloque de desequilibrio de ligamiento (Linkage Disequilibrium (LD)) y rs2241766 y rs1501299 que se encuentra en el Segundo LD, en exón 2 y en intrón 2 respectivamente.

Polimorfismo rs1501299: Woo, encontró en adolescentes norteamericanos blancos, no hispanos, que los individuos con el genotipo GG tenían niveles plasmáticos de adiponectina significativamente más bajos (10.1 ± 0.2 en GG vs 10.8 ± 0.3 en GT y 10.6 ± 0.6 $\mu\text{g/mL}$ en TT) y los individuos con el genotipo GG eran el 55% de la muestra y reportó resultados similares en adolescente negros (87). Estos resultados concuerdan con una revisión que incluye 6.570 personas provenientes de 12 publicaciones, de

origen caucásico o asiático en los cuales el genotipo GG tenía niveles de adiponectina más bajos (88). Sin embargo, otros estudios muestran ausencia de asociación en población de Finlandia, Brasil y árabes (89-91) y uno, realizado en el sur de la India, reporta resultados opuestos, niveles más bajos en quienes tenían el genotipo TT, aquellos que tenían la variante GT tenían valores intermedios y el genotipo GG tenía los valores más elevados (92).

Polimorfismo rs2241766: Los resultados publicados muestran una heterogeneidad similar al polimorfismo rs1501299. En un estudio realizado en Finlandia, el “Finnish Diabetes Prevention Study” (93), y en individuos referidos a coronariografía en Sao Paulo (83) los niveles plasmáticos de adiponectina fueron más bajos en quienes tenía el polimorfismo TT. Al contrario en pacientes con Síndrome Coronario Agudo en Qatar los niveles de adiponectina fueron más bajos en quienes tenían genotipo GG (94) y no se encontró diferencias entre los diferentes polimorfismos en personas con síndrome metabólico en Tailandia (95), en individuos jóvenes en Finlandia (84) y en pacientes árabes con diabetes mellitus y controles (89).

Polimorfismo rs266729: En India, en sujetos obesos y sin obesidad, con diabetes mellitus o con tolerancia normal a la glucosa, aquellos con genotipo GG tenían niveles plasmáticos de adiponectina disminuidos (92), en Estados Unidos se reportó los mismos resultados en el estudio GOLDN (96). En contrario, también en Estados Unidos, en sujetos que asistieron al séptimo examen entre 1998 y el año 2001 del

“Framingham Offspring Study” (97) no hubo diferencias en los niveles plasmáticos de adiponectina entre los diferentes polimorfismos y resultados similares se encontraron en el estudio finlandés ya citado (93) y en el estudio RISC que incluyó participantes de varios países europeos (98).

Polimorfismo rs17300539: se ha descrito niveles plasmáticos de adiponectina más bajos en sujetos con genotipo GG en el sur de la India (89), en el estudio GOLDN en población blanca de (96) y en un estudio en blancos no hispanos y afroamericanos en Estados Unidos (87). En contraste no hubo diferencias entre los genotipos en un estudio en Brasil (90).

En resumen, se observa una marcada discordancia entre las publicaciones, los diferentes polimorfismos aparecen asociados a niveles más bajos, similares o más

5.-JUSTIFICACION

5.-JUSTIFICACIÓN:

Las enfermedades cardiovasculares son actualmente la primera causa de muerte en Chile. Considerando el envejecimiento de la población chilena, con la mayor expectativa de vida en el continente después de Canadá y Cuba, y el cambio de estilo de vida, con un mayor aumento de obesidad y del sedentarismo, es esperable que continúen siendo el principal problema de salud nacional.

La obesidad abdominal fue el factor con riesgo atribuible poblacional más importante para IAM en América Latina en el estudio INTERHEART, sin embargo no existe claridad sobre que parámetro para definir obesidad, general o central, es el más apropiado para nuestra población.

No existen datos publicados en Chile sobre el cambio de los factores de riesgo cardiovasculares a lo largo del tiempo. Por ello es muy importante la realización de estudios dónde se analice la tendencia de los cambios en los factores de riesgo y en el riesgo cardiovascular en un largo período de tiempo. Conocer los cambios producidos en el riesgo de la población permitirá además estimar la tendencia en los próximos años.

Finalmente la epidemia mundial de obesidad requiere comprender los mecanismos determinantes, entre ellos la predisposición genética y el rol de los mediadores biológicos, por lo que este proyecto de tesis ayudará a la comprensión de los factores que determinan la enfermedad cardiovascular en los obesos.

6.-OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

6--OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN:

En este contexto se ha formulado las siguientes preguntas de investigación en torno a la importancia de la obesidad como factor de riesgo, como hilo conductor para este trabajo de tesis, desarrollado como compendio de publicaciones:

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- 1.- ¿Cuál es el grado de asociación entre las medidas antropométricas de la obesidad: IMC, perímetro de cintura y relación cintura-estatura, con el riesgo cardiovascular y los factores de riesgo de enfermedad coronaria en Chile?

- 2.- ¿Cuáles son los cambios temporales en prevalencia de factores de riesgo en población urbana y su relación con los cambios observados en obesidad?

- 3.- ¿Cuáles son los niveles de adiponectina en sujetos normales y obesos y su relación con polimorfismos del gen de la adiponectina?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

OBJETIVO GENERAL PREGUNTA 1

¿Cuál es el grado de asociación entre las medidas antropométricas de la obesidad: IMC, perímetro de cintura y relación cintura-estatura, con el riesgo cardiovascular y los factores de riesgo de enfermedad coronaria en Chile?

OBJETIVOS ESPECÍFICOS PREGUNTA 1:

- 1.-Determinar la asociación entre las mediciones antropométricas de obesidad (IMC, perímetro de cintura, relación cintura estatura), con el riesgo cardiovascular a 10 años y los valores de presión arterial, colesterol total, LDL, HDL glicemia, tabaquismo.
- 2.-Determinar el grado de asociación entre las mediciones antropométricas de obesidad (IMC, perímetro de cintura, relación cintura estatura) con la prevalencia hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo y riesgo cardiovascular a 10 años mayor de 10%
- 3.-Definir los mejores puntos de corte de las mediciones antropométricas de obesidad, óptimos para nuestra población

2. a) OBJETIVO GENERAL PREGUNTA 2

Determinar la evolución temporal de la prevalencia de factores de riesgo en población urbana y su relación con los cambios observados en obesidad

b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS PREGUNTA 2:

1.-Determinar índice de masa corporal, presión arterial, consumo de tabaco, colesterol total, HDL y no HDL, el uso de fármacos para tratar hipertensión y dislipidemia, y el riesgo CV a 10 años en hombres entre 30 y 65 años en la ciudad de Temuco en los años 1989 y 2011-2

2.-Determinar la prevalencia de obesidad y sobrepeso, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, en hombres entre 30 y 65 años que viven en Temuco en los años 1989 y 2011-2

3.-Comparar los niveles de índice de masa corporal, presión arterial, colesterol total, HDL, y no HDL y riesgo CV a 10 años entre población de 1989 y 2011-12

3. a) OBJETIVO GENERAL PREGUNTA 3

Determinar en sujetos normales y obesos los niveles de adiponectina y su relación con polimorfismos genéticos de gen de la adiponectina

b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS PREGUNTA 3

1.-Determinar en sujetos con y sin obesidad abdominal, los niveles de actividad física, glicemia, insulinemia en ayunas, resistencia a insulina, PCR y polimorfismos del gen de la adiponectina (276 A>C, T45G y -11377C>G y -11391G3A)

2.-Comparar los niveles de adiponectina entre: a) sedentarios y físicamente activos, b) con y sin obesidad abdominal, c) con y sin resistencia a insulina, d) con y sin elevación de PCR e) con diferentes polimorfismos del gen de la adiponectina

3.-Comparar la prevalencia de obesidad abdominal, resistencia a insulina y PCR elevada entre los diferentes genotipos encontrados

7.-METODOLOGIA

7. - METODOLOGÍA

Tal como se ha mencionado previamente, esta tesis se ha configurado como un compendio de publicaciones. La metodología, por lo tanto, es la necesaria para responder los objetivos enumerados previamente y que corresponden a cada una de las tres publicaciones.

Metodología usada en el estudio 1 “Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased coronary heart disease risk in the Chilean National Health Survey 2009-2010”) diseñado para contestar la primera pregunta de investigación.

Diseño: Análisis de los resultados de la ENS 2010-11, estudio descriptivo de corte transversal.

Población y muestra: una muestra aleatoria de la población chilena, con estratificación múltiple, de 5.416 participantes mayores de 14 años de individuos urbanos y rurales de todas las regiones de Chile.

Tamaño de muestra: El tamaño muestral se calculó aceptando un 20% de error relativo para una estimación de prevalencia nacional sobre 4%

Variables y mediciones:

Las mediciones se completaron en 2 visitas domiciliarias.

Variables de exposición: estatura, peso, circunferencia de cintura, glicemia, colesterol total y HDL.

Variables resultado: a) dislipidemia, b) Hipertensión arterial, c) Diabetes mellitus y d) riesgo cardiovascular a 10 años >10%. Se usó la ecuación de Framingham [6] para estimar el riesgo a 10 años de enfermedad coronaria en hombres y mujeres de 30 a 74 años. Se consideró riesgo elevado con estimaciones sobre 10%.

Definiciones:

-IMC normal $<25.0 \text{ Kg/m}^2$, sobrepeso $25.0- <30.0 \text{ Kg/m}^2$ y obesidad $\geq 30.0 \text{ Kg/m}^2$, -----

-Perímetro de cintura aumentado en hombres $>102 \text{ cm}$ y en mujeres >88 .

-Relación cintura estatura aumentada con valor >0.5 para hombres y mujeres.

Dislipidemia se definió como: 1) elevación de LDL de acuerdo al “Adult Treatment Panel III (ATP III) Update” (99) (colesterol LDL $>100 \text{ mg/dL}$ para sujetos de alto riesgo, LDL $>130 \text{ mg/dL}$ para sujetos con riesgo moderado y colesterol LDL $>160 \text{ mg/dL}$ para sujetos con riesgo bajo) o, recibiendo tratamiento para dislipidemia 2) colesterol HDL bajo con concentración $< 40 \text{ mg/dL}$ en hombres o $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres. 3) Colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dL}$. 4) Triglicéridos elevados sobre $\geq 150 \text{ mg/dL}$

Variables de control:

Eedad, sexo, nivel de educación, actividad física, consumo de alcohol y tabaco. El nivel educacional se clasificó como bajo (< 8 años de educación), medio (8-12 años de educación) y alto (> 12 años de educación). El consumo de alcohol se evaluó con el instrumento “Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)” y sus resultados se dividieron en 4 categorías con puntos de corte 0-7, 8-15, 16-19 e igual o mayor de 20. El hábito tabáquico se dividió en: fumadores actuales, ex fumadores y no fumadores. Se definió como ex-fumador a quien ha fumado más de 100 cigarrillos ne su vida pero no fuma actualmente. Para categorizar la actividad física se usó los resultados del IPAQ y se consideró sedentario a quien hacía menos de 150 minutos a la semana de actividad

física moderada o menos de 3 periodos de actividad física intensa de al menos 20 minutos cada una.

Análisis estadístico:

Para el cálculo de prevalencia y medias, se consideraron los pesos del muestreo y se ajustaron para la población chilena del 2010. Las diferencias entre características por género se evaluaron con test t de student y chi cuadrado. Se usó el coeficiente de correlación de Pearson para caracterizar las asociaciones entre IMC, perímetro de cintura y cintura/estatura con colesterol total y HDL, presión arterial y glicemia

Se calcularon “Odds ratios” de prevalencia comparando el cuartil superior con el inferior de las variables antropométricas de obesidad en forma cruda y luego ajustando con regresión logística por edad, sexo y covariables. Para evaluar la capacidad de discriminación de las medidas antropométricas se construyeron curvas receptor operador y se comparó el área bajo la curva con la estadística c.

Para identificar los puntos de corte óptimos se utilizó la máxima suma de especificidad y sensibilidad y posteriormente se determinó si el índice de reclasificación neta producía una mejor identificación de los sujetos que los propuestos en forma internacional (100,101)

Implicancias éticas:

El protocolo y consentimiento fue aprobado por el comité de ética de la Pontificia Universidad Católica y el Ministerio de Salud. La base de datos fue proporcionada por el Ministerio de Salud, específicamente para este estudio.

Metodología usada en el estudio 2:

Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en la ciudad de Temuco, Region de la Araucania, Chile, entre 1989 y 2011-12

Diseño: Comparación entre los resultados de 2 estudios de corte transversal realizados en 1989 y en 2011-12, con igual metodología, en la ciudad de Temuco; Chile

Población y muestra:

En ambos estudios se realizó un muestreo probabilístico multietápico. El estudio del año 1989 incluyó 200 hombres entre 35 y 65 años sin historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular. Estos se compararon con 800 hombres seleccionados en forma aleatoria del corte transversal basal del estudio CESCAS, realizado los años 2011-12, sin historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular, pareados por edad con un rango de 1 año máximo de diferencia. Los criterios de selección fue ser residente de la ciudad y aceptar participar. La tasa de aceptación fue 77% en 1989 y 82% el 2011-12.

Tamaño de muestra:

Se calculó para una prevalencia de un factor de riesgo de 20% en el primer estudio y relación de prevalencias de 1,5 entre el primer y segundo estudio. Para un poder de 80% y valor alfa 0,05 se requiere 198 y 791 sujetos respectivamente.

Variables y mediciones:

Se determinó sobrepeso y obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, colesterol total y HDL, y riesgo de IAM o muerte coronaria a 10 años estimado a partir de tablas de Framingham

Definiciones:

Se definió obesidad con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y sobrepeso con $IMC \geq 25$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$.
Fumador a quien al momento de la entrevista fumaba al menos 1 cigarrillo al día en promedio y, ex fumador a quien no ha fumado el último año.

Hipertensión arterial, si las cifras de presión sistólica promedio $\geq 140 \text{ mm Hg}$, de presión diastólica promedio $\geq 90 \text{ mm Hg}$, o si el sujeto esta tomando fármacos hipotensores.

Colesterol elevado: sujetos con colesterol total $> 240 \text{ mg/dL}$, o en tratamiento con fármacos hipolipidemiantes.

Colesterol HDL reducido $< 40 \text{ mg/dL}$.

El IMC se calculó como el cociente entre peso y estatura, elevada al cuadrado. La presión arterial se calculó como el promedio de las 2 mediciones, el colesterol no HDL se calculó como la diferencia entre colesterol total y HDL.

Para el análisis se subdividió ambos grupos por edad, con rangos de 35-44, 45-54 y 55-65 años; y por nivel de educación: < 8 años de educación formal, entre 8-12 y > 12 años.

Análisis estadístico:

Análisis descriptivo: para variables continuas. Se calculó media y desviación estándar, para variables categóricas, frecuencias absolutas y relativas.

Las diferencias en factores de riesgo se analizaron usando chi cuadrado para proporciones y tendencias, y test de Student para variables continuas. En caso que el test de Bartlett demuestre diferencias en las varianzas de los grupos, se usó la prueba de Kruskal-Wallis para 2 grupos. Para el análisis estadístico se usó el programa Stata11.

Implicancias éticas:

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética del Servicio de Salud Araucanía Sur, del cual depende la ciudad de Temuco, y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Metodología para el estudio 3:

Determinantes genéticos y no genéticos de niveles de adiponectina circulante en población chilena adulta (Genetic and non- genetics determinants of adiponectin circulating levels in Chilean adult population)

Diseño: estudio de sección cruzada

Población y muestra:

Se tomó una muestra estratificada por sexo y obesidad abdominal, a partir de los participantes en el estudio PURE, que a su vez es una muestra representativa de hombres y mujeres entre 30 y 74 años de la población urbana de Temuco, obtenida por muestreo estratificado por nivel socioeconómico.

Tamaño de muestra:

Se calculó el tamaño muestral para comparación de medias de 2 muestras, con una diferencia esperada de 2.0 $\mu\text{g} /\text{mL}$ en adiponectina plasmática, y una desviación estándar de 3.0 $\mu\text{g} /\text{mL}$. Con un poder de 90% y un valor alfa de 0.05 , se requieren 48 sujetos en cada grupo si la frecuencia de exposición es 50%.

Variables y mediciones:

Los datos del estudio fueron obtenidos en una visita domiciliaria y en una visita a una clínica. En la visita domiciliaria se obtuvo información sobre datos demográficos, factores de riesgo y su tratamiento, actividad física (International Physical Activity Questionnaire –Long Form (IPAQ) (102) y tabaquismo. En la visita clínica se midió

presión arterial, peso, estatura y perímetro de cintura y cadera. Se tomaron muestras de sangre en ayunas para determinar glucosa, insulina, PCR ultrasensible (us), adiponectina y SPNs del gen de la adiponectina

Definiciones:

Se definió obesidad abdominal como circunferencia de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujer (99). Obesidad se definió como índice masa corporal ≥ 30 kg/m². Actividad física baja se definió como aquellos individuos con menos de 600 MET-minutos/semana de actividad física total en la encuesta IPAQ. Se definió insulino resistencia con valores de HOMA-IR sobre 2.6 (103)

Mediciones de laboratorio:

Se determinaron concentraciones plasmáticas de adiponectina usando un kit “enzyme-linked immunosorbent assay” de (ALPCO Diagnostics, Salem, NH, USA). Las determinaciones de insulina se hicieron con “Microplate Enzymatic Immuno-Assay (Insulin Assay; AxSYM, Abbott, Abbott Park, IL)”, y la concentración de PCRus se midió en un nefelómetro Behring BN II nephelometer (Dade Behring Inc., Marburg, Germany).

Se seleccionaron 4 SNPs para genotipificar: rs1501299 (276 G>T), rs2241766 (45 T>G), rs266729 (11377C>G) and rs17300539 (11391G>A). Los genotipos para rs1051299 y rs2241766 se obtuvieron por PCR-RFLP. Los genotipos para rs266729 y rs17300539 se determinaron por PCR en tiempo real

Análisis estadístico:

Los resultados se muestran como porcentajes para variables dicotómicas y media con desviación estándar para variables continuas. Las diferencias en características basales se evaluaron con t test de student y análisis de varianza, el test de Spearman se usó para evaluar correlaciones entre variables continuas. Las asociaciones entre niveles de adiponectina y sus factores asociados se evaluaron con regresión lineal múltiple. Finalmente se usó regresión logística, incluyendo interacciones, para polimorfismos y variables asociadas en forma significativas en la regresión lineal.

Implicancias éticas:

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Araucanía Sur de Chile, y los participantes firmaron un consentimiento informado

8.-RESULTADOS

8.- RESULTADOS

A continuación se presentan brevemente los resultados de cada uno de los tres trabajos, y la correspondiente publicación.

RESUMEN DE RESULTADOS 1:

La relación cintura/ estatura identifica mejor que el IMC y la circunferencia de cintura, el riesgo cardiovascular elevado, en una encuesta de salud en Chile (Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased coronary heart disease risk in the Chilean National Health Survey 2009-2010)

Características de la muestra:

En la ENS 2010-11 se hicieron encuestas en 5.416 personas (2220 hombres y 3216 mujeres), mediciones en 5.043 y determinaciones de laboratorio en 4.956. Los hombres tuvieron una menor edad que las mujeres 45.8 ± 18.7 vs 47.3 ± 18.8 . Las mujeres tuvieron un IMC más elevado: 27.5 (IC 95% 27.3-28.4) vs 26.9 (IC 95% 26.6-27.2 Kg/m^2) en hombres. $p < 0.001$, una relación cintura/ estatura mayor 0.58 (IC 95% 0.380-0.78) vs 0.55 (IC 95% 0.39-0.71, $p < 0.001$) en hombres.

Las mujeres también tuvieron niveles más elevados de colesterol HDL 50.5 (IC 95% 49.4-51.5) vs 43.9 (IC 95% 42.6-45.1 mg/dL) en hombres. La presión sistólica fue más alta en hombres: 121.9 (IC 95% 120.7- 123.1) en mujeres vs 129.7 (IC 95% 128.5 – 131 mmHg IC 95%, $p < 0.001$) en hombres y la presión diastólica también fue más elevada en hombres: 70.0 (IC 95% 73.3-74.6) en mujeres vs 78.4 (IC 95% 77.7-79.2 mmHg , $p < 0.001$) en hombres.

La prevalencia de obesidad fue más alta en mujeres (30.7 vs 19.2%, $p<0.001$) y el sobrepeso más frecuente en hombres (45.3% vs 33.6%, $p<0.001$). Usando niveles de corte de circunferencia abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres, la prevalencia de obesidad central fue 18.1 y 46.7%, respectivamente. Los índices de obesidad tuvieron una correlación positiva con los niveles de glucosa, colesterol total, presión sistólica y diastólica y negativa con colesterol HDL.

Correlaciones entre parámetros antropométricos y factores de riesgo:

En general las correlaciones entre la relación cintura/estatura y el nivel de los factores de riesgo y el riesgo estimado fue más elevada del mismo modo que los "Odds ratio" de prevalencia (POR). Por ejemplo el POR para riesgo cardiovascular elevado fue 9.1 para el quintil superior del índice cintura/estatura comparado con el quintil inferior, 5.2 para perímetro de cintura y 3.3 para IMC, sin embargo al ajustar estos valores por las covariables edad, sexo, nivel educacional, actividad física los PORs fueron similares

.

Curvas ROC:

Se usó áreas bajo la curva receptor operador, para evaluar la utilidad de las mediciones antropométricas como predictor de factores de riesgo relacionados con obesidad y con riesgo estimado de eventos coronarios a 10 años. El área bajo la curva fue mayor para la relación cintura estatura y más baja para el IMC para los 3 factores

de riesgo analizados y para el riesgo CV estimado (0.691 IC 95% 0.682- 0.718 (0.629 IC 95% 0.608-0.648, $p < 0.0001$).

En hombres el punto de corte óptimo para IMC fue 26.5 Kg/m^2 , para la relación cintura estatura fue 0.55 y para el perímetro de cintura entre 95 y 97 cm tanto para los factores de riesgo como para el riesgo CV estimado. Para las mujeres estos valores fueron IMC entre 27.3 y 27.5 Kg/m^2 , para perímetro de cintura entre 88 y 89 cm y para la relación cintura estatura 0.59.

Índice de reclasificación: Solo hubo una mejoría en el índice de reclasificación neta para la relación cintura estatura de 0.55 en hombres. En mujeres, la relación cintura estatura de 0.6 mejora el índice de reclasificación al compararlo con IMC, pero no con perímetro de cintura.

RESUMEN DE RESULTADOS 2:

Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en Temuco entre 1989 y 2011-12.

Características de la muestra: La edad media fue similar en ambos grupos.

Sobrepeso/ Obesidad: Hubo un incremento de peso promedio de 4,4 kg, y el IMC aumentó significativamente de 27,1 kg/m² a 28,6 kg/m². Hubo un aumento significativo de la prevalencia de obesidad, y de la suma de sobrepeso y obesidad en los años 2011-2012. Al dividir los grupos por intervalos de edad se observó el año 1989, un aumento progresivo del IMC desde 26,5 ± 5,1 kg/m² para las edades entre 35-44 años, a 27,0 ± 4,6 en el rango 45-54 años, llegando a 28,1 ± 3,8 entre 55-65 años (p < 0,01). En cambio en los años 2011-2012, el IMC fue 28,6 ± 4,3 kg/m² entre 35-44 años y el IMC y la prevalencia de obesidad se mantiene estable en las décadas de edad siguiente. El mejor nivel educacional, más de 12 años de estudios, se asoció a una menor prevalencia de obesidad en 1989, 16,7%, pero en 2011-2012 la prevalencia en esta categoría fue 35,4%.

Tabaquismo: La proporción de fumadores aumentó de 33,5% a 36,9%, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El nivel educacional no influyó en la prevalencia de tabaquismo en ninguno de los 2 períodos. La distribución por edad sin embargo, fue diferente en ambos períodos: en 1989 entre los 35-44 años fumaba el 49,4%, entre los 45-54 años fumaba el 26,7% y entre 55-65 años bajó el tabaquismo a 17,5%. Para los años 2011-12 las proporciones de fumadores fueron 39,1, 43,1 y 28,9% respectivamente

Presión arterial: No hubo diferencias significativas en las cifras de presión sistólica y diastólica entre ambos períodos, aunque fue 2 y 1 mmHg menor en 2011-2012. La prevalencia de hipertensión arterial aumentó en forma no significativa entre 1989 y 2011-2012 de 32,7% a 38,1%, pero mejoró el grado de conocimiento de ser hipertenso de 33,8% a 53,9%. El porcentaje en tratamiento de de los hipertensos varió de 16,7% a 32,9 % y el logro de presiones bajo la meta de 140/90 mmHg aumentó de 6,7 en el primer estudio a 13,8%. No hubo relación entre nivel de educación y prevalencia de hipertensión.

Colesterol: Los niveles de colesterol total promedio subieron 9 mg/dL en 2011-12 en relación a 1989, y el colesterol no HDL aumentó en 7,4 mg/dL, a pesar que 37 personas usaban estatinas y 4 fibratos en el segundo período y que estos fármacos no fueron usados en el primer período. La prevalencia de sujetos con colesterol total ≥ 240 mg/dL o recibiendo fármacos hipolipidemiantes aumentó significativamente en el segundo período y la prevalencia de sujetos con colesterol total ≥ 200 mg/dL, aumentó de 38,5% a 51,4% ($p < 0,01$). El uso de estatinas aumentó por cada grupo etario en el segundo período: 1,2%, 5,2% y 9,5%, respectivamente, aunque no varió según nivel de educación

Riesgo cardiovascular: No hubo diferencias en la estimación de riesgo de muerte de causa coronaria o IAM a 10 años entre ambos períodos, siendo de 9% en ambos casos. El riesgo estimado de eventos coronarios aumentó significativamente en cada tramo de edad, pero no varió por nivel educacional.

RESUMEN DE RESULTADOS 3:

Determinantes genéticos y no genéticos de niveles de adiponectina circulante en población chilena adulta.

Características de la muestra: Se incluyeron 54 mujeres, la mitad con obesidad central y la mitad sin obesidad central, y 53 hombres, 27 sin obesidad central y 26 con obesidad central (uno fue excluido por falta de datos de laboratorio).

Niveles de adiponectina: Los niveles de adiponectina fueron más bajos en los sujetos obesos, categorizados tanto por IMC (10.3 ± 2.5 vs 11.9 ± 3.8 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.013$) como por relación cintura /cadera (10.2 ± 3.1 vs 11.8 ± 3.4 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.012$), fueron mas bajos en los hombres comparados con las mujeres (10.0 ± 3.6 vs 12.0 ± 2.8 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.003$), y fueron mas bajos en quienes tenían un bajo índice de actividad física (8.9 ± 3.2 vs 11.2 ± 3.1 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.014$), en hipertensos (10.4 ± 3.4 vs 12.2 ± 2.7 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.01$) y en quienes tenían resistencia a insulina (10.2 ± 3.1 vs 12.2 ± 3.1 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.005$). Los sujetos con genotipo GG del SNP rs 1501299 tuvieron niveles de adiponectina plasmática significativamente menores que aquellos con genotipo TT o TG (6.9 ± 4.6 $\mu\text{g/ml}$ vs 12.2 ± 2.9 y 11.5 ± 3.4 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.006$). Los valores de adiponectina circulante fueron similares entre los diferentes genotipos y alelos de los SPNs rs2241766, rs266729 and rs17300539.

Correlaciones entre adiponectina y factores de riesgo: Hubo correlación negativa fuerte entre niveles de adiponectina y peso ($r=0.53$), niveles de insulina ($r=0.51$) y HOMA-IR ($r=0.52$); correlación negativa moderada de adiponectina y perímetro de cintura ($r=0.45$), relación cintura/ cadera ($r=0.36$), IMC ($r=0.40$) y negativa leve débil con actividad física ($r=0.26$), glicemia ($r=0.21$) y PCRus ($r=0.24$), todas estadísticamente significativas. Al incluir las variables antropométricas, sexo y actividad física en un modelo de regresión lineal solo sexo e IMC permanecieron estadísticamente asociados (sexo: coeficiente de regresión -2.35 , $p<0.001$ e IMC coeficiente de regresión -0.28 , $p<0.001$). Al ajustar el efecto del SNP rs 1501299 en los niveles de adiponectina en un modelo de regresión logística que incluía sexo e IMC no hubo interacción entre ellos, permaneciendo estadísticamente asociado (coeficiente -3.99 , $p = 0.001$).

Publicación 1

Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased coronary heart disease risk in the Chilean National Health Survey 2009-2010

Aceptado para publicación Journal of Clinical Epidemiology

-Carta de aceptación y

-Documento enviado a publicación

Incluidos en Anexo

PUBLICACION 2: Incluida en Anexo

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Rev Med Chile 2014; 142: 467-474

Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en Temuco entre 1989 y 2011-12

FERNANDO LANAS MSC^{1,2,3}, PAMELA SERÓN MSC^{1,2}, TERESA PUIG⁴

Cardiovascular risk factors among males in 1989 and 2011-12 in a southern Chilean city

Background: A successful cardiovascular prevention program should induce a reduction of risk factors along time. **Aim:** To assess changes in cardiovascular risk factors among males aged between 35 and 65 years living in Southern Chile. **Material and Methods:** The results of two cross sectional household surveys, with a probability sampling stratified by socioeconomic status, were analyzed. Two hundred males were evaluated in 1989 and 800 in 2011-12, paired by age for selection. **Results:** In the second survey, a mean weight increase of 4.5 kg was recorded. Body mass index increased from 27.1 to 28.6 kg/m² ($p < 0.01$), especially in men younger than 45 years old. No changes in smoking prevalence were observed. The prevalence of hypertension and hypertensive patients in treatment increased from 32.7 to 38.1% and from 17 to 33%, respectively. The number of treated hypertensive patients with a well-controlled blood pressure did not change significantly. In 1989 and 2011-12, mean total cholesterol values were 192 and 201 mg/dl respectively ($p < 0.01$). The figures for mean non-HDL cholesterol were 152 and 160 mg/dl ($p = 0.03$). The frequency of people with total cholesterol over 240 mg/dl or using statins increased from 15 to 25% ($p < 0.01$). The estimated 10 years risk of myocardial infarction and coronary death using Framingham tables was 9,0 in both periods ($p = 0.95$). **Conclusions:** In a 22 years period an increase in the prevalence of obesity and elevated total cholesterol was observed. There was a higher proportion of individuals treated for hypertension and dyslipidemia, but without reduction in the estimated cardiovascular risk.

(Rev Med Chile 2014; 142: 467-474)

Key words: Coronary artery disease; Prevalence; Risk factors

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.
²Centro de Excelencia CIGES.
³Estudiante PhD, Universidad Autónoma de Barcelona, España.
⁴Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública (IB-Sant Pau), Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Financiamiento: INCLIN Fundación Rockefeller y National Heart, Lung, and Blood Institute (NIHLI) grant number HHSN268200900029C.

Estas organizaciones no tuvieron influencia en el diseño, recolección, análisis o interpretación de los datos; ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Recibido el 25 de enero de 2014, aceptado el 22 de abril de 2014.

Correspondencia a :
Fernando Lanas Zanetti
M. Morit 112, Oficina 306.
Temuco.
Fono: 45 2213542
Fax: 45 2213542
lanastomas@gmail.com

En Chile, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y una de las condiciones con carga de enfermedad más elevada, predominando el accidente vascular encefálico (AVE) y el infarto del miocardio (IAM)¹⁻³. De acuerdo a los resultados de los estudios INTERHEART e INTERSTROKE los factores de riesgo cardiovasculares determinan cerca de 90% de ambas condiciones⁴⁻⁶ y su tratamiento tiene impacto significativo en el pronóstico de estos pacientes^{7,8}.

En los últimos años existen datos nacionales que apoyan la posibilidad de una reducción de

la mortalidad cardiovascular⁹ y paradójicamente de aumento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, en especial el sobrepeso y obesidad¹⁰⁻¹⁴, que se asocian fuertemente a la prevalencia de hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus^{15,16}. Por otro lado, la hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron incorporadas al Régimen de Garantías Explícitas en Salud, garantizando el Estado a toda la población acceso y financiamiento de la atención, se establecieron guías de práctica clínica, implementándose a partir del año 2005¹⁷, por lo que se podría esperar un mejor

Publicación 3. Incluida en anexo



9.-DISCUSIÓN

9.-DISCUSION

En la ejecución de esta tesis se han integrado 3 investigaciones que abordan distintos aspectos de la obesidad como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. El objetivo general de la investigación planteada, “Evaluar el efecto de la obesidad en el riesgo cardiovascular y los factores de riesgo cardiovascular en Chile, la tendencia en el tiempo y su asociación con adiponectina y sus determinantes genéticos” requirió de estudios de diferente metodología para responder las 3 preguntas principales: 1) ¿Cuál es el grado de asociación entre las medidas antropométricas de la obesidad: IMC, perímetro de cintura y relación cintura-estatura, con el riesgo cardiovascular y los factores de riesgo de enfermedad coronaria en Chile?, 2) ¿Cuáles son los cambios en prevalencia de factores de riesgo en población urbana y su relación con los cambios observados en obesidad? y 3) ¿Cuáles son los niveles de adiponectina en sujetos normales y obesos y su relación con polimorfismos del gen de la adiponectina?

En la primera publicación se usaron datos de la última ENS, lo que nos permitió conocer la prevalencia de obesidad en Chile, determinar su asociación con factores de riesgo cardiovascular y analizar los puntos de corte óptimos de los diferentes indicadores antropométricos de obesidad, basados en resultados de una curva ROC y utilizando la reclasificación neta como el elemento central para decidir entre las alternativas.

Para responder la segunda pregunta se utilizaron 2 estudios de corte transversal realizados en la ciudad de Temuco, Chile, con 22 años de diferencia, pero con la misma metodología de muestreo y de mediciones. Este estudio nos permitió conocer como ha aumentado la obesidad en esta ciudad y que cambios ha traído aparejados en otros factores de riesgo, como hipertensión arterial y dislipidemias y en el riesgo cardiovascular estimado.

Para la tercera publicación se tomó individuos obesos y no obesos pareados por edad y sexo, participantes del estudio PURE y se compararon los niveles de adiponectina.

Discusión de publicación 1

Nuestros resultados demuestran que existe una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en Chile, casi un tercio de las mujeres son obesas y dos tercios de los hombres tienen sobrepeso o son obesos. Las mediciones antropométricas de obesidad (IMC, perímetro de cintura y relación cintura estatura) se correlacionan con la magnitud de los factores de riesgo y se asocian con la prevalencia de estos factores. Las mediciones de obesidad central tienen un mayor coeficiente de correlación con la magnitud de los factores de riesgo y tienen una asociación más fuerte que el IMC. Sin embargo, luego de ajustar por covariables el grado de asociación es similar entre los 3. El área bajo la curva ROC para la presencia de factores de riesgo y el riesgo estimado >10 % a 10 años es mayor para el perímetro de cintura y relación cintura estatura que para el IMC. Los puntos de corte que tienen una suma más alta de sensibilidad y especificidad para hombres y mujeres fueron 26.5 y 27.5 Kg/m² para IMC, 97 y 89 para perímetro de cintura y 0.55 y 0.59 para índice cintura estatura respectivamente.

Los estudios publicados previamente han reportado resultados discordantes en relación a cual medición antropométrica tiene una mejor asociación con los factores de riesgo cardiovascular o con el riesgo de eventos cardiovasculares, aunque, coincidiendo con nuestros resultados la mayor parte ha señalado una superioridad de las medidas de obesidad central comparadas con el IMC. En una revisión sistemática de 22 estudios prospectivos y 57 estudios transversales se evaluó el IMC, perímetro de cintura y relación cintura estatura como predictores de diabetes y ECV encontrándose

que relación cintura estatura y el perímetro de cintura fueron superiores al IMC, con áreas bajo la curva ROC de 0.704, 0.693 y 0.671, resultados similares a los nuestros (104). Sin embargo en otro meta-análisis que incluyó 31 artículos que evaluaron el poder discriminatorio de los índices antropométricos en adultos con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, dislipidemias, síndrome metabólico, y eventos cardiovasculares, usando curvas ROC, se encontró que la relación cintura estatura tenía una capacidad discriminatoria significativamente mayor que el perímetro de cintura e IMC (104). Estos resultados son similares a los observados en el estudio INTERHEART, en que el perímetro de cintura y la relación cintura estatura tuvieron una asociación más fuerte con IAM que el IMC (7). Sin embargo no todos los estudios han reportado superioridad de las determinaciones de obesidad central al compararlas con IMC. Un análisis combinado del *Physicians' Health Study* y del *Women's Health Study* reportó que la magnitud de la asociación de IMC, perímetro de cintura, relación cintura estatura y relación cintura cadera con el riesgo cardiovascular era similar y las diferencias no eran clínicamente significativas (105). Estos resultados coinciden con una revisión de la evidencia publicada que concluye que no hay un acuerdo claro sobre si las medidas de obesidad central se asocian más con morbilidad y mortalidad cardiovascular al compararlas con IMC (106).

Los valores más apropiados de IMC para diferentes poblaciones son motivo de discusión. La OMS ha propuesto valores ≥ 25 Kg/m² para sobrepeso y ≥ 30 Kg/m² para obesidad. La Sociedad Europea de Cardiología (107) y las sociedades de cardiología de USA (108) han aceptado esa definición. Sin embargo en población asiática se han

propuesto valores más bajos (109,110) y en Sud América se han propuesto valores entre 24 y 26,6 en hombres y entre 26 y 27,9 Kg/m² en mujeres (111-113). En nuestros resultados el uso de un IMC \geq 25 Kg/m² tiene una alta sensibilidad, 82.6 % para identificar población con riesgo estimado de eventos cardiovasculares sobre 10% a 10 años pero una especificidad de solo 33%.

Para perímetro de cintura también se han propuesto diferentes valores para distintas poblaciones. Para población caucásica la OMS (114) y la Federación Internacional de Diabetes (62) han propuesto 102 cm en hombres. La OMS e IDF recomiendan los límites de 88 cm en mujeres como un indicador de aumento sustancial de riesgo, similar a nuestro resultado de 89 cm, que es también similar a recomendaciones en USA y Europa [107,108].

Comparados con los europeos, los asiáticos tienen más tejido adiposo visceral, como porcentaje de la grasa corporal, a un mismo nivel de circunferencia de cintura que los europeos y se han recomendado para asiáticos niveles de corte de 90 cm en hombres y 80 en mujeres. En América Latina se ha propuesto un amplio rango de valores, entre 88 y 97 en hombres y 83 y 93 en mujeres (111-113, 115). Medina-Lezana evaluó la relación entre perímetro de cintura y enfermedad vascular sub clínica usando grosor de íntima y media carotídea y enfermedad cardiovascular clínica en una población del área andina y reportó que los niveles de corte óptimos eran > 97 cm en hombres y >87 cm en mujeres (115), lo que es similar a nuestros resultados. Herrera, en un análisis de varios estudios poblacionales, reportó un nivel de corte óptimo en mujeres de 94 cm y 91 cm en hombres (112). La diferencia con nuestros resultados

puede explicarse porque ellos usaron una prevalencia artificial de 50% de riesgo cardiovascular > 20% a 10 años, mientras nosotros usamos la prevalencia real en la muestra de riesgo estimado >10% a 10 años.

La relación cintura estatura como indicador de un mayor riesgo cardiovascular se estudió en una revisión de 78 estudios, incluyendo cohortes y de corte transversal, y se concluyó que valores sobre 0.5 identificaban un grupo de mayor riesgo. No hay recomendaciones de organizaciones internacionales sobre niveles de corte de la relación cintura estatura, pero se ha argumentado que un mensaje poblacional fácil sería decir que si el perímetro de su cintura es más de la mitad de su estatura, hay un aumento de riesgo (116). Otras publicaciones de América Latina recomiendan valores entre 0.52 y 0.577, sin mayores diferencias entre hombres y mujeres (104-106). Un nivel de corte de 0.5 en nuestra muestra tiene alta sensibilidad para detectar mujeres con riesgo estimado a 10 años > 10%, 91,3%, pero son una especificidad de solo 23,5%.

Un grupo de expertos convocado por la OMS recomendó que los niveles de corte para la relación cintura cadera sea de 0.9 en hombres y 0.85 en mujeres (117). El Instituto de Salud de los Estados Unidos recomendó que hombres con valores sobre 0.9 y mujeres sobre 0.8 sean considerados de alto riesgo (118). En el sub-análisis para América Latina del estudio INTERHEART la relación cintura cadera estuvo asociada en forma significativa con el riesgo de primer IAM y tuvo el riesgo atribuible poblacional más alto (10). La relación cintura cadera no pudo ser evaluada en nuestro estudio porque no se midió perímetro de cadera en la ENS.

Nuestro estudio tiene fortalezas y debilidades. Dentro de las fortalezas debe señalarse que se usó una población representativa del país y se usó un elevado estándar de mediciones antropométricas y de laboratorio, lo que reduce los sesgos de selección y medición. La otra fortaleza significativa fue evaluar con el índice de reclasificación neta si los puntos de corte obtenidos de la curva ROC mejoraban significativamente la reclasificación en los sujetos de la muestra, en relación a las recomendaciones internacionales. Es esperable que en toda muestra se observen niveles de corte que difieran de la recomendación internacional por razones de selección de la muestra, sesgos de medición o de evaluación de eventos y azar. La principal limitación es el diseño transversal que limita la cuantificación del riesgo asociado a obesidad, este diseño no permite inferencia causal de la asociación entre IMC, perímetro de cintura y relación cintura estatura, con la prevalencia de factores de riesgo y la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo no existen estudios de cohortes en la actualidad publicados en la región y esta información no estará disponible hasta que nuestras cohortes del estudio PURE y CESCAS se hayan completado (119,120). En segundo lugar hay un sesgo potencial de selección relacionado con quienes no aceptaron participar en la ENS o no aceptaron que se les tomara muestras de sangre. Sin embargo la tasa de rechazo a participar y a aceptar que se tome una muestra de sangre es similar a otras encuestas de salud en otros países. El uso de las tablas de Framingham para estimar riesgo cardiovascular en nuestra población es una fortaleza porque permite relacionar las exposiciones con un evento más relevante que la prevalencia de los factores de riesgo, pero se ha

reportado que puede sobre estimar el riesgo en poblaciones con baja mortalidad cardiovascular como la nuestra (121). Finalmente el uso de la suma de sensibilidad y especificidad para estimar niveles de corte óptimo asume un similar valor para los verdaderos y falsos positivos y negativos lo que es una decisión arbitraria, pero ampliamente utilizada en la literatura.

Discusión de publicación 2

Nuestros resultados muestran que en un periodo de 22 años en hombres entre 35-65 años en población urbana de la ciudad de Temuco hubo un aumento significativo en los años de educación, en la prevalencia de obesidad y colesterol total elevado y de los niveles promedios de colesterol total y colesterol no HDL; hubo una tendencia a aumento de la prevalencia de sobrepeso e hipertensión arterial. No hubo cambios en la prevalencia de tabaquismo, en los niveles de presión arterial y de colesterol HDL. Aumentó la cantidad de personas que conocían su condición de hipertensión y recibían tratamiento para hipertensión o dislipidemia. A pesar de estos cambios el riesgo estimado a 10 años de muerte coronaria e IAM del miocardio no se modificó.

El cambio en la prevalencia de factores de riesgo se ha estudiado también en otros países. El British Regional Heart Study estudió el cambio en factores de riesgo cardiovascular en 25 años a partir de 1978 en 7735 hombres. Hubo reducción de la prevalencia de tabaquismo, presión sistólica y colesterol no HDL, mientras el colesterol

HDL, IMC y la actividad física aumentaron. El riesgo de IAM ajustado por edad disminuyó en 62%, siendo la disminución del tabaquismo el principal determinante (122). En Escocia, entre 1995 y 2009 se observó un incremento de la obesidad, sin cambios en la prevalencia de hipertensión arterial y con disminución de la hipercolesterolemia de 79.6% a 63.8% (123). En Finlandia, entre 1992 y 2002, se observó un aumento de circunferencia abdominal y obesidad central en mujeres, pero no en hombres, aumento de intolerancia a glucosa en ayunas y diabetes en ambos sexos, con disminución de presión arterial media y de la prevalencia de hipertensión arterial (124).

El primer estudio en Chile que comparó los cambios de factores de riesgo en una misma población fue realizado en Santiago, donde los mismos sujetos fueron evaluados en 2 ocasiones: 1988 y 1992. La obesidad aumentó de 6 a 11% en hombres y de 14 a 24 % en mujeres, aunque hay que considerar el aumento de edad de 5 años de los participantes entre ambas determinaciones (11,125). La ENS 2009-2010 reportó un 26,2% de obesidad en hombres entre 45-64 años (12) y 2 años después nuestros datos muestran un aumento a 31,5%. Uno de los hallazgos más interesantes de nuestro estudio es el cambio del patrón de obesidad a lo largo del tiempo. En 1989 la obesidad, incluyendo obesidad mórbida, entre 35-44 años era 17,8% y aumentaba paulatinamente en cada década. En 2011-12 para ese rango de edad la obesidad fue 31,5%, similar al promedio para todo el grupo, y su prevalencia fue similar en los rangos de edad más elevados. Del mismo modo la obesidad mórbida era solo 2,4% entre 35-44 años en 1989, aumentando a 3,5% entre 55-65 años, en cambio en el

periodo más reciente la más alta prevalencia de obesidad mórbida se encuentra en la década de los más jóvenes, 7,4%. Dada la relación directa conocida entre obesidad e hipertensión arterial (126) y colesterol total elevado parece ser esta la razón fundamental para las mayores prevalencias de hipertensión y dislipidemia observadas en el último periodo para los rangos de edad 35-44 y 45-54 años.

No se ha observado una reducción de la proporción de fumadores, aunque hubo un cambio en la proporción de fumadores según nivel de educación, en 1989 los grupos con educación intermedia y alta concentraban la mayor parte de fumadores, en cambio en el periodo más reciente el grupo con mayor educación fuma algo menos, reflejando posiblemente el impacto de las campañas de educación en tabaquismo.

Fasce, determinó los cambios en prevalencia de hipertensión arterial en 1988 y 2004 en población urbana de la VIII Región de Chile, describiendo un aumento de prevalencia desde 18.6% a 21.7%, este aumento se observó en ambos sexos y en todo el rango de edades, (20). Entre la Primera y Segunda ENS, años 2003 y 2010, hubo una disminución en la prevalencia en hombres: 36,7 y 28.7% (12,127). Nuestros resultados son concordantes con las observaciones de Fasce, con un aumento de la prevalencia de hipertensión, y está determinada por una mayor tasa de hipertensión en los jóvenes. Al comparar ambos periodos se observa una mejoría en el conocimiento de la condición de hipertenso, del porcentaje de sujetos en tratamiento y del logro de metas, sin embargo la magnitud de la mejoría resulta insuficiente para un periodo de 22 años de políticas públicas orientadas a mejorar la cobertura y control de la hipertensión arterial. Como comparación la encuesta de salud de Estados Unidos,

NHANES en el periodo entre 1988 y 2008 demostró una mejoría del control de la hipertensión arterial de 27,3% a 51,1% (128).

Aunque en nuestros estudios no se determinó el conocimiento de tener niveles de colesterol elevados, el uso activo de estatinas por 1,2% entre 35-44 años, llegando a 9,5% entre 55-65 años demuestra un escaso control poblacional de esta condición.

En los países desarrollados se ha observado una marcada reducción del riesgo cardiovascular en las últimas décadas (129). En contraste en nuestro país hubo una escasa reducción de las tasas de mortalidad cardiovascular observada entre 1990 y 2007, de 161,34 a 156,31 % (130) lo que es coincidente con nuestra observación de ausencia de cambio en el riesgo cardiovascular, aunque en la mortalidad influyen otros factores como el envejecimiento de la población en Chile y la reducción de letalidad por mejor tratamiento, lo que se ha documentado para el caso del IAM (131). La paradoja de aumento de prevalencia de factores de riesgo sin aumento del riesgo estimado de eventos cardiovasculares se explica porque el riesgo cardiovascular está determinado en un muy alto porcentaje por los niveles de colesterol, presión arterial y tabaquismo en la población. En nuestros datos hay un aumento de prevalencia de hipertensión arterial que se compensa con un mayor porcentaje de sujetos en tratamiento y una leve reducción de las presiones arteriales promedio de la población. La prevalencia de colesterol total y no HDL elevados también está aumentada pero hay un mayor número de individuos en tratamiento con fármacos como estatinas y fibratos con una pequeña diferencia en los niveles de colesterol, y finalmente hubo ausencia de cambios significativos en el consumo de tabaco. Puede

estimarse que el mayor esfuerzo en prevención cardiovascular en Chile logró contener el aumento de riesgo esperado por el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, pero que el grado de control de los factores de riesgo no fue suficiente para reducir el riesgo cardiovascular de la población, a diferencia de lo observado en países desarrollados, en que han bajado las tasas de tabaquismo y el grado de control de dislipidemia e hipertensión son más altos, con reducción de la mortalidad cardiovascular a menos de la mitad.

Dentro de las fortalezas de este estudio debe considerarse la similitud en la técnica de muestreo y de determinaciones de presión arterial y de niveles de lípidos. Además la muestra es representativa en edad de la población regional, con proporciones para la población por rango de edad de 44,5, 31,4 y 24,1 % y para la muestra de 42,3, 30,3 y 26,8%. Dentro de las limitaciones de nuestro estudio hay que señalar las que derivan de las limitaciones del primer corte transversal: a) la inclusión solamente de hombres, consecuencia de la percepción de esa época que la enfermedad coronaria afectaba fundamentalmente a varones, b) el tamaño muestral que limita el análisis de subgrupos, c) el que no se investigara la presencia de diabetes y no se realizaran determinaciones de glicemia o triglicéridos, esto no permite evaluar cambios en prevalencia de diabetes o intolerancia a glucosa en ayunas ni calcular los niveles de colesterol LDL, pero no afecta el cálculo de riesgo usando las tablas de Framingham. Se ha reportado que el uso de la ecuación de Framingham en poblaciones diferentes a la usada originalmente puede sobreestimar el riesgo (132),

sin embargo en ausencia de datos validados en una cohorte para Chile, se prefirió esta escala por ser la más ampliamente conocida y usada.

Discusión de publicación 3

Nuestros resultados confirman la relación reportada en la literatura entre niveles plasmáticos bajos de adiponectina con sexo masculino, obesidad, obesidad central, bajo nivel de actividad física, insulino resistencia y el alelo G del SNP rs 1501299 del gen de la adiponectina, pero no hubo relación con los otros SNPs analizados.

En nuestros resultados la correlación negativa estadísticamente más fuerte se observó entre niveles de adiponectina e insulina y HOMA-IR. La adiponectina posee un potente efecto de sensibilización a la acción de la insulina, a través de su unión a los receptores Adipo R1 y Adipo R2, activando la adenosina protein kinasa (AMPK) y del receptor PPAR-alfa (133). El receptor Adipo R2 tiene un alto grado de expresión en hígado, células pancreáticas beta y músculo que son sitio importantes para el metabolismo de la glucosa (134). El efecto de la adiponectina en la sensibilidad a la insulina involucra la supresión de la neoglucogénesis hepática, estimulación de la oxidación de ácidos grasos en el hígado, captación de glucosa en el músculo y estimulación de la secreción de insulina por el páncreas (135).

En nuestros resultados hubo un menor valor de adiponectina en hombres, similar a lo reportado en la literatura, aunque no existe una clara explicación para este

hallazgo (136,137), pero la diferencia en nuestros datos se observó fundamentalmente en las mujeres con perímetro de cintura bajo. Nuestros pacientes hipertensos tenían niveles de adiponectina más bajos. Lo que coincide con los resultados de una revisión sistemática de 48 estudios, que incluye 17.598 individuos en los que los hipertensos tenían un valor de adiponectina plasmática $1.64 \mu\text{g/mL}$ más baja que los normotensos (138). Sin embargo cuando ajustamos por la relación cintura cadera y HOMA-IR la asociación entre adiponectina e hipertensión no fue significativa reflejando que la base de la asociación de hipertensión con adiponectina baja es consecuencia del aumento de tejido adiposo e insulino resistencia observada en los hipertensos.

Los niveles de adiponectina en nuestros pacientes estuvieron inversamente relacionados con el nivel de actividad física determinada por IPAQ. Existe evidencia que el ejercicio físico aumenta los niveles de adiponectina circulante y la expresión mRNA de los receptores AdipoR1 y Adipo R2 en el músculo (139). Sin embargo en una revisión sistemática que incluyó 33 estudios con diferente diseño y 20131 sujetos, se observó un aumento de adiponectina en solo el 38% de los ensayos clínicos (140) lo que permite plantear que se requiere un nivel de ejercicio moderado a alto, de resistencia o aeróbico, para producir cambios en la composición corporal que se traduzcan en niveles más altos de adiponectina (140), sugiriendo que, de un modo similar a hipertensión, la obesidad es el factor determinante de la asociación de adiponectina con actividad física.

Los niveles de PCRus fueron más altos en sujetos obesos, mostrando una correlación negativa con los niveles de adiponectina plasmáticos. Hay estudios

recientes que sugieren que la adiponectina modula la respuesta inflamatoria vascular, inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, inhibiendo la señal del factor nuclear KB y suprimiendo la función de macrófagos. Además la adiponectina reduce la respuesta inflamatoria inducida por TNF- α y reduce indirectamente los niveles de PCRus por ese mecanismo (141)

El gen que codifica la adiponectina está localizado en el cromosoma 3q27. Nosotros analizamos los 4 SNPs que más se han estudiado y que fueron los primeros en ser identificados. Dos de ellos, rs17300539 y rs17300539, se encuentran en el primer bloque LD y los otros 2, rs2241766 y rs1501299, se encuentran en el segundo bloque LD, en el exón 2 y el intrón 2 respectivamente. En nuestros resultados, los pacientes portadores del genotipo GG (rs1501299) tenían niveles promedios de adiponectina más bajos.

De un modo similar Woo encontró que en USA, adolescentes blancos no hispanos con el genotipo GG tenían valores de adiponectina más bajos: 10.1 ± 0.2 $\mu\text{g/mL}$ vs 10.8 ± 0.3 $\mu\text{g/mL}$ en GT y 10.6 ± 0.6 $\mu\text{g/mL}$ en genotipo TT y tuvo resultados similares en adolescentes negros (87). Hay que considerar que en nuestro estudio solo 5,6% tenían el genotipo GG, comparado con un 55% en el estudio de Woo, por lo que su impacto a nivel de población es mucho menor. En una revisión que incluyó 12 publicaciones con 6570 sujetos asiáticos o caucásicos también se observó niveles más bajos de adiponectina en quienes tenían el genotipo GG (88). Pero existen datos discordantes, con falta de asociación en países árabes(89), Brasil (90) y Finlandia (91), Más aun en India aquellos con genotipo TT tenían niveles de adiponectina más bajos,

los heterocigotos tenían valores intermedios y aquellos con genotipo GG tenían los valores más elevados (92).

En nuestros resultados los niveles de adiponectina no se relacionaron con los polimorfismos rs2241766, rs266729 and rs17300539. Nuestros resultados con los SNPs rs2241766 fueron similares a un estudio efectuado en Tailandia en sujetos con síndrome metabólico y controles (95), en hombres jóvenes en Finlandia (93) y en sujetos árabes con diabetes y controles (91). Sin embargo un estudio realizado en Finlandia, que incluyó participantes en el “Finnish Diabetes Prevention Study” y otro en Brasil, en pacientes referidos a coronariografía reportaron que los sujetos con el genotipo TT tenían niveles más bajos de adiponectina (83,86). En contraposición en Qatar en pacientes con síndrome coronario agudo aquellos con genotipo GG tenían niveles más bajos de adiponectina (94).

En relación a nuestros resultados de falta de asociación entre niveles plasmáticos de adiponectina y polimorfismos SPN rs266729 se han reportado resultados similares en el estudio finlandés ya mencionado (93), en el estudio RISC en sujetos europeos sanos (91) y en personas que participaron en el 7º examen del “Framingham Offspring Study” (97). A diferencia de estos resultados en India, en sujetos obesos y no obesos y diabéticos y no diabéticos aquellos con el genotipo GG tenían valores más bajos de adiponectina (92), al igual que lo observado en el estudio GOLDN Study en USA (96). Finalmente, nuestros resultados de ausencia de diferencia en SNP rs17300539 coincide con uno publicado en Brasil (90), pero en el sur de India aquellos con el genotipo GG tenían valores de adiponectina significativamente

inferiores (92) al igual que los participantes en el estudio GOLDN, en que participaron sujetos de raza blanca en USA (96) y en blancos no hispanos y negros, también en USA (87).

La heterogeneidad de resultados de estudios de determinantes genéticos de los niveles plasmáticos de adiponectina puede atribuirse a diferencias étnicas en las poblaciones estudiadas, la inclusión de grupos especiales, exposiciones ambientales y tamaño de muestra limitado.

La mayor fortaleza de nuestro estudio es la representatividad de los sujetos, obtenidos en forma aleatoria de una muestra representativa de la población y la caracterización detallada de las variables de estudio. Las mayores debilidades son el reducido tamaño de la muestra que limita las conclusiones en el caso de variables con asociaciones débiles o de baja frecuencia y el diseño transversal que limita las conclusiones sobre causalidad.

DISCUSION GENERAL DE OBESIDAD

1.-La obesidad como problema de salud

De acuerdo a un reporte de la OMS (142) la mayor parte de las enfermedades crónicas no trasmisibles que son un problema significativo de salud pública son consecuencia de solo 3 factores: dieta no saludable, inactividad física y consumo de tabaco. Se estima que la eliminación de estos 3 factores puede prevenir el 80% de las muertes prematuras por cardiopatías, el 80% de las muertes prematuras por accidente vascular cerebral, 80% de la diabetes de tipo II y el 40% de los cánceres. Las enfermedades crónicas no trasmisibles causan entre 60 a 70% de las defunciones en América, entre ellas predominan las enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes mellitus y enfermedades respiratorias crónicas. Todas estas condiciones están estrechamente relacionadas con la obesidad, además del efecto de ésta sobre hipertensión arterial, artrosis problemas psicológicos y deterioro de la calidad de vida (143). La OMS estima que para 2014 había en el mundo más de 1900 millones de adultos con sobrepeso (39% de la población), de los cuales más de 600 millones eran obesos. En general, en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos (144). En Chile, en la ENS 2010, la frecuencia de sobrepeso es similar al promedio mundial (37%) pero la obesidad es 2 veces más frecuente (22%) (12). La prevalencia mundial de la obesidad más que se ha duplicado entre 1980 y 2014. En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso. La obesidad que era un problema de los países de ingresos altos, están aumentando en los países de ingresos bajos y medios,

especialmente en zonas urbanas. Además, en los países en desarrollo el incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados (145). Esto crea una doble carga para estos países que tienen aún que lidiar con las enfermedades de la pobreza y se le suman las consecuencias de la obesidad.

El aumento dramático de la prevalencia de obesidad a nivel mundial observado en los últimos 40 años tiene como causa fundamental el aumento de la ingesta calórica y la disminución de actividad física. Estudios de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura señalan que la ingesta calórica de los chilenos aumentó un 20% en los últimos 50 años (entre 1961 y 2011), subiendo de 2.497 calorías por día a 2.989, con un marcado aumento del consumo de carne de 35,6 kilos de carne a 80 kilos de carne al año, con disminución del consumo de pescado y legumbres (145). Esto se suma a un sedentarismo que en la ENS 2010 llegó a un 88.6% de la población (84% en hombres y 92,9% en mujeres) (12).

Aunque es evidente que el aumento de la prevalencia de obesidad en un corto tiempo no puede deberse a factores genéticos hay suficiente evidencia, derivada de estudios en animales (fundamentalmente en ratas) y en humanos (en gemelos criados por diferentes familias) de la influencia de factores genéticos. Los casos de obesidad por alteraciones monogénicas son infrecuentes y severos, presentándose a temprana edad. Es muy probable que en la mayoría de los casos sean de causa poligénica y determinados por factores ambientales.

El cambio de concepto del tejido adiposo como un mero reservorio de calorías y aislamiento térmico al de un tejido metabólicamente activo, con secreción de un gran número de sustancias biológicamente activas, ha permitido avanzar en la comprensión de los mecanismos por los que la obesidad se asocia a dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad vascular. La secreción de mediadores inflamatorios por el tejido adiposo, que provocan disfunción endotelial y favorecen procesos de aterosclerosis parecen ser los mecanismos fundamentales. El efecto protector de la adiponectina, cuyos niveles plasmáticos están inversamente relacionados con el grado de obesidad es central en la comprensión de la relación obesidad-factores de riesgo cardiovascular-enfermedad cardiovascular. Nuestros resultados, en los cuales los niveles plasmáticos de adiponectina eran influidos por el grado de obesidad central y la actividad física, y en una menor magnitud por uno solo de los polimorfismos estudiados, con un genotipo de baja frecuencia, recalcan la importancia de los factores ambientales sobre los genéticos en la relación obesidad riesgo cardiovascular.

Existe una activa discusión en los medios académicos sobre cual debiera ser el mejor método para determinar obesidad y cual debiera ser su punto de corte para intervenir. Esto se explica porque la obesidad tiene un cambio de riesgo continuo, con una mayor mortalidad en los individuos en los extremos de peso alto y bajos en la gráfica. Un fenómeno similar se ha observado para la definición del punto de corte para presión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus, pero en estos casos la existencia de terapias efectivas ha permitido definir los límites de normalidad en función de la

demostración de la reducción de riesgo a partir de determinadas cifras. La ausencia de terapias efectivas en obesidad hace que la definición de los puntos de corte se deba hacer en función del riesgo asociado. Aunque existen formas de determinar en forma muy precisa el porcentaje de grasa corporal, como la resonancia nuclear o la densitometría, al tratarse de una condición que afecta, al menos en Chile a 2/3 de la población, o sea debería ser usada en toda la población y su medición debería repetirse cada cierto número de años a lo largo de toda la vida, hace que las únicas alternativas posibles por costos y seguridad son las mediciones antropométricas. En ese sentido nuestros resultados muestran que la determinación del perímetro de cintura > 94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres permite identificar al 70.9 % y 91% respectivamente de los sujetos con riesgo cardiovascular al menos moderado. Una relación cintura estatura > 0.55 en hombres y > 0.6 en mujeres permite identificar al 75% y 65% respectivamente de los sujetos con riesgo cardiovascular al menos moderado.

En el plano individual, las personas pueden: limitar la ingesta energética procedente de la cantidad de grasa total y de azúcares; aumentar el consumo de frutas y verduras, así como de legumbres, cereales integrales y frutos secos; realizar una actividad física periódica (60 minutos diarios para los jóvenes y 150 minutos semanales para los adultos).

La responsabilidad individual solamente puede tener pleno efecto cuando las personas tienen acceso a un modo de vida saludable. Por consiguiente, en el plano social es importante: dar apoyo a las personas en el cumplimiento de las

recomendaciones mencionadas más arriba, mediante un compromiso político sostenido y la colaboración de las múltiples partes interesadas públicas y privadas, y lograr que la actividad física periódica y los hábitos alimentarios más saludables sean económicamente asequibles y fácilmente accesibles para todos, en particular por las personas más pobres. La industria alimentaria puede desempeñar una función importante en la promoción de una alimentación saludable (136).

Existe la percepción que el tratamiento de la obesidad es de muy escaso beneficio, lo que ha generado una falta de motivación para enfrentar esta condición. Sin embargo la OMS ha patrocinado una revisión del tema, identificando diversos escenarios en que intervenciones basadas en dietas y ejercicio se han demostrado efectivas (142). Hay que reconocer sin embargo que la información existente es limitada, muchos de los estudios son de corta duración, los eventos registrados son intermedios (mediciones de peso o medidas antropométricas o determinación de nivel de factores de riesgo y no eventos duros), sin evaluación de posible efectos a largo plazo ni estudios de costo efectividad y muy pocos están hechos en países en desarrollo. Las intervenciones exitosas son las que incluyen varios componentes, adaptados a la realidad local, cuando usan las estructuras sociales existentes en la comunidad, que incluyen a los participantes en la planificación e implementación, que se realicen en el lugar de trabajo o en comunidades religiosas e involucren a líderes de la comunidad. El documento de la OMS considera los siguientes ámbitos de intervención en obesidad:

Políticas públicas y medio ambiente: intervenciones ambientales que se enfocan en el ambiente construido, políticas para reducir barreras a la actividad física, aumento de espacios para áreas recreacionales, políticas de transporte, precios de alimentos

Medios de comunicación: usando mensajes simples y claros, consistentes, coherentes entregados por diferentes canales de comunicación y en formato adecuado a la cultura local y a la edad y género. Ejemplos de esto son campañas para incentivar la actividad física (Proyecto Agita en Brasil, que promueve hacer 30 minutos de ejercicio 5 días a la semana) o consumir más frutas y vegetales.

Escuelas: intervenciones de alta intensidad, que se enfocan en dieta o en actividad física, con múltiples componentes, incluyendo contenidos educativos curriculares, programas de actividad física, opciones de comida sana en los casinos del colegio, e incluir la participación de familiares o padres.

Lugares de trabajo: se ha demostrado la efectividad de programas con múltiples componentes que incluyen la promoción de hábitos de comida saludable, actividad física, disponibilidad de comidas y bebidas saludables, espacio para hacer ejercicios, la promoción del uso de escaleras en vez de ascensores. Es importante incorporar la familia al programa para el éxito de las intervenciones.

Comunidad: hay intervenciones realizadas en comunidades, vecindarios, familias, padres, parejas y poblaciones de minusválidos. Las intervenciones efectivas se han orientado a programas de educación sobre dieta, campañas con colaboración intersectorial y programas de actividades físicas.

Atención primaria: se han reportado programas orientados a personas físicamente inactivas, a quienes consumen menos de 5 unidades de frutas o verduras al día o tienen consumo elevado de grasas, o sujetos con historia familiar de obesidad, cardiopatía, obesidad, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus. Estos programas en general incluyen sesiones de evaluación de riesgos, seguida de una breve negociación de las metas a alcanzar (las que deben ser alcanzables) y seguimiento. Se han hecho programas de tamizaje de colesterol seguidos de educación y programas para bajar de peso.

Personas mayores: las intervenciones están fundamentalmente orientadas a actividad física. Van desde clases de promoción de salud, distribución de información sobre conductas saludables, a programas de ejercicios en la comunidad, o aumentar la disponibilidad de fruta y vegetales frescos.

Congregaciones religiosas se han reportado intervenciones exitosas, culturalmente apropiadas y con varios componentes que incluyen bajar de peso, hábitos dietéticos saludables, aumento de actividad física.

El mensaje de esta comunicación es que hay intervenciones efectivas para reducir la obesidad y sedentarismo. Las intervenciones que han tenido más éxito son aquellas que incluyen varios componentes y están bien adaptadas a las condiciones locales. Un complemento útil es usar los establecimientos de la comunidad disponibles (colegios) así como la participación de los sujetos participantes en la planificación e implementación de las intervenciones.

10.-CONCLUSIONES

10.-CONCLUSIONES

En resumen, este trabajo de tesis incluyó tres trabajos de investigación que abordaron aspectos diferentes del impacto de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares, teniendo objetivos y diseños de investigación específicos, que en su conjunto han generado conocimiento relacionado con la importancia de la obesidad como factor de riesgo.

A continuación se señalan las conclusiones derivadas de los objetivos específicos de cada uno de los estudios y también cómo los resultados contribuyen a la práctica clínica y a la investigación.

1- índice cintura estatura y el perímetro de cintura tiene una mayor asociación con los factores de riesgo cardiovascular y del riesgo estimado de eventos cardiovasculares, comparado con el IMC y permite clasificar a los sujetos mejor en su categoría de riesgo. La obesidad y la obesidad central triplican la probabilidad de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia y el riesgo cardiovascular estimado

2.-Entre 1989 y 2011 hubo un incremento de obesidad en varones de Temuco de 24% a 31.1 %, con un aumento de prevalencia de hipertensión y dislipidemia, que explican que el riesgo cardiovascular estimado no haya disminuido pese a un mejor diagnóstico y control de hipertensión y uso de medicamentos hipolipemiantes

3.-Los niveles plasmáticos de adiponectina están inversamente relacionados con los índices antropométricos de obesidad, el nivel de actividad física, niveles de insulina y grado de resistencia a la insulina. El genotipo GG del gen de adiponectina rs1501299,

una variante de baja frecuencia se asoció a niveles bajos de adiponectina, los otros polimorfismos no mostraron esa asociación. Entonces, los niveles de adiponectina se relacionan más con estilo de vida que factores genéticos

Implicancias para la práctica:

La obesidad, medida como IMC elevado u obesidad central tiene una elevada prevalencia y una fuerte asociación con los factores de riesgo y el riesgo cardiovascular estimado. El importante aumento de prevalencia de obesidad ha limitado la posibilidad que las políticas de prevención aplicadas por el Ministerio de Salud reduzcan la mortalidad cardiovascular en forma proporcional al esfuerzo hecho en prevención.

El control de la obesidad debe ser una prioridad para los programas de prevención cardiovascular y las políticas de salud en general,

Implicancias para la investigación:

Es necesario contar con estudios de cohorte en América Latina que permitan estimar el grado en que los factores de riesgo determinan eventos y poder generar tablas o ecuaciones de riesgo adecuadas a nuestra población. En esos estudios es importante incorporar diversos métodos para determinar obesidad, de modo de establecer los métodos y niveles de corte más apropiados. También es importante realizar estudios locales para identificar las mediciones antropométricas de obesidad que permitan identificar los niveles de corte óptimos para estratificar el riesgo de las personas.

11.-BIBLIOGRAFÍA

11.-BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Lanas F, Serón P, Lanas A. Cardiovascular Disease in Latin America: The Growing Epidemic. Prog Cv Dis 2014; 57 (3): 262-268
- 2.- Murray CJL., Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health; 1996.
- 3.- Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America: the case of Chile. Nutr Rev 2001;59:170-6.
- 4.- Bases de defunciones, disponible en <http://www.deis.cl>.
- 5.- Departamento de Epidemiología. Estudio carga de enfermedad y carga atribuible 2007. 2008; disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/minuta21-07-2008.pdf>
- 6.- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998; 97:1837–1847
- 7.-Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364: 937-52
- 8.- Apovian CM. The Obesity Epidemic--Understanding the Disease and the Treatment.N Engl J Med. 2016 Jan 14;374(2):177-9
- 9.-Body mass index and cardiovascular disease risk factors in seven Asian and five Latin American centers data from the International Clinical Epidemiology Network (INCLEN) Obes Res 1996;4:221-8

- 10.- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115:1067-74
- 11.- Berrios X, Jadue L, Zenteno J, Ross MI, Rodriguez H. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas. Estudio en población general de la Región Metropolitana, 1986-1987 *Rev Med Chil* 1990 ;118:597-604.
- 12.- Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud. 2010-11. www.minsal.cl
- 13.- Lanas F, Davis MR, Standen D, Illesca M, Doghetti J, Stockins B. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en Temuco. *Rev Med Chil* 1991; 119:247-51.
- 14.-Lanas F, Potthoff S, Mercadal E, Santibáñez C, Lanás A, Standen D. Riesgo individual y poblacional en infarto agudo del miocardio: Estudio INTERHEART Chile. *Rev Med Chil*. 2008;136:555-60
- 15.- Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, Taylor HA. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic riskfactors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010Dec;95(12):5419-26
- 16.- Medina E, Kaempffer AM, Cornejo E, Hernandez E. Tabaquismo en Santiago, 1993-94]. *Rev Med Chil* 1995;123:652-8.
- 17.-Grupo de Estudios Multicéntrico del Infarto (GEMI). Farmacoepidemiología del Infarto Agudo del Miocardio en 33 Hospitales Chilenos. *Revista Chilena de Cardiología* 1995;14:11-9.
- 18.-Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J ObesRelat Metab Disord*. 2004 Aug;28(8):1091-6. PubMed PMID: 15197410.

- 19.-Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for bodyweight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008Apr;87(4):801-9. Review. PubMed PMID: 18400700.
- 20.- Fasce E, Campos I, Ibáñez P, Flores M, Zárata H, Román O, Fasce F. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban communities in Chile. *J Hypertens.* 2007; 25:1807-11
- 21.- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13
- 22.-Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
- 23.-Shihab HM, Body Mass Index and Risk of Incident Hypertension Over the Life Course The Johns Hopkins Precursors Study *Circulation.* 2012;126:2983-2989
- 24.-Las 10 causas principales de defunción en el mundo. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
- 25.-Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al . Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015 Jul 7;314(1):52-60.

- 26.- Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1052-62
- 27.- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;;241:2035-8.
- 28- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk The Framingham Experience Arch Intern Med. 2002;162:1867-1872)
- 29.- Qi Q, Li Y, Chomistek AK, Kang JH, Curhan GC, Pasquale LR, Willett WC, Rimm EB, Hu FB, Qi L. Television watching, leisure time physical activity, and the genetic predisposition in relation to body mass index in women and men. Circulation. 2012 Oct 9;126 (15):1821-7
- 30.- Xu L, Kitade H, Ni Y, Ota J. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules* 2015, 5, 1563-1579
31. Akhabue E, Thiboutot J, Cheng JW, Vittorio TJ, Christodoulidis G, Grady KM, Lerakis S, Kosmas CE. New and emerging risk factors for coronary heart disease. Am J Med Sci. 2014 Feb;347(2):151-8
32. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. Circulation. 2006;113:2128-34
33. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Budoff MJ. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 30;62(5):397-408.
34. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. Am J Cardiol. 2010 Jul 1;106(1):56-61

35.- Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 6;151(7):483-95

36.-Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292–9

37.-Bazzano LA, Reynolds K,Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 296: 2720–2726

38.- Gebreab SY, Diez Roux AV, Brenner AB, Hickson DA, Sims M, Subramanyam M, et al. The impact of lifecourse socioeconomic position on cardiovascular disease events in African Americans: the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2015 May 27;4(6):e001553. doi: 10.1161/JAHA.114.001553

39.- Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *New Engl J Med.* 1994;330:1041–1046

40.-Björkegren JL, Kovacic JC, Dudley JT, Schadt EE. Genome-wide significant loci: how important are they? Systems genetics to understand heritability of coronary artery disease and other common complex disorders. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar 3;65(8):830-45

41.-Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; ;384(9945):766-81.

42.-World Health Organization. Prevention and control of noncommunicable diseases: options and a timeline for strengthening and facilitating multisectoral action for the

prevention and control of noncommunicable diseases through partnership: report by the Secretariat. Sixty-fifth World Health Assembly. 15 May 2012, A65/7

43.-Ellis KJ. Human body composition: In vivo methods. *Physiological Reviews* 2000; 80: 650-80

44.- Popkin BM, Nielsen SJ, Siega-Riz AM. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996 : similar shifts en a cross age groups. *Obes Res* 2002; 10: 370–8

45.- Striegel-Moore RH, Thompson D, Affenito SG,etal. Correlates of beverage intake in adolescent girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2006;148:183–7

46.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Physical activity levels of high school students --- United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Jun17;60(23):773-7

47.- ChurchTS,ThomasDM,Tudor-LockeC,etal. Trends over5 decades in U.S.occupation. Related physical activity and their associations with obesity. *PLoSOne*2011;6:e19657

48.- Archer ER, Shook RP, Thomas DM,etal. Yeart rends in women’s use of time and household management energy expenditure. *PLoSOne* 2013; 8:e56620.

49.-Bouchard C, Desprès JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993;14:72-93

50.-Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S et al. Leptin levels in human and rodent:measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weightreduced subjects. *Nature Medicine* 1995 1 1155–1161

51.-Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E & Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting.*Nature* 1996 382 250–252

- 52.- Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, Yeo GS & O’Rahilly S. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 2557–2562. (doi:10.1210/jc.2004-0428)
- 53.- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997 387 903–908.
- 54.-Farooqi IS, Yeo GSH, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T & O’Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *Journal of Clinical Investigation* 2000 106 271–279.
- 55.-Adam E. Locke Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 February 12; 518(7538): 197–206
- 56.-Hajjar DP, Gotto AM Jr. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol*. 2013 May;182(5):1474-81
- 57.- Kishida K, Nagaretani H, Kondo H, Kobayashi H, Tanaka S, Maeda N, et al. Disturbed secretion of mutant adiponectin associated with the metabolic syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; **306**: 286 – 292.
- 58.- Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; **278**: 9073 – 9085.
- 59.- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **257**: 79 – 83.

- 60.- Blümer RM, van Roomen CP, Meijer AJ, Houben-Weerts. JH, Sauerwein HP, Dubbelhuis PF, Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes. *Metab Clin Exp* 2008; 57: 1655-1662
- 61.- Qiao L, Maclean PS, Schaack J, et al. C/EBPalpha regulates human adiponectin gene transcription through an intronic enhancer. *Diabetes* 2005; 54: 1744-1754
- 62.- Olofsson LE, Orho-Melander M, William-Olsson L, et al, CCAAT/enhancer binding protein alpha (C/EBPalpha) in adipose tissue regulates genes in lipid and glucose metabolism and a genetic variation in C/EBPalpha is associated with serum levels of triglycerides. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4880-4886.
- 63.- Raghow R, Yellaturu C, Deng X, Park EA, Elam MB. SREBPs: the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 65-73
- 64.- Kousteni S, FoxO1: a molecule for all seasons. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 912-917
- 65.- Qi L, Saberi M, Zmuda E, et al, 2009 Adipocyte CREB promotes insulin resistance in obesity. *Cell Metab* 2008; 3:277-286
- 66.- Kim HB, Kong M, Kim TM, et al, NFATc4 and ATF3 negatively regulate adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 2006; 55: 1342-1352
- 67.- Zappalà G, Rechler MM. IGFBP-3, hypoxia and TNF-alpha inhibit adiponectin transcription. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382: 785-789
- 68.- Liu M, Zhou L, Xu A, et al. A disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 18302-18307
- 69.- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792

- 70.- Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004;27(2):547-52
- 71.- Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2) and AMPK/SIRT1. *Nature*. 2010;464 (7293):1313-9
- 72.-Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; **106**: 2767 – 2770
- 73.- Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin- 8. *Circ Res* 2005; **97**: 1245 – 1252
- 74.- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; **103**: 1057 – 1063
- 75.- Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, Wu X, Mahadev K, Hough K, Chan L, Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1718-26
- 76.- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893–8

77.- Qi GM, Jia LX, Li YL, Li HH, Du J. Adiponectin suppresses angiotensinII-induced inflammation and cardiac fibrosis through activation of macrophageautophagy. *Endocrinology*. 2014 Jun;155(6):2254-65.

78.-Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Adiponectin depolarizes parvocellularparaventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function. *Endocrinology*. 2009 Feb;150(2):832-40.

79.-Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R. Participation of the hypothalamus- hypophysis axis in the sympathetic activation on human obesity. *Hypertension* 2001; 38: 1316 – 1320

80.- Wardener HE. The hypothalamus and hypertension. *Physiol Rev* 2001; 81: 1599– 1658

81.-Guilherme Ardenghi Balsan. José Luiz da Costa Vieira. Aline Marcadenti de Oliveira. Vera Lúcia Portal. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance *AssocMed Bras* 2015; 61(1):72-80

82.- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H. Adiponectin, an adipocytederived plasma protein, inhibits endothelial NF- kB signaling through a cAMP – dependentpathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301

83.- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057–1063

84.- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S,Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**:85 – 89

- 85.- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H. Adiponectin, an adipocyte derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP – dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301
- 86.-Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)*. 2012Jan-Mar;11(1):8-20
- 87.- Woo JG, Dolan LM, Deka R, Kaushal RD, Shen Y, Pal P, Daniels SR, Martin LJ. Interactions between noncontiguous haplotypes in the adiponectin gene ACDC are associated with plasma adiponectin. *Diabetes*. 2006 Feb;55(2):523-9
- 88.- Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007; 56:1198–209.
- 89.-Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Hussain T, Yakout S, Vinodson B, Sabico S. Adiponectin gene polymorphisms (T45G and G276T), adiponectin levels and risk for metabolic diseases in an Arab population. *Gene*. 2012 Feb 1;493(1):142-7
- 90.-Oliveira C, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani L, Gerchman F, Giuffrida F et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects *Journal of Diabetes and Its Complications* 26 [2012] 94–98
- 91.-Mousavinasab F, Tähtinen T, Jokelainen J, Koskela P, Vanhala M, Oikarinen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M. Common polymorphisms [single-nucleotide polymorphisms SNP+45 and SNP+276] of the adiponectin gene regulate serum adiponectin concentrations and blood pressure in young Finnish men. *Mol Genet Metab*. 2006 Feb;87[2]:147-51
- 92.-Ramya K, Ayyappa KA, Ghosh S, Mohan V, Radha V. Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene*. 2013 Dec 15;532(2):253-62

93.-Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet.* 2011 Jan 10;12:5. doi: 10.1186/1471-2350-12-5

94.-Rizk NM, El-Menyar A, Marei I, Sameer M, Musad T, Younis D, et al. Association of adiponectin gene polymorphism[+T45G] with acute coronary syndrome and circulating adiponectin levels. *Angiology* 2012.

95.- Suriyaprom K, Phonrat B, Tungtrongchitr R. Association of adiponectin gene-11377C>G polymorphism with adiponectin levels and the metabolic syndrome inThais. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(1):167-73

96.-Warodomwichit, D., Shen, J., Arnett, D.K., Tsai, M.Y., Kabagambe, E.K., Peacock, J.M.,Hixson, J.E., Straka, R.J., Province, M.A., An, P., Lai, C.Q., Parnell, L.D., Borecki, I.B.,Ordovas, J.M., 2009. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study. *Obesity [Silver Spring]* 17, 510–517.

97.-Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, Florez JC, Dupuis J, Fox CS, O'Donnell CJ, Cupples LA, Meigs JB. Common variants in the adiponectin gene [ADIPOQ] associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2008 Dec;57[12]: 3353-9

98.-Patel S, Flyvbjerg A, Kozàková M, Frystyk J, Ibrahim IM, Petrie JR, Avery PJ, Ferrannini E, Walker M; RISC Investigators. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasmaadiponectin levels in healthy subjects. *Eur Heart J.* 2008 Feb;29(3):386-93

99.- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39

100.- Pencina MJ, D'Agostino RBS, D'Agostino RBJ, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new biomarker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72

101.- Leening MJ, Vedder MM, Wittteman JC, Pencina MJ, Steyerberg EW. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med*. 2014; 160:122-31

102.- Global physical activity questionnaire (GPAQ) Surveillance and Population-Based Prevention, Department of Chronic Diseases and Health Promotion, World Health Organization

103.- Garmendia M Lera L Sánchez H, Uauy R Albala C. Valores normativos de Resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1409-1416

104.- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-86

105.- Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):605-15.

106.- Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):16-22

107.-Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33(13):1635-701

108.- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Loria CM, Ard JD, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.

109.- Feng RN, Zhao C, Wang C, Niu YC, Li K, Guo FC, et al. BMI is strongly associated with hypertension, and waist circumference is strongly associated with type 2 diabetes and dyslipidemia, in northern Chinese adults. *J Epidemiol*. 2012; 22(4):317-23

110.- Ko KP, Oh DK, Min H, Kim CS, Park JK, Kim Y, et al. Prospective study of optimal obesity index cutoffs for predicting development of multiple metabolic risk factors: the Korean genome and epidemiology study. *J Epidemiol*. 2012 22(5):433-9

111.-Ramos D, Gondim F, Lessa. Waist/height ratio compared with other anthropometric indicators of obesity as a predictor of high coronary risk. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 2010; 56(6): 705-11

112.- Herrera VM, Casas JP, Miranda JJ, Perel P, Pichardo R, González A, et al; Latin-American Consortium of Studies in Obesity. Interethnic differences in the accuracy of anthropometric indicators of obesity in screening for high risk of coronary heart disease. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(5):568-76.

113.- Berber A, Gomez-Santos R, Fanghanel G, Sanchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1794–1799.

- 114.- World Health Organization. Measuring obesity: classification and distribution of anthropometric data. Copenhagen: WHO,1989. (Nutr UD, EUR/ICP/NUT 125.)
- 115.- Medina-Lezama J, Pastorius CA, Zea-Diaz H, Bernabe-Ortiz A, Corrales-Medina F, Morey-Vargas OL,et al. Optimal definitions for abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: the PREVENCIÓN study. *Diabetes Care*. 2010;33:1385-8
- 116.- Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes:0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23:247-69
- 117.-Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHOconsultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-xii, 1-253
- 118.- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification,evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obes Res*. 1998;6:464]. *Obes Res*. 1998;6(suppl 2):51S–209S
- 119.-Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S; PURE Investigators-Writing Group.The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*. 2009 ;158(1):1-7.
- 120.-Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, Lanús Zanetti FT, et al. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ Open*. 2011 26;1(1):e000126
- 121.-Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
- 122.-Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British

men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):598-604.

123.- Hotchkiss JW, Davies C, Gray L, Bromley C, Capewell S, Leyland AH. Trends in adult cardiovascular disease risk factors and their socio-economic patterning in the Scottish population 1995-2008: cross-sectional surveys. *BMJ Open*. 2011 Jan 1;1(1):e000176. Epub 2011 Aug 9. PubMed PMID: 22021783;

124.- Hu G, Lindström J, Jousilahti P, Peltonen M, Sjöberg L, Kaaja R, et al. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):832-6. Epub 2007 Dec 11

125-Berrios X. Risk factors in adult chronic diseases. An example of epidemiologic research. *Boletín Esc. Medicina P. Universidad Católica de Chile* 1994; 23: 73–89.

126- Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2952-67.

127. - Encuesta Nacional de salud 2003 www.minsal.cl

128.-Egan BM, Zhao Y, Axon RN_US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010 May 26;303(20):2043-50

129.-Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):399-410.

130.- Evolución de la Mortalidad en Chile según causas de muerte y edad 1990-2007. Disponible en

http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario_de_publicaciones/pdf/010211/evo90_07_010211.pdf en región y 42,3

131.-Nazzari N C, Campos T P, Corbalán H R, Lanas Z F, Bartolucci J J, Sanhueza C P, et al; Grupo GEMI; Departamento de Estudios Multicéntricos, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospital]. Rev Med Chil. 200;136(10):1231-9.

132.- D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA. 2001; 286:180–187.

133.-Namvaran F, Azarpira N, Geramizadeh B, Rahimi-Moghaddam P. Distribution and genotype frequency of adiponectin (+45 T/G) and adiponectin receptor 2 (+795 G/A) single nucleotide polymorphisms in Iranian population. Gene 2011; 486: 97–103

134.-Rasmussen-Torvik, L.J., Pankow, J.S., Jacobs, Jr, Steinberger, J., Moran, A., Sinaiko, A.R. Influence of waist on adiponectin and insulin sensitivity in adolescence. Obesity 2009; 17: 156–161.

135.-Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K.G., Broedl, U.C., 2008. Adipokines and insulin resistance. Mol. Med. 14, 741–751

136.-Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2004 Sep;53(9):2473-8.).

137.-Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones. Int J Obes(Lond). 2007 Mar;31(3):457-65

138.- Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32.

139.- Blüher M, Bullen JW Jr, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, Niebauer J, Schön MR, Williams CJ, Mantzoros CS. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2310-6.

140.- Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity* Feb; 2008 16(2):241–56.

141.- Ouchi N, Kihara S, Arita Y *et al*. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100: 2473–2476

142.-WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Interventions on diet and physical activity: what works: summary report

143.-Organización Panamericana de la Salud. Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas. OPS. Washington, D.C.: 2007

144.-<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>-

145.-FAO: Hojas de balances de alimentos. <http://www.fao.org/economic/ess/hojas-de-balance-de-alimentos/fbscd/es/>

12.-ANEXOS

12 ANEXOS

ANEXO 1

Actividades académicas durante la tesis

11.1.-Proyectos de Investigación aprobados durante el periodo de doctorado

2012 NIH, BAA No. NHLBI-HV-09-12, Global Health Project South American Centers of Excellence in Cardiovascular Health

2013 Proyecto DIUFRO Investigador Responsable, DIUFRO DI13-0012. Factores de riesgo de re-estenosis coronaria post Angioplastía con STENT

2014 FONDECYT: Clinical, angiographic, genetic and epigenetic determinants of coronary artery restenosis after angioplasty, # 1141292 Investigador Principal

11.2.-Participación en estudios multicéntricos como miembro del “Steering Committee”

-2008-13 Estudio INTERSTROKE

-2010-2012 Estudio TIDE-Thiazolidinedione Intervention with vitamin D Evaluation

-2010-2012 Estudio APOLLO A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People

-2010-2011 Estudio PALLAS Permanent Atrial fibrillation outcome Study using Dronedronone on top of standard therapy

-2011-2014 Estudio SIRS Steroids in cardiac surgery trial

-2011-2016 Estudio ELIXA Evaluation of Lixisenatide in Acute coronary syndrome

-2011-2016 Estudio EXSCEL Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial

-2013-2018 Estudio COMPASS. Rivaroxaban vs aspirina en C Coronaria

-2013-2016 Estudio INTER.CHF Causas y manejo de insuficiencia cardíaca

-2014-2016 Estudio DUAL PCI- Dabigatran en angioplastía coronaria

-2016-2021 Estudio VICTORIA- Vericiguat en Insuficiencia Cardíaca

11.3.-Distinciones durante el periodo de doctorado

- Premio al mérito en Investigación: Mejor investigador en Cardiología 2015 en América Latina. Sociedad Inter Americana de Cardiología
- Distinción Medalla Trayectoria Académica Universidad de la Frontera 2015
- Miembro de Academia de Medicina, Instituto de Chile desde 2012

11.4.-Publicaciones indexadas durante el periodo de doctorado

Aceptadas para publicación:

Lamy A, Devereaux JP, Dorairaj P, Taggart D, Hu S, Straka Z, Piegas L, Avezum A, Akar A, **Lanas F**, Jain A, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J, Novick R, Tao L, Olegoegascochea P, Airan P, Sulling T, Whitlock R, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S on behalf of the CORONARY Investigators. Five year Clinical Outcomes with Off-Pump and On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. Accepted N Engl J Med

Lanas F, Bazzano L, Rubinstein A, Calandrelli, Chung-Shiuan Ch², Elorriaga N³, Gutierrez L, Manfredi J, Seron P, Mores N, Poggio R, Ponzo J, Olivera H, He J, Irazola V. Prevalence, Distributions and Determinants of Obesity and Central Obesity in the Southern Cone of America. PLOS ONE

Lanas F, Castro C, Vallejos C, Bustos L, de La Puente C, Velasquez M, Zaror C. Cost effectiveness of apixaban vs acenocoumarol in patients with Nonvalvular atrial fibrillation in Chile- Journal of Clinical Epidemiology JCE15227, 2016

Lanas F, Vallejos C, de la Puente C, Bustos L, Velasquez M; Zaror C, MSc Ticagrelor is cost effective versus Clopidogrel in Secondary Prevention of acute coronary syndrome in Chile. Journal of Clinical Epidemiology JCE14775, 2016

Lanas F, Serón P, Muñoz S, Margozzini P, Puig T. Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased coronary heart disease risk in the Chilean National Health Survey 2009-2010. Journal of Clinical Epidemiology JCE-14-769, 2016

Jeroen Jaspers Focks¹, Marc A. Brouwer¹, Daniel M. Wojdyla², Laine Thomas², Renato D. Lopes³, Jeffrey B. Washam⁴, **Fernando Lanas**⁵, Denis Xavier⁶, Steen Husted⁷, Lars Wallentin⁸, John H. Alexander³, Christopher B. Granger³, Freek W.A. "Polypharmacy and the effects of apixaban in patients with atrial fibrillation: a post-hoc analysis of the ARISTOTLE trial" BMJ 2016

Publicadas

89.-Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, **Lanas F**, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusoff K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S; PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016 May 20. pii: S0140-6736(16)30467-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27216139.

88.-De Caterina R, Andersson U, Alexander JH, Al-Khatib SM, Bahit MC, Goto S, Hanna M, Held C, Hohnloser S, Hylek EM, **Lanas F**, Lopes RD, López-Sendón J, Renda G, Horowitz J, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE Investigators. History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J*. 2016 May;175:175-83. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.005. Epub 2016 Jan 19. PubMed PMID: 27179738.

87.- Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Kutty VR, **Lanas F**, Hui C, Quanyong X, Zhenzhen Q, Jinhua T, Noorhassim I, AlHabib KF, Moss SJ, Rosengren A, Akalin AA, Rahman O, Chifamba J, Orlandini A, Kumar R, Yeates K, Gupta R, Yusufali A, Dans A, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Poirier P, Heidari H, Zatonska K, Iqbal R, Khatib R, Yusuf S. Reference ranges of handgrip strength from 125,462 healthy adults in 21 countries: a prospective rural epidemiologic (PURE) study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Apr 12. doi: 10.1002/jcsm.12112.

86.- Poggio R, Serón P, Calandrelli M, Ponzo J, Mores N, Matta MG, Gutierrez L, Chung-Shiuan C, **Lanas F**, He J, Irazola V, Rubinstein A, Bazzano L. Prevalence, Patterns, and Correlates of Physical Activity Among the Adult Population in Latin America: Cross-Sectional Results from the CESCAS I Study. *Glob Heart*. 2016 Mar;11(1):81-88.e1. doi: 10.1016/j.gheart.2015.12.013. PubMed PMID: 27102025;

85.- Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S, Kayani G, Lucas Luciard H, Misselwitz F, Pieper K, Ten Cate H, Turpie AG, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol*. 2016 Apr 12. doi: 10.1111/bjh.14084. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27071942.

84.- Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang X, McQueen M, Lear S, Lopez-Jaramillo P, Mohan

V, Mony P, Gupta R, Kutty VR, Kumar R, Rahman O, Yusoff K, Zatonska K, Oguz A, Rosengren A, Kelishadi R, Yusufali A, Diaz R, Avezum A, **Lanas F**, Kruger A, Peer N, Chifamba J, Iqbal R, Ismail N, Xiulin B, Jiankang L, Wenqing D, Gejie Y, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S. Variations in Diabetes Prevalence in Low-, Middle-, and High-Income Countries: Results from the Prospective Urban and Rural Epidemiology Study. *Diabetes Care*. 2016 Mar 10. pii: dc152338. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26965719.

83.- Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee & Investigators; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 8;5(3). pii: e002197. doi: 10.1161/JAHA.115.002197. PubMed PMID: 26955859.

82.- Herrera CL, Castillo W, Estrada P, Mancilla B, Reyes G, Saavedra N, Guzmán N, Serón P, **Lanas F**, Salazar LA. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Feb 23. pii: S2359-39972016005002106.

81.- Lamelas PM, Mente A, Diaz R, Orlandini A, Avezum A, Oliveira G, **Lanas F**, Seron P, Lopez-Jaramillo P, Camacho-Lopez P, O'Donnell MJ, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S. Association of Urinary Sodium Excretion With Blood Pressure and Cardiovascular Clinical Events in 17,033 Latin Americans. *Am J Hypertens*. 2015 Dec 18. pii: hpv195. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26683344.

80.- Carolina Nazzari; Patricia Frenz; Faustino T. Alonso; **Fernando Lanas**. Effective universal health coverage and improved 1-year survival after acute myocardial infarction: the Chilean experience *Health Policy and Planning* 2015; doi: 10.1093/heapol/czv120

79.- Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, Palileo-Villaneuva L, Lopez-Jaramillo P, Karaye K, Yusoff K, Orlandini A, Sliwa K, Mondo C, **Lanas F**, Prabhakaran D, Badr A, Elmaghawry M, Damasceno A, Tibazarwa K, Belley-Cote E, Balasubramanian K, Yacoub MH, Huffman MD, Harkness K, Grinvalds A, McKelvie R, Yusuf S; INTER-CHF Investigators (Appendix 1). Heart Failure in Africa, Asia, the Middle East and South America: The INTER-CHF study. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 2;204:133-141. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.183. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26657608.

78.-Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225. PubMed PMID: 26630143.

77.-Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, Hanna M, Bahit MC, Lopes RD, De Caterina R, Erol C, Goto S, **Lanas F**, Lewis BS, Husted S, Gersh BJ, Wallentin L, Granger CB; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Steering Committee and Investigators. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015 Dec 1;4(12). pii: e002015. doi: 10.1161/JAHA.115.002015. PubMed PMID: 26627878.

76.- Rey-Ares L, Irazola VE, Althabe F, Sobrino E, Mazzoni A, Serón P, **Lanas F**, Calandrelli M, Rubinstein A. Lower respiratory tract illness in children younger than five years of age and adverse pregnancy outcomes related to household air pollution in Bariloche (Argentina) and Temuco (Chile). *Indoor Air.* 2015 Nov 28. doi: 10.1111/ina.12274. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26615053.

75.-Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, **Lanas F**, Yusuf S, Hart RG. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* 2015 Nov 19. pii: afv156. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26590293.

74.- Raina P, Soheli N, Oremus M, Shannon H, Mony P, Kumar R, Li W, Wang Y, Wang X, Yusoff K, Yusuf R, Iqbal R, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Kruger A, Chifamba J, Mohammadifard N, Darwish EA, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Seron P, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Assessing global risk factors for non-fatal injuries from road traffic accidents and falls in adults aged 35-70 years in 17 countries: a cross-sectional analysis of the Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE) study. *Inj Prev.* 2015 Oct 28. pii: injuryprev-2014-041476. doi: 10.1136/injuryprev-2014-041476. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26512093.

73 Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, Al-Habib K, ElSayed A, Palileo L, Jaramillo PL, Karaye K, Yusoff K, Orlandini A, Sliwa K, Mondo C, **Lanas F**, Dorairaj P, Huffman M, Badr A, Elmaghawry M, Damasceno A, Belley-Cote E, Harkness K, Grinvalds A, McKelvie R,

Yusuf S. Heart failure in low- and middle-income countries: Background, rationale, and design of the INTERnational CongestiveHeart Failure Study (INTER-CHF). *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):627-634.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.008. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26386785.

72: Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, Wei L, Mony P, Mohan V, Gupta R, Kumar R, Vijayakumar K, Lear SA, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, **Lanas F**, Yusoff K, Ismail N, Kazmi K, Rahman O, Rosengren A, Monsef N, Kelishadi R, Kruger A, Puoane T, Szuba A, Chifamba J, Temizhan A, Dagenais G, Gafni A, Yusuf S; PURE study investigators. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet*. 2015 Oct 20. pii: S0140-6736(15)00469-9. doi:10.1016/S0140-6736(15)00469-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26498706.

71: Raina P, Sohel N, Oremus M, Shannon H, Mony P, Kumar R, Li W, Wang Y, Wang X, Yusoff K, Yusuf R, Iqbal R, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Kruger A, Chifamba J, Mohammadifard N, Darwish EA, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Seron P, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Assessing global risk factors for non-fatal injuries from road traffic accidents and falls in adults aged 35-70 years in 17 countries: a cross-sectional analysis of the Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE) study. *Inj Prev*. 2015 Oct 28. pii: injuryprev-2014-041476. doi: 10.1136/injuryprev-2014-041476. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26512093.

70.-Lanas F, Serón P, Saavedra N, Ruedlinger J, Salazar L. Genetic and Non-Genetic Determinants of Circulating Levels of Adiponectin in a Cohort of Chilean Subjects. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2015. Jul 22, DOI 10.1007/s40291-015-0146-3

69.-Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R, Rahman O, Swaminathan S, Iqbal R, Gupta R, Lear SA, Oguz A, Yusoff K, Zatonska K, Chifamba J, Igumbor E, Mohan V, Anjana RM, Gu H, Li W, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):266-73. doi:10.1016/S0140-6736(14)62000-6. Epub 2015 May 13. PubMed PMID: 25982160.

68.- Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Johnston P, Køber LV, Lawson F, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Ping L, Probstfield JL, Solomon SD, Tardif JC, Wu Y, Pfeffer MA; ELIXA Investigators. Rationale,

design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular endpoint trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J.* 2015 May;169(5):631-638. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.002. Epub 2015 Feb 12. PubMed PMID: 25965710.

67.-Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, **Lanas F**, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation.* 2015 Jun 23. pii: CIRCULATIONAHA.114.014807. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26106009.

66.-Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857. Epub 2015 Mar 14. PubMed PMID: 25773268.

65.-Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, Haas S, Bassand JP, Camm AJ, Ambrosio G, Janský P, Al Mahmeed W, Oh S, van Eickels M, Raatikainen P, Steffel J, Oto A, Kayani G, Accetta G, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015 Mar;8(2 Suppl 1):S12-20. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001556. Epub 2015 Feb 24. PubMed PMID: 25714828

64.-Serón P, Pardo H, **Lanas F**. Cochrane corner: exercise for people with high cardiovascular risk. *Heart.* 2015 Feb 25. pii: heartjnl-2014-307123. doi:10.1136/heartjnl-2014-307123. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25716192.

63.- Zambrano T, Saavedra N, **Lanas F**, Caamaño J, Salazar LA. Efficacy of Ezetimibe Is Not Related to NPC1L1 Gene Polymorphisms in a Pilot Study of Chilean Hypercholesterolemic Subjects. *Mol Diagn Ther.* 2015 Feb;19(1):45-52. doi:10.1007/s40291-014-0128-x. PubMed PMID: 25589339.

62.-Lanas F, Serón P, Puig T4 Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en Temuco entre 1989 y 2011-12. *Rev Med Chile* 2014; 142: 467-474

61.-Packer M, McMurray JJ, Desai ... PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):54-61. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.114.013748. Epub 2014 Nov 17. PubMed PMID: 25403646.

60.-Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, **Lanas F**, Manfredi JA, Mores N, Olivera H, Poggio R, Ponzo J, Seron P, Chen CS, Bazzano LA, He J. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: A population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay *Int J Cardiol*. 2015 Jan 27;183C:82-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.062.

59.-Lanas F, Serón P, Lanas A. Cardiovascular Disease in Latin America: The Growing Epidemic. *Prog Cv Dis* 2014; 57 (3): 262-268

58.-Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, Al-Khatib SM, Dorian P, Ansell J, Commerford P, Flaker G, **Lanas F**, Vinereanu D, Xavier D, Hylek EM, Held C, Verheugt FW, Granger CB, Lopes RD. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban versus warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014 Oct 15. pii: blood-2014-08-595496.

57.-McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; ...PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

56.-Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, Bo J, Lou Q, Lu F, Liu T, Yu L, Zhang S, Mony P, Swaminathan S, Mohan V, Gupta R, Kumar R, Vijayakumar K, Lear S, Anand S, Wielgosz A, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, **Lanas F**, Yusuf K, Ismail N, Iqbal R, Rahman O, Rosengren A, Yusufali A, Kelishadi R, Kruger A, Puoane T, Szuba A, Chifamba J, Oguz A, McQueen M, McKee M, Dagenais G; PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014 Aug 28;371(9):818-27.

55.-Seron P, **Lanas F**, Pardo Hernandez H, Bonfill Cosp X. Exercise for people with high cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 13;8:CD009387. doi: 10.1002/14651858.CD009387.pub2. Review. PubMed PMID: 25120097.

54.-Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, Dyal L, Hancu N, Hildebrandt P, **Lanas F**, Lewis BS, Marre M, Yale JF, Yusuf S, Gerstein HC; ORIGIN Investigators. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Jul;2(7):562-72.

53.-McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PubMed PMID: 25176015.

52.-O'Donnell M, Mentz A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, **Lanas F**, Yusuf K, Iqbal R, Ilow R, Mohammadifard N, Gulec S, Yusufali AH, Kruger L, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):612-23. doi: 10.1056/NEJMoa1311889. PubMed PMID:25119607.

50.-Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, Morrison H, Li W, Wang X, Di C, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Oguz A, Zatonska K, Yusufali AH, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Ismail N, **Lanas F**, Puoane T, Diaz R, Kelishadi R, Iqbal R, Yusuf R, Chifamba J, Khatib R, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):601-11. doi: 10.1056/NEJMoa1311989. PubMed PMID: 25119606.

49.-Serón P, **Lanas F**, Ríos E, Bonfill X, Alonso-Coello P. Evaluation of the Quality of Clinical Guidelines for Cardiac Rehabilitation: A CRITICAL REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014 Jul 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID:25068394.

48.-Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, Dyal L, Hancu N, Hildebrandt P, **Lanas F**, Lewis BS, Marre M, Yale JF, Yusuf S, Gerstein HC; for the ORIGIN Investigators. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May 30. pii: S2213-8587(14)70062-2.

47.-López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo JZ, Lizcano F, **Lanas F**, Sinay I, Sierra ID, Peñaherrera E, Bendersky M, Schmid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foss MC, Márquez G, Harrap S, Ramírez AJ, Zanchetti A. [Latin American

consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Apr;58(3):205-25. Portuguese. PubMed PMID: 24863082.

46.-Lanas F, Serón P, Lanas A. Coronary Heart Disease and Risk Factors in Latin America *GLOBAL HEART*, VOL. 8, NO. 4, 2013; 8:341-348

45.-Ríos E, Serón P, **Lanas F**, Bonfill X, Quigley EM, Alonso-Coello P. Evaluation of the quality of clinical practice guidelines for the management of esophageal or gastric variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr;26(4):422-31. doi:

44.-Lear SA, Teo K, Gasevic D, Zhang X, Poirier PP, Rangarajan S, Seron P, Kelishadi R, Tamil AM, Kruger A, Iqbal R, Swidan H, Gómez-Arbeláez D, Yusuf R, Chifamba J, Kutty VR, Karsidag K, Kumar R, Li W, Szuba A, Avezum A, Diaz R, Anand SS, Rosengren A, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries. *CMAJ.* 2014 Mar 4;186(4):258-66

43.-Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, Zhu J, Jansky P, Sigamani A, Morillo CA, Liu L, Damasceno A, Grinvalds A, Nakamya J, Reilly PA, Keltai K, Van Gelder IC, Yusufali AH, Watanabe E, Wallentin L, Connolly SJ, Yusuf S; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation.* 2014 Apr 15;129(15):1568-76.

42.-Nazzari C, **Lanas F**, Garmendia ML, Bugueño C, Mercadal E, Garcés E, Yovaniz P, Sanhueza P. [Universal health coverage and accomplishment of secondary prevention goals among patients with acute myocardial infarction]. *Rev Med Chil.* 2013 Aug;141(8):977-86. doi: 10.4067/S0034-98872013000800003. Spanish. PubMed PMID:24448853.

41.-Castro P, Verdejo H, Altamirano R, Downey P, Vukasovic JL, Sepúlveda L, **Lanas F**, Bilbao P, Pacheco R, Rossel V. [Deterioration of kidney function as a risk factor for mortality among patients hospitalized for heart failure]. *Rev Med Chil.* 2013 Aug;141(8):995-1002. doi: 10.4067/S0034-98872013000800005. Spanish. PubMed PMID: 24448855.

40.-Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW; GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis*. 2014 Jan;232(1):86-93.

39.-López-Jaramillo P, Sánchez RA, Díaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo JZ, Lizcano F, **Lanas F**, Sinay I, Sierra ID, Peñaherrera E, Benderky M, Schmid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foos MC, Márquez G, Harrap S, Ramírez AJ, Zanchetti A; nombre del Grupo de Expertos de Latinoamérica. Consenso latinoamericano de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Clin Investig Arterioscler*. 2013 Dec 20. pii: S0214-9168(13)00126-5.

38.-Corsi DJ, Subramanian SV, Chow CK, McKee M, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Iqbal R, Kelishadi R, Kruger A, **Lanas F**, López-Jaramillo P, Mony P, Mohan V, Avezum A, Oguz A, Rahman MO, Rosengren A, Szuba A, Li W, Yusoff K, Yusufali A, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Baseline characteristics of the household sample and comparative analyses with national data in 17 countries. *Am Heart J*. 2013 Oct;166(4):636-646.

37.-Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, Ansell J, Hanna M, **Lanas F**, Flaker G, Commerford P, Xavier D, Vinereanu D, Yang H, Granger CB. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):549-58

36.-Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, **Lanas F**, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):959-68.

35.-Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, Hylek EM, Al-Khatib SM, Alexander JH, Alings M, Amerena J, Ansell J, Aylward P, Bartunek J, Commerford P, De Caterina R, Erol C, Harjola VP, Held C, Horowitz J, Huber K, Husted S, Keltai M, **Lanas F**, Lisheng L, McMurray JJ, Oh BH, Rosenqvist M, Ruzylo W, Steg PG, Vinereanu D, Xavier D, Granger CB; on behalf of the ARISTOTLE Investigators. Efficacy

and Safety of Apixaban Compared with Warfarin at Different Levels of Predicted INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2013 May 2. 127(22):2166-76

34.-Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Oliveira G, Miskan M, Rangarajan S, Iqbal R, Ilow R, Puone T, Bahonar A, Gulec S, Darwish EA, **Lanas F**, Vijaykumar K, Rahman O, Chifamba J, Hou Y, Li N, Yusuf S; on behalf of the PURE Investigators. Prevalence of a Healthy Lifestyle Among Individuals With Cardiovascular Disease in High-, Middle- and Low-Income Countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *JAMA*. 2013 Apr 17;309(15):1613-1621. PubMed PMID: 23592106.

33.-Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy SK, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1179-88. doi: 10.1056/NEJMoa1301228. Epub 2013 Mar 11. PubMed PMID: 23477676.

32.-Castro P, Verdejo H, Altamirano R, Downey P, Vukasovic JL, Sepúlveda L, **Lanas F**, Bilbao P, Pacheco R, Rossel V. [Deterioration of kidney function as a risk factor for mortality among patients hospitalized for heart failure]. *Rev Med Chil*. 2013 Aug;141(8):995-1002.

31.-Lip GY, Connolly S, Yusuf S, Shestakovska O, Flaker G, Hart R, **Lanas F**, Xavier D, Eikelboom J; AVERROES Investigators. Modification of Outcomes With Aspirin or Apixaban in Relation to CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores in Patients With Atrial Fibrillation: A Secondary Analysis of the AVERROES Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb 1;6(1):31-8. doi: 10.1161/CIRCEP.112.975847. Epub 2013 Feb 6. PubMed PMID: 23390125.

30.-López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra Carrillo JZ, Lizcano F, **Lanas F**, Sinay I, Sierra ID, Peñaherrera E, Bendersky M, Schmid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foss MC, Márquez G, Harrap S, Ramírez AJ, Zanchetti A; on behalf of the Latin America Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2013 Feb;31(2):223-238. PubMed PMID: 23282894.

29.-: Nazzal C, **Lanas F**, Garmendia ML, Bugueño C, Mercadal E, Garcés E, Yovaniniz P, Sanhueza P. [Universal health coverage and accomplishment of secondary prevention goals among patients with acute myocardial infarction]. Rev Med Chil. 2013 Aug;141(8):977-86

28.-Neira V V, Potthoff N M, Quiñiñir S L, López R G, Stockins F B, Castillo B C, **Lanas Z F**. [Achievement of cardiovascular prevention goals, pharmacologic prescription and major cardiovascular events among patients with coronary disease]. Rev Med Chil. 2013 Jul;141(7):870-8.

27.-Philco L P, Serón S P, Muñoz N S, Navia B P, **Lanas Z F**. [Risk factors for metabolic syndrome in a case control study in Temuco, Chile]. Rev Med Chil. 2012 Mar;140(3):334-9.

26.-Dehghan M, Martinez S, Zhang X, Seron P, **Lanas F**, Islam S, Merchant AT. Relative validity of an FFQ to estimate daily food and nutrient intakes for Chilean adults. Public Health Nutr. 2012 Sep 21:1-7.

25.-Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. Lancet Neurol. 2012 Jun;11(6):503-11.

24.-ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):309-18.

23.-Caamaño J, Saavedra N, Zambrano T, **Lanas F**, Salazar LA. Effect of five single nucleotide polymorphisms of ABCG5 and ABCG8 genes on ezetimibe lipid-lowering response. International Journal of Morphology, 2012; 30 (2): 688 – 695.

22.-ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28.

21.-Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, **Lanas F**, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrialfibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012, ;33(22):2821-30

20.-Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1489-97. Epub 2012 Mar 26. PubMed PMID: 22449296.

19.-Philco L P, Serón S P, Muñoz N S, Navia B P, **Lanas Z F**. Risk factors for metabolic syndrom. *Rev Med Chil.* 2012 Mar;140(3):334-9. Spanish

18.-Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012 Apr;11(4):315-22. Epub 2012 Mar 7. PubMed PMID: 22402056.

17.- Lawrence J, Pogue J, Synhorst D, Adalet K, Atar D, Avezum A, Budaj A, Commerford PJ, Dans AL, De Caterina R, Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S; AVERROES steering committee and investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012 Mar;11(3):225-31. Epub 2012 Feb 1. PubMed PMID: 22305462

16.-Büller HR, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskob GE; Cassiopea Investigators. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 Jan 14;379(9811):123-9. Epub 2011 Nov 28.

15.-Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Hu S, Piegas LS, Straka Z, Paolasso E, Taggart D, **Lanas F**, Akar AR, Jain A, Noiseux N, Ou Y, Chrolavicius S, Ng J, Yusuf S. Rationale and

design of The Coronary Artery Bypass Grafting Surgery Off or On Pump Revascularization Study: A large international randomized trial in cardiac surgery. *Am Heart J.* 2012 Jan;163(1):1-6.

14.-Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL...**Lanas F**, et als. Dronedronone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Nov 14 365(24):2268-7

13.-Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, Gupta R, Kelishadi R, Iqbal R, Avezum A, Kruger A, Kutty R, **Lanas F**, Lisheng L, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Rahman O, Swidan H, Yusoff K, Zatonski W, Rosengren A, Teo KK; on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet.* 2011 Aug 26. 378(9798):1231-43.

12.-Rosales A, Pacheco A, Cuevas A, Saavedra N, Zambrano T, **Lanas F**, Salazar LA. Frequency of common variants in genes involved in lipid-lowering response to statins in Chilean subjects with hypercholesterolemia. *International Journal of Morphology,* 2011; 29 (4): 1296 – 1302.

11.-Rubinstein AL, Irazola VE, Bazzano LA, Sobrino E, Calandrelli M, **Lanas F**, Lee AG, Manfredi JA, Olivera H, Ponzo J, Seron P, He J. Detection and follow-up of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and risk factors in the Southern Cone of Latin America. the pulmonary risk in South America (PRISA) study. *BMJ Pulm Med.* 2011 Jun 1;11:34. PubMed PMID: 21627849; PubMed Central PMCID:PMC3116480.

10.-Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, **Lanas Zanetti FT**, Manfredi JA, Olivera H, Seron P, Ponzo J, He J. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ Open.* 2011 May 26;1(1):e000126

9.-Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, Diaz R, Probstfield J, Freeman R, Shaw J, **Lanas F**, Avezum A, Budaj A, Jung H, Desai D, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011 May 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21551215.

8.-Jolly SS, RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised,

parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Apr 23;377(9775):1409-20. Epub 2011 Apr 4. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 23;377(9775):1408. PubMed PMID: 21470671.

7.-ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 10;364(10):928-38.

6.-Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, **Lanas-Zanetti F**, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.

5-Serón P, Muñoz S, **Lanas F**. Levels of physical activity in an urban population from Temuco, Chile. *Rev Med Chil*. 2010 Oct;138(10):1232-9.

4.- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1909-17

3.-José Caamaño, Nicolás Saavedra^a, Priscilla C. Jaramillo, Cecilia Lanas, **Fernando Lanas**, Luis A. Salazar. TP53 Codon 72 Polymorphism Is Associated with Coronary Artery Disease in Chilean Subjects. *Medical Principles and practice* 20:171-6, 2011

2.-CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):930-42. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Oct 14;363(16):1585. PubMed PMID: 208189

1.-Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43. PubMed PMID: 20817281

PUBLICACIONES

ANEXO 2: Publicación 1

11/4/2016

Gmail - JCE-14-769R2: Final Decision



Fernando Lanás <lanastomas@gmail.com>

JCE-14-769R2: Final Decision

1 mensaje

Antonio Miguel Dans <antoniodans@gmail.com>
Para: lanastomas@gmail.com

11 de abril de 2016, 0:05

Ms. Ref. No.: JCE-14-769R2

Title: Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased cardiovascular risk in a Chilean Survey
Journal of Clinical Epidemiology

Dear Dr. Lanás,

The editors are pleased to inform you that your manuscript "Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased cardiovascular risk in a Chilean Survey" has been accepted for publication in Journal of Clinical Epidemiology.

The pertinent material will be forwarded to the publisher who should send you galley proofs, for your approval and expedient return (to the publisher), within the next few months. You will also receive an acceptance/welcome letter with instructions to go onto the publishers online system and review the journal publishing agreement.

Your paper will be published on ScienceDirect as an Article in Press to promote early discoverability. When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>

Sincerely yours,

Antonio Miguel Dans
Head of Section of Adult Medicine

Title page:

Central obesity measurements better identified cardiovascular risk factors and increased coronary heart disease risk in the Chilean National Health Survey 2009-2010

Lanas Fernando a b **Corresponding author**
 Email lanastomas@gmail.com
 Phone 56 45 2213542 56 99 6411508

Serón Pamela a
pamela.seron@ufrontera.cl

Sergio Muñoz a
sergio.munoz.n@ufrontera.cl

Paula Margozzini c
pmargozzini@gmail.com

Teresa Puig d
tpuig@santpau.cat

^a Universidad de La Frontera, Facultad de Medicina, Temuco, Chile

^b PhD student, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

^c Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^d Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública (IIB-Sant Pau). Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

RESEARCH SUPPORT

None

FINANCIAL CONFLICTS OF INTEREST

Lanas Fernando none

Serón Pamela none

Sergio Muñoz none

Paula Margozzini none

Teresa Puig none

3000 words

Abbreviations and Acronyms

ATP III= Adult Treatment Panel III

AUDIT= Alcohol Use Disorders Identification Test

BMI= body mass index

CECASC= Study on the Detection and Follow-up of Cardiovascular Disease and

Risk Factors in the Southern Cone of Latin America

CHD= coronary heart disease

CI= confidence interval

GPAQ= Global physical activity questionnaire

HDL= high density lipoprotein

IDF= International Diabetes Federation

LDL= low density lipoprotein

NCEP= National Cholesterol Education Program

NRI= net reclassification improvement

NHLBI=National Heart, Lung and Blood Institute

POR= Prevalence odds ratio

PURE= Population Urban Rural Epidemiology

ROC= receiver operator characteristic

WC= waist circumference

WHR= waist: hip ratio

WHtR= waist: height ratio

WHO= World Health Organization

Abstract

Objectives: Obesity is an important determinant of cardiovascular risk. However, the optimal measure and cutoffs in Latin America are not defined. We sought to assess the relationship between body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-to-height ratio (WHtR) with risk factor prevalence and estimated coronary heart disease (CHD) risk and to assess if recommended cutoffs apply to the Chilean population.

Study Design and Setting: Data from 2,200 men and 3,216 women from the Chilean Health Survey 2009 -10 were analyzed. ROC curves were used to compare discrimination and estimate optimal cutoffs. Sensitivity, specificity and net reclassification improvement (NRI) for these cutoffs were compared with values obtained applying international recommendations.

Results: WHtR and WC have a higher ROC area for risk factors and CHD risk. BMI and WC optimal cutoffs did not improve net reclassification when compared with international recommendations. A WHtR of 0.55 in men improves NRI compared with proposed values ($p < 0.01$). A WHtR of 0.6 in women improves NRI when compared with BMI ($p > 0.01$) but not when compared with WC.

Conclusion: Central obesity measurements demonstrated the strongest associations with CV risk factors and estimated risk. Optimal cutoffs were similar to those recommended internationally with the exception of WHtR.

Key words:

Central obesity, body mass index, waist circumference,
waist to height ratio, cardiovascular risk

Running title: Central obesity measurements better identified cardiovascular risk

LMIC challenges and opportunities

Challenges:

- An obesity epidemic will impair the efforts to reduce cardiovascular burden in LMICs.
- Cutoffs for obesity and other cardiovascular risk factors may vary between countries and between regions.
- Using varied cutoffs may complicate management and prevent comparisons across different populations.

Opportunities:

- We demonstrate a strategy to estimate the benefit of using a region or country- specific cutoff for obesity. This strategy may be used to evaluate cutoffs for other risk factors.
- The use of simple and affordable anthropometric measurements can help to identify individuals at risk for cardiovascular disease and evaluate the need for preventive measures.

Introduction

Obesity has become a major public health problem worldwide. Once associated with high-income countries, obesity is now a growing health problem in developing countries [1]. Myocardial infarction is the main cause of death in Latin America (LA) and obesity was the risk factor with the higher population attributable risk for myocardial infarction in the INTERHEART-LA study [2,3]. Several methods to assess body fatness have been developed: anthropometric measurements, body density and volume measurements, dilution methods, bioelectrical impedance and conductance methods, whole body counting through radioisotopes, dual energy X ray absorptiometry, magnetic resonance imaging and computer tomography. However, only anthropometric measurements are available at a low cost and safety for screening populations [4]. Traditionally, body mass index (BMI) has been the most widely used method to define excess body weight [5]. However, measures of central obesity including waist circumference (WC), waist: hip ratio (WHR) and waist: height ratio (WHtR), have been recommended recently due to a strong association with morbidity and mortality [6-11]. For LA, different obesity measurements has been proposed with a wide range of cutoff recommendations due to the paucity of local data [12,13] and the wide range of optimal cutoff limits reported [14-18]. Although the observed differences can be related to ethnicity, they can also be the consequence of differences in study population sampling, measurement methods, outcome assessment and chance. This study was planned as a response to World Health Organization (WHO) recommendation about the importance of sex- and population-

specific relationships between measures of fatness and both morbidity and mortality [5].

The decision to select a Framingham Risk Score threshold >10% estimated coronary heart disease (CHD) risk at 10 years (increased risk) was taken in order to identify a moderate risk population. A lower threshold, including a significant amount of low risk individuals, may not be efficient given the evidence that interventions using counselling and education do not reduce CVD events in general population and the cost-effectiveness of treatments is sensitive to CVD risk threshold [19,20]. Using a higher limit (>20% risk), will identify only the 17.7% of the population [21] and precludes the identification of individuals with moderate risk for whom most guidelines recommend interventions. Clinical epidemiology tools related with diagnostic test assessment, including receptor operator curves (ROC) and net reclassification improvement (NRI), can help to better identify the most appropriate anthropometric measurement to be used and its optimal cutoff value.

The purpose of this study is to examine the associations between anthropometric parameters of adiposity with the prevalence of cardiovascular risk factors and with the estimated incidence of CHD focusing on three questions: 1) Which of the anthropometric measures has a higher association with CHD risk factors and increased CHD risk?, 2) Which anthropometric measures have better discrimination for predicting cardiovascular risk factors and increased CHD risk? 3) Do the optimal cutoffs points in the sample provide a better sensitivity, specificity and NRI compared with international recommendations?

Methods

Study design

The Chilean National Health Survey of 2009-10 is a representative household survey with a stratified multistage probability sample of 5,416 participants over 14 years old. The study protocol and ethical consent forms were approved by the ethics committee of the Pontificia Universidad Católica de Chile and the Ministry of Health [21]. Exposures include WC >102 cm in men and >88 in women [22,23], WHtR >0.5 for men and women [24] and BMI. Outcomes were dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus and increased CHD ($\geq 10\%$ at 10 years). We used the Framingham equation to estimate the expected 10-year risk of CHD in 30- to 74-year-old men and women [26]. Covariates included age, gender, educational level, physical activity assessed by IPAQ (27), alcohol intake assessed by AUDIT (28) and smoking. Details of the methods are available in supplemental material

Statistical methods

Prevalence rates and means were calculated using sampling weights that were based on the multistage sampling design and adjusted for post-stratification population totals using the Chilean 2010 population. Standard error and 95% confidence intervals were calculated using a Taylor linear approximation method. We compared participant characteristics by gender using chi-square tests for categorical variables and Student's t test for continuous variables. Prevalence odds ratios (POR) were calculated for the upper quartile compared with the lower quartile of

anthropometric measurements, without adjustment and adjusted by age, gender and covariates using logistic regression. The area under the ROC curve and its 95% confidence interval (CI) were used to assess the discrimination of the anthropometric measurements. The optimal cutoffs were assessed, as the values resulting in the largest sum of sensitivity and specificity, for each sex for increased CHD risk and as the average value for hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. The differences in sensitivity and specificity between our sample optimal cutoff and those internationally recommended were assessed by the McNemar test.

NRI of the sample optimal cutoff were calculated. The NRI expresses the net percentages of persons with or without events correctly reclassified, it includes the event NRI (number of persons with CAD risk>10% correctly classified upward minus number classified downward /number of persons with CAD risk>10%) minus the nonevent NRI (number of persons with CAD risk<10% classified up minus those correctly classified downward /number of persons with CAD risk<10%) [29,30]. Positive percentages are interpreted as a net improvement in risk classification; negative percentages are interpreted as a net worsening in risk classification.

Statistical analyses were conducted with the SAS (Version 9.1 for Windows; SAS Institute, Cary, NC, USA) and STATA (Version 12.1; Stata, College Station, TX, USA) statistical software packages. A two-sided P value of 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Participants: 5,416 persons were interviewed; of those, 4,956 consented to having the blood test performed. The subject characteristics and risk factor prevalence in the men and women are shown in table 1 and in table 2. Women had a significantly higher mean age, BMI, WHtR, HDL cholesterol and obesity, whereas the men had higher WC, systolic and diastolic blood pressure and glucose measurements and overweight.

The POR for increased CHD risk and risk factor prevalence were higher for WHtR and WC compared with BMI. In men, the increased CHD risk POR was 9.1 for WHtR, 5.2 for WC and 3.3 for BMI. The exception was the risk of dyslipidemia that was higher in women with BMI in the upper quartile. However, when adjusted for co-variables, including age and sex, educational level, physical activity and alcohol and tobacco use, the POR for risk factors were similar. (Table 3, supplemental material) The ROC area under the curve was higher for WHtR and WC for the 3 cardiovascular risk factors and for the estimated moderate cardiovascular risk (Table 4). In men, the corresponding optimal weighed BMI cutoff for risk factor prevalence and increased CHD risk was 26 Kg/m². Similarly, WHtR of 0.55 was the optimal cutoff for risk factor prevalence and increased CHD risk, the optimal WC cutoffs were 97 and 95 cm, respectively. In women, the corresponding optimal weighed BMI cutoff for risk factor prevalence and for increased CHD risk was 27 Kg/m². For WC, the optimal cutoff was 88 cm for risk factor prevalence and 89 cm for increased CHD risk and for WHtR it was 0.59 for risk factor prevalence and for increased CHD risk. The sensitivity and

specificity of the sample optimal cutoff were statistically different from the ones using international recommendations (table 5, supplemental material).

In men the use of 26 Kg/m² BMI did not add a significant NRI to the use of 25 or 30 Kg/m²; values of WC of 95 cm improved reclassification compared with 102 cm cutoff value proposed by NHLBI, but did not improve net reclassification when 90 or 94 cm recommendations were used. Using a WHtR of 0.55 offers significant improvements in reclassification compared with the proposed values of 0.5 and 0.6. In women a significant NRI values was observed for a BMI of 27 Kg/m² compared with a BMI of 30 Kg/m² but no improvement for 25 Kg/m². Values of WC of 89 cm did not improve reclassification when compared with 80 or 88 cm cutoff points; the 80 cm cutoff has improved reclassification compared with 88 cm. Using a WHtR of 0.59 did not offer significant improvement in reclassification compared with the proposed values of 0.5 and 0.6. (Table 6, supplemental material). A summary of the cutoffs recommended internationally and our results are included in table 7 (supplemental material)

Discussion

Chile has a lower CV mortality compared with USA or Northern European countries, similar to the Mediterranean countries [31]. Obesity, hypertension and dyslipidemia prevalence is high. Dyslipidemia is characterized by reduced low HDL-

cholesterol, increased triglycerides and lower LDL- cholesterol levels compared to those in high income countries [21,32]. Life expectancy in Chile was 80 years in 2012 [33]. Our results demonstrate a high prevalence of overweight and obesity in Chilean adults with almost one-third of women being obese, and two-thirds of men being overweight. All anthropometric measurements of obesity were associated with an increased prevalence of risk factors and CHD risk. WC and WHtR, compared with BMI, have a strong association. However, after adjusting for covariates, the degree of association is similar for all of these factors. The area under the ROC curve for the presence of risk factors and increased CHD risk is greater for WC and WHtR than for BMI. The optimal sample cutoff has significant differences in sensitivity and specificity compared with those proposed by IDF and NHLBI but only WHtR of 0.55 has significant NRI for males. The difference in optimal cutoff value in the sample for WC in women of 89 cm and the cutoff that provides optimal discrimination of 80 cm represents a limitation of ROC curves in assessing test results compared with NRI [29].

Consistent with our results, most of the previous studies reported superiority of central obesity measurement over BMI [24,34-36]. However, not all studies report superiority of central measurements of obesity compared with BMI [37,38]. A combined analysis of the Physicians' Health Study and the Women's Health Study found that the magnitude of associations of BMI, WC, WHR and WHtR with CVD risk were similar [37].

The WHO has recommended that overweight must be diagnosed with a BMI > 25 Kg/m². The European Society of Cardiology [39] and American scientific societies

[40] have followed this recommendation. However, in the Asian population a BMI of 24 Kg/m² has been reported as a better cutoff for metabolic syndrome [41,42] and in LA, the optimal cutoff for BMI have been reported between 24 and 26.4 Kg/m in men and between 26 and 27.9 Kg/m² in women [16-18]. In LA, a wide range of waist circumference cutoffs has been recommended, 88–97 cm for men and 83–93 cm for women [16-19]. A systematic review of 78 studies, including cohort and cross-sectional designs, concluded that a WHtR over 0.5 presents an increase of cardiovascular risk [36]. Although there is no international organization recommendation about WHtR cutoffs, values of 0.5 and 0.6 have been proposed as the limits to consider and to take actions [43,44]. Publications from the LA region recommend WHtR values between 0.52 and 0.577 [16-18]. In the INTERHEART-LA study, WHR was significantly associated with the risk of first myocardial infarction and has the highest population-attributable risk in the region [4]. WHR was not assessed in this study because hip measurements were not performed in the Chilean National Health Survey. The possibility that the different proposed cutoffs represent optimal levels for different populations cannot be denied. Nevertheless, in order to confirm that cutoffs are different between 2 populations, it is required that the populations have to be compared directly in a unified study. Otherwise, differences may be based on differences in methodology or chance. Most of the guidelines, for conditions other than obesity, like diabetes or hypertension, use the same cutoffs for all the regions of the world, making it easy to assess interventions and implement health policies.

The most important characteristic of a clinical variable for risk prediction is whether it can more accurately stratify individuals into higher or lower risk categories of clinical importance. The area under the ROC curve is the most popular metric to capture discrimination. However it may not be optimal for stratifying individuals into risk categories. For example, accepted risk factors such as lipid levels, hypertension, and smoking have only marginal impact on the *c* statistic individually, yet lead to more accurate reclassification of large proportions of patients in risk categories [29,30].

The strengths of our study are the use of a population representative sample and the high-quality standardization of the anthropometric and laboratory measurements. The principal limitation of this study was the use of cross-sectional data to identify predictors of the development of obesity-associated risks. This design precludes causal inferences about the associations between anthropometric measurements and risk factor prevalence and cardiovascular risk. However, no cohort study has been published in LA, and this information will not be available until the Population Urban Rural Study and CESCAS cohorts are completed [46,47]. Second, there was a potential bias due to survey nonresponse and the absence of values for some of the metabolic and confounding variables. However, the response rate and the participation in the blood sample are similar to other studies based on national surveys. Although the Framingham equation used to estimate CHD risk may overestimate the absolute risk of CHD in populations with lower CHD mortality [48] and may bias NRI results due to miscalibration of population risk, the equation offers the possibility of assessing a more relevant outcome than individual risk factors. Some

studies have claimed that they found factors that could offer additional predictive value beyond what the Framingham equation could achieve, but most of them had methodological flaws [49]. Finally, the use of the sensitivity and specificity approach to determine the optimal cut-off points for anthropometric measures, and the similar weighting of false positive and false negative results in the NRI calculations involve an arbitrary trade-off. However, this simple measure of obesity does not intend to compete with formal risk score estimation, but to provide an easier measurement that can be used in primary care or even by individuals to assess more appropriately the risk conferred by obesity.

Our results demonstrate that central obesity measurements have the strongest correlation with the magnitude of risk factors and cardiovascular risk. They provide a simple method to identify individuals with risk factors of cardiovascular disease and at least moderate cardiovascular risk. Their use in routine assessment of cardiovascular risk should be emphasized in national guidelines.

Acknowledgments: Study investigators (FL, PS, SM) thank INCLEN for their training that helped them significantly in the conduct of this research.

Bibliography

1. York DA, Rössner S, Caterson I, Chen CM, James WP, Kumanyika S, et al. American Heart Association. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity. *Circulation* 2004;110 (18):e463-70.
1. Lanas F, Serón P, Lanas A. Cardiovascular disease in Latin America: The growing epidemic. *Prog Cv Dis* 2014; 57 (3): 262-268
3. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007; 115(9):1067-74.
4. Ellis KJ. Human body composition: In vivo methods. *Physiological Reviews* 2000; 80: 650-80
5. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
6. Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J, Ellsinger BM, di Biase G. Fat distribution in European women: a comparison of anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 303–308
7. Jansses I, Katzmarzyk PT, Ross P. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379–384.
8. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56: 303–307.
9. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet* 2006; 368: 624–625.
10. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol* 2006; 35:83–92

11. Litwin SE. Which measures of obesity best predict cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:616-9.

12. WHO Expert Consultation. Appropriate-body mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.

13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanto KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.

14. Lear SA, James PT, Ko GT, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:42-61.

15. Ramos D, Gondim F, Lessa. Waist/height ratio compared with other anthropometric indicators of obesity as a predictor of high coronary risk. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 2010; 56: 705-11

16. Herrera VM, Casas JP, Miranda JJ, Perel P, Pichardo R, González A, et al; Latin-American Consortium of Studies in Obesity. Interethnic differences in the accuracy of anthropometric indicators of obesity in screening for high risk of coronary heart disease. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:568-76.

17. Medina-Lezama J, Pastorius CA, Zea-Diaz H, Bernabe-Ortiz A, Corrales-Medina F, Morey-Vargas OL, et al. Optimal definitions for abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: the PREVENCIÓN study. *Diabetes Care.* 2010;33:1385-8

18. Berber A, Gomez-Santos R, Fanghanel G, Sanchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1794–1799.

19. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;314:142-50

20. Hay JW, Yu WM, Ashraf T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Pharmacoeconomics*. 1999;15:47-74.
21. Available at <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/>. Accessed February 15, 2015
22. World Health Organization. Measuring obesity: classification and distribution of anthropometric data. Copenhagen: WHO,1989. (Nutr UD, EUR/ICP/NUT 125.)
23. WHO. Global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization (WHO), 2000b
24. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23:247-69
25. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):720-32.
26. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-1847
27. Saunders JA, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente JR, Grant T. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Addiction* 1993; 88: 342-62.
28. Global physical activity questionnaire (GPAQ) Surveillance and Population-Based Prevention, Department of Chronic Diseases and Health Promotion, World Health Organization
29. Pencina MJ, D'Agostino RBS, D'Agostino RBJ, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new biomarker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72

30. Leening MJ, Vedder MM, Witteman JC, Pencina MJ, Steyerberg EW. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med.* 2014; 160:122-31
- 31 Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva 2011.
32. Lanas F, Serón P, Lanas A. Coronary Heart Disease and Risk Factors in Latin America *Global Heart*, 2013; 8:341-348
33. World Health Statistics 2014. World Health Organization. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/
34. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007; 28:850-6.
35. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640–1649
36. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13:275-86
37. Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:605-15.
38. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:16-22
39. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33:1635-701

40. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Loria CM, Ard JD, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:2985-3023
- .
41. Feng RN, Zhao C, Wang C, Niu YC, Li K, Guo FC, et al. BMI is strongly associated with hypertension, and waist circumference is strongly associated with type 2 diabetes and dyslipidemia, in northern Chinese adults. *J Epidemiol.* 2012; 22:317-23
42. Ko KP, Oh DK, Min H, Kim CS, Park JK, Kim Y, et al. Prospective study of optimal obesity index cutoffs for predicting development of multiple metabolic risk factors: the Korean genome and epidemiology study. *J Epidemiol.* 2012 22:433-9
43. Ashwell M (1997) The Ashwell Shape Chart – a new millennium approach to communicate the metabolic risks of obesity. *Obes Res* 5, 45S
44. Ashwell M (1998) The Ashwell Shape Chart – a public health approach to the metabolic risks of obesity. *Int J Obes* 22, Suppl. 3, S213
45. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obes Res.* 1998;6:464]. *Obes Res.* 1998;6(suppl 2):51S–209S.
46. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S; PURE Investigators-Writing Group. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J.* 2009 ;158(1):1-7.
47. Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, Lanús Zanetti FT, et al. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ Open.* 2011 26;1(1):e000126
48. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
49. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 2008; 302: 2345-52

Table 1. Subject characteristics: mean values by gender

	Men	Women	p value
N (%)	2200 (40.6%)	3216 (59.4%)	
Age (years)	45.8±18.7	47.3±18.8	0.0029
Height (cm)	169.6 (169.0-170.2)	156.1 (155.5-156.7)	<0.0001
Body Mass Index (Kg/m ²)	26.9 (26.6-27.2)	27.5 (27.3-28.4)	<0.0001
Waist Circumference (cm)	92.5 (91.6-93.4)	88.2 (87.3-89.1)	<0.0001
Waist to Height Ratio	0.55 (0.39-0.71)	0.58 (0.38-0.78)	<0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	188.8 (184.5-193.1)	189.3 (186.1-192.5)	0.87
LDL cholesterol (mg/dL)	113.9 (109.4-117.1)	113.7 (111.1-116.3)	0.66
HDL cholesterol (mg/dL)	43.9 (42.6-45.1)	50.5 (49.4-51.5)	<0.0001
Systolic Blood pressure (mmHg)	129.7 (128.5 - 131)	121.9 (120.7- 123.1)	<0.0001
Diastolic Blood pressure (mmHg)	78.4 (77.7-79.2)	70.0 (73.3-74.6)	<0.0001
Glucose (mg/dL)	94.3 (92.5-96.1)	92.5 (90.8-94.2)	0.0011

Table 2. Distribution of men and women by traditional cutoff values for anthropometric measures and risk factors

	Men	Women	p value
N (%)	2.200 (40.6)	3.216 (59.4)	
Overweight (BMI >25-<30 Kg/m ²)	45.3 (41.5-49.2)	33.6 (30.9-36.5)	<0.0001
Obesity (BMI >30 Kg/m ²)	19.2 (16.7 -22.1)	30.7 (27.9 -33.6)	<0.0001
Waist circumference >102 cm in men & >88 cm in women	18.7 (16.1 - 21.6)	46.7 (43.7 - 49.8)	<0.0001
Waist to Height Ratio >0.5	78.1 (76.4-79.8)	77.1 (75.6-78.6)	0.77
Waist to Height Ratio >0.6	30.1 (28.4-31.7)	42.0 (40.2-43.7)	<0.001
Hypertension (%)	28.4 (25.2-31.9)	24.9 (22.4-27.6)	0.0041
Total cholesterol >200 mg/dL (%)	39.0 (34.1-44.2)	38.1 (34.2-42.1)	0.46
HDL cholesterol <40 mg/dL (%)	37.6 (32.7-42.9)	52.8 (48.7-57.0)	<0.0001
LDL cholesterol increased (%)	27.2 (22.8-32.2)	18.3 (15.3-21.6)	<0.0001
Triglycerides >150 mg/dL (%)	35.6 (30.7-40.7)	27.1 (23.6-30.8)	<0.0001
Diabetes mellitus (%)	8.4 (6.6 -10.6)	10.4 (8.7 -12.5)	0.015
Smoking (current) (%)	44.2 (40.5 -47.1)	37.1 (34.2 -40.0)	<0.0001

Table 4: Area under the curve for BMI, WC and WtH to predict HBP, DM, dyslipidemia and estimated 10-years CHD risk.

	HBP	DM	Dyslipidemia	CHD Risk> 10%
BMI	0.644	0.651	0.687	0.629
95% CI	0.627- 0.660	0.624- 0.679	0.664- 0.711	0.608-0.648
WC	0.686	0.700	0.687	0.686
95%CI	0.671- 0.702	0.677- 0.727	0.661- 0.708	0.667- 0.705
WtHR	0.707	0.706	0.694	0.691
95% CI	0.698- 0.727	0.689- 0.738	0.670- 0.718	0.682- 0.718
p	0.0000	0.0000	0.1864	0.0000

HBP: high blood pressure, DM: diabetes mellitus, CHD Risk> 10%: estimated 10-year CHD risk > 10%

BMI: body mass index, WC: waist circumference, WtHR: waist-to-height ratio

SUPPLEMENTAL MATERIAL

METHODS

The Chilean National Health Survey

The Chilean National Health Survey of 2009-10 is a representative household survey with a stratified multistage probability sample of 5,416 non-institutionalized participants over 14 years old from the 15 Chilean regions, both urban and rural. The sample size was calculated with 20% relative sampling error for an estimation of national prevalence over 4%. Only one participant was randomly selected per household, pregnant women were excluded. The response rate was 85% with no replacements. The study protocol and ethical consent forms were approved by the ethics committee of the Pontificia Universidad Católica de Chile and the Ministry of Health. Serum glucose, total cholesterol and high density lipoprotein (HDL) cholesterol were measured enzymatically by automated methods. 95% of the surveyed participants provided blood samples. [21]

Exposures

For central obesity measurements, WC was measured mid-way between the lowest rib and the iliac crest [22]. WHtR was calculated by dividing the WC by the height. To describe the study population, we categorized BMI as normal $<25.0 \text{ Kg/m}^2$, overweight $25.0- <30.0 \text{ Kg/m}^2$ and obese $\geq 30.0 \text{ Kg/m}^2$; increased WC when it was >102

cm in men and >88 in women [23] and increased WHtR when it was >0.5 for men and women following Browning's recommendations [24].

Outcomes

Dyslipidaemia was defined as any of the following:

- 1) Increased low density lipoprotein (LDL) cholesterol according to the Adult Treatment Panel III Update [25] or receiving treatment. LDL cholesterol was calculated using Friedewald equation when triglyceride levels <400 mg/dL.
- 2) Low HDL cholesterol with <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women.
- 3) Increased total cholesterol \geq 200 mg/dL.
- 4) Increased triglycerides \geq 150 mg/dL.

High blood pressure was defined as an average of three measurements with a systolic blood pressure \geq 140 mm Hg or a diastolic blood pressure \geq 90 mm Hg or receiving treatment.

Diabetes mellitus was defined as a fasting plasma glucose concentration >125 mg/dL or taking medication for diabetes.

Covariates

Educational level was categorized as:

Low (less than 8 years of education),

Medium (between 8 and 12 years) and

High (more than 12 years).

Alcohol intake was assessed with the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) instrument [27], and the scores were categorized into four groups:

Group 1: 0-7,

Group 2: 8-15,

Group 3: 16-19 and

Group 4: ≥ 20 .

Smoking was categorized as current, past, and never. Past smokers were those who reported that they had smoked > 100 cigarettes during their lifetime but did not currently smoke cigarettes.

The physically inactive category was defined as < 150 min of moderate activity per week or ≤ 20 min of intense physical activity at least three times a week. [28]

TABLES

TABLE 3: Crude and adjusted prevalence odds ratio

	Crude POR							Adjusted POR		
		Men			women					
		BMI	WC	WHtR	BMI	WC	WHtR	BMI	W C	WHt R
HBP	OR	4.6	7.2	11.0	3.8	5.2	7.6	3.7	3.4	3.6
	95 % CI	4.0- 7.8	5.2- 10.0	8.1- 18.0	2.9- 4.6	2.6 6.7	5.5- 9.5	2.9 1- 4.6 2	2.7 - 4.2	2.8- 4.5
Diabetes	OR	2.9	4.2	7.8	4.9	7.5	7.8	3.2	3.4	3.9
	95% CI	2.2- 5.6	2.6- 6.7	4.6- 14.5	3.1- 7.4	4.4- 12.3	4.7- 12.6	2.3- 4.4	2.4 - 4.9	2.6- 5.8
Dyslipide mia	OR	6.0	8.1	7.3	5.9	4.9	4.5	5.5	5.4	5.1
	95% CI	3.9- 9.2	5.0- 13.1	4.6- 11.5	3.8- 9.9	3.4- 7.3	3.1- 6.6	4.1- 7.4	4.0 - 7.4	3.76 - 6.9
CHD Risk > 10%	OR	3.3	5.2	9.1	3.4	6.2	6.2	2.9	3.4	3.1
	95% CI	2.3- 4.6	3.6- 7.5	5.9- 14.1	2.5- 4.6	4.4- 8.8	4.4- 8.7	2.2- 3.7	2.6 - 4.5	2.8- 4.1

POR: prevalence odds ratio, HBP: high blood pressure, BMI: body mass index, WC: waist circumference, WHtR: waist-to-height ratio, CHD: coronary heart disease, CI: confidence interval

Table 5 Comparison of sensitivity and specificity of sample derived optimal cut-off points and international recommendations for anthropometric measurements.

	Men					Women				
	value	sensitivity	P value	specificity	P value	value	sensitivity		specificity	P value
BMI Kg/ m2	25 ^a	80.88	<0.001	33.72	<0.001	25 ^a	82.59	<0.001	33.31	<0.001
	30 ^a	34.56	<0.001	79.48	<0.001	30 ^a	49.68	<0.001	70.18	<0.001
	26 ^s	73.28		43.66		27 ^s	70,28		49.87	
WC (cm)	102 ^b	42.05	<0.001	80.29	<0.001	88 ^b s	77-5	<0.001	49.27	<0.001
	94 ^c	70.9	<0.001	53.68	<0.001	80 ^c d	91.04	<0.001	25.84	<0.001
	90 ^d	81.66	<0.001	40.68	<0.001	89 ^s	74.38		52.73	
	95 ^s	67.24		57.54						
WtHR	0.5 ^e	94.87%	<0.001	23.32%	<0.001	0.5 ^e	91.25	<0.001	23.51	<0.001
	0.5 ^s	76.04%		51.58%		0.5 ^s	81.25		43.23	
	0.6 ^e	47.43	<0.001	79.92	<0.001	0.6 ^e	64.79	<0.001	65.49	<0.001

BMI: body mass index, WC: waist circumference, WtHR: waist-to-height ratio

a WHO recommendations

b National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative recommendations

c IDF recommendations for europids

d IDF recommendations for sud Asians (Zimmet & Alberty 2006)

e Ashwell M. Obes Res 1997; 5, 45S

s sample optimal cut-off point

Table 6. Net reclassification improvement of sample derived optimal cutoff points compared with international recommendations.

	sample derived optimal cutoff points								
	Men					Women			
International Recommendation	Event NRI	Non-event NRI	NRI (%)	P value	International Recommendation	Event NRI	Non-event NRI	NRI (%)	P value
	BMI=26 Kg/m ²					BMI 27 Kg/m ²			
BMI 25 Kg/m ²	-7.47	-8.84	1,38	0.22	BMI 25 Kg/m ²	-14.67	-13.8	0.84	0.5
BMI 30 Kg/m ²	36.68	39.5	-2.83	0.24	BMI 30 Kg/m ²	21.02	17.07	3.96	0.024
	WC 95 cm					WC 89 cm			
WC 102 cm	26.12	16.29	9.59	<0.001	WC 80 cm	-22.90	-23.12	2.20	0.39
WC 94 cm	-3.69	-2.23	-1.46	0.08	WC 88cm	-2.03	-2.67	0.63	0.29
WC 90 cm	-14.11	-15.12	1.00	0.33					
	WHtR 0.55					WtHR 0.59			
WHtR 0.5	-19.26	-25.37	6.11	0.007	WHtR 0.5	-29.91	-32.61	2.70	1.17
WHtR 0.6	37.60	21.74	15.86	<0.001	WHtR 0.6	5.05	3.06	2.00	<0.001
	WHtR 0.55					WHtR 0.6			
BMI 25 Kg/m ²	-3.6	-20.5	16.9	<.001	BMI 25 Kg/m ²	-24.3	-29.5	503	=0.011
BMI 30 Kg/m ²	40.9	22.3	18.6	<0.001	BMI 30 Kg/m ²	11.4	1.3	10.1	<0.001
WC 94 cm	7.8	3.9	3.8	=0.01	WC 88 cm	-10.8	-12.6	1.8	=0.22

	WC 94 cm					WC 80 cm			
BMI 25 Kg/m ²	- 11.3	- 24.4	13.0	<0.00 1	BMI 25 Kg/m ²	6.2	3.4	2.8	2.11
BMI 30 Kg/m ²	32.7	14.7	18.0	<0.00 1	BMI 30 Kg/m ²	41.9	20.4	21. 5	<0.00 1
WC 90 cm	-10- 4	- 12.0	2.45	=0.1	WC 88 cm	41.9	20.4	21. 5	<0.00 1

Event NRI: (number of events classified up - number of events classified down)/number of events

Nonevent NRI (number of nonevents classified down - number of nonevents classified up)/number of nonevents

NRI: net reclassification improvement. The sum of the net percentages of correctly reclassified persons with and without the event of interest BMI: body mass index, WC: waist circumference, WHtR: waist-to-height ratio

Table 7

Recommended waist circumference cutoff values recommended internationally and obtained in the sample

Waist circumference	WHO Increased risk	WHO Substantially increased risk	IDF Europids	IDF Asian LA	NCEP	Our results
Men (cm)	94	102	94	90	102	94
Women (cm)	80	88	80	80	88	80

WHO: World Health Organization

IDF: International Diabetes Federation

NCEP: National Cholesterol Education Program

LA: Latin America

Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en Temuco entre 1989 y 2011-12

FERNANDO LANAS MSC^{1,2,3}, PAMELA SERÓN MSC^{1,2}, TERESA PUIG⁴

Cardiovascular risk factors among males in 1989 and 2011-12 in a southern Chilean city

Background: A successful cardiovascular prevention program should induce a reduction of risk factors along time. **Aim:** To assess changes in cardiovascular risk factors among males aged between 35 and 65 years living in Southern Chile. **Material and Methods:** The results of two cross sectional household surveys, with a probability sampling stratified by socioeconomic status, were analyzed. Two hundred males were evaluated in 1989 and 800 in 2011-12, paired by age for selection. **Results:** In the second survey, a mean weight increase of 4.5 kg was recorded. Body mass index increased from 27.1 to 28.6 kg/m² ($p < 0.01$), especially in men younger than 45 years old. No changes in smoking prevalence were observed. The prevalence of hypertension and hypertensive patients in treatment increased from 32.7 to 38.1% and from 17 to 33%, respectively. The number of treated hypertensive patients with a well-controlled blood pressure did not change significantly. In 1989 and 2011-12, mean total cholesterol values were 192 and 201 mg/dl respectively ($p < 0.01$). The figures for mean non-HDL cholesterol were 152 and 160 mg/dl ($p = 0.03$). The frequency of people with total cholesterol over 240 mg/dl or using statins increased from 15 to 25% ($p < 0.01$). The estimated 10 years risk of myocardial infarction and coronary death using Framingham tables was 9,0 in both periods ($p = 0.95$). **Conclusions:** In a 22 years period an increase in the prevalence of obesity and elevated total cholesterol was observed. There was a higher proportion of individuals treated for hypertension and dyslipidemia, but without reduction in the estimated cardiovascular risk.

(Rev Med Chile 2014; 142: 467-474)

Key words: Coronary artery disease; Prevalence; Risk factors

En Chile, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y una de las condiciones con carga de enfermedad más elevada, predominando el accidente vascular encefálico (AVE) y el infarto del miocardio (IAM)¹⁻³. De acuerdo a los resultados de los estudios INTERHEART e INTERSTROKE los factores de riesgo cardiovasculares determinan cerca de 90% de ambas condiciones⁴⁻⁶ y su tratamiento tiene impacto significativo en el pronóstico de estos pacientes^{7,8}.

En los últimos años existen datos nacionales que apoyan la posibilidad de una reducción de

la mortalidad cardiovascular⁹ y paradójicamente de aumento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, en especial el sobrepeso y obesidad¹⁰⁻¹⁴, que se asocian fuertemente a la prevalencia de hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus^{15,16}. Por otro lado, la hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron incorporadas al Régimen de Garantías Explícitas en Salud, garantizando el Estado a toda la población acceso y financiamiento de la atención, se establecieron guías de práctica clínica, implementándose a partir del año 2005¹⁷, por lo que se podría esperar un mejor

¹Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

²Centro de Excelencia CIGES.

³Estudiante PhD, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

⁴Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública (IIB-Sant Pau). Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Financiamiento: INCLEN/ Fundación Rockefeller y National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) grant number HHSN268200900029C“.

Estas organizaciones no tuvieron influencia en el diseño, recolección, análisis o interpretación de los datos; ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Recibido el 25 de enero de 2014, aceptado el 22 de abril de 2014.

Correspondencia a :
Fernando Lanás Zanetti
M. Montt 112. Oficina 306.
Temuco.
Fono: 45 2213542
Fax: 45 2213542
lanastomas@gmail.com

control de los factores de riesgo en la población.

El propósito de este estudio es evaluar los cambios producidos en la prevalencia de factores de riesgo, y del riesgo cardiovascular global, en la comuna de Temuco, en hombres entre 35 y 65 años entre 1989 y 2011-12.

Diseño

Comparación entre los resultados de 2 estudios de corte transversal realizados en 1989 y en 2011-12, con igual metodología, en la ciudad de Temuco.

Participantes

En ambos estudios se realizó un muestreo probabilístico multietápico. En primer lugar se seleccionaron sectores de la ciudad estratificados por nivel socioeconómico, luego se seleccionaron hogares usando muestreo sistemático y finalmente en cada hogar se eligió sólo un sujeto varón en el rango de edad determinado. El estudio del año 1989 incluyó 200 hombres entre 35 y 65 años sin historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular¹⁸, estos se compararon con 800 hombres, pareados por edad con un rango de 1 año máximo de diferencia, sin historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular, seleccionados en forma aleatoria del corte transversal basal del estudio CESCAS, realizado los años 2011-12¹⁹. Los criterios de selección fue ser residente de la ciudad y aceptar-participar. La tasa de aceptación a participar fue 77% en 1989 y 82% el 2011-12.

Variables

Se determinó sobrepeso y obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, colesterol total y HDL, y riesgo de IAM o muerte coronaria a 10 años estimado a partir de tablas de Framingham²⁰.

Definiciones: se definió obesidad con Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² y sobrepeso con IMC ≥ 25 kg/m². Fumador a quien al momento de la entrevista fumaba al menos 1 cigarrillo al día en promedio y ex fumador a quien no ha fumado el último año. Hipertensión arterial con presión sistólica promedio ≥ 140 mm Hg, presión diastólica promedio ≥ 90 mm Hg, o tomando fármacos hipotensores²¹. Colesterol elevado: sujetos con colesterol total ≥ 240 mg/dL o en tratamiento con fármacos hipolipidemiantes. Colesterol HDL reducido < 40 mg/dL²⁰. El IMC se calculó como el cociente entre peso y estatura elevada al cuadrado.

La presión arterial se calculó como el promedio de las 2 mediciones, el colesterol no HDL se calculó como la diferencia entre colesterol total y HDL²⁰. Se calculó el riesgo a 10 años según tablas de Framingham para ambos períodos, utilizando los valores de edad, sexo, tabaquismo, colesterol total y presión sistólica²⁰. Para el análisis se subdividió ambos grupos por edad con rangos de 35-44, 45-54 y 55-65 años, y por nivel de educación: < 8 años, entre 8-12 y > 12 años.

Fuente de datos/mediciones

En el domicilio se realizó una encuesta que incluía información demográfica, sobre historia médica, factores de riesgo y terapia. Luego, los participantes fueron citados a un centro de salud donde se realizó mediciones de peso, estatura, presión arterial y se tomó una muestra de sangre en ayunas para determinar colesterol total y HDL, cuyos resultados fueron validados por un laboratorio acreditado en Australia en 1989 y Argentina en 2011-12. El peso y estatura se determinó en ropa ligera, y fue registrado con un decimal. La presión arterial se determinó como el promedio de 2 mediciones con esfigmomanómetro de mercurio, siguiendo las recomendaciones de la *American Heart Association*²¹. En ambos estudios se siguieron los mismos procedimientos.

Tamaño muestra

Se calculó para una prevalencia de un factor de riesgo de 20% en el primer estudio y relación de prevalencias de 1,5 entre el primer y segundo estudio. Para un poder de 80% y valor alfa 0,05 se requiere 198 y 791 sujetos respectivamente²².

Análisis estadístico

Análisis descriptivo: para variables continuas se calculó media y desviación estándar, para variables categóricas, frecuencias absolutas y relativas. Las diferencias en factores de riesgo se analizaron usando chi cuadrado para proporciones y tendencias y test de Student para variables continuas, en caso que el test de Bartlett demuestre diferencias en las varianzas de los grupos se usó la prueba de Kruskal-Wallis para 2 grupos. Para el análisis estadístico se usó el programa Stata 11©.

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética del Servicio de Salud Araucanía Sur y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Resultados

La edad media fue similar en ambos grupos. Hubo un aumento de peso promedio de 4,4 kg, con un aumento de estatura promedio de 4 mm, como consecuencia el IMC aumentó significativamente de 27,1 kg/m² a 28,6 kg/m² (Tabla 1). Hubo un aumento significativo de la prevalencia de obesidad y de la suma de sobrepeso y obesidad

los años 2011-12, de modo que en 1989 uno de cada 3 hombres tenía peso normal y en 2011-12 menos de uno de cada cinco (Tabla 2). La obesidad mórbida (IMC > 35 kg/m²) también aumentó de 3% a 6,6%. Al dividir los grupos por intervalos de edad se observó el año 1989 un aumento progresivo del IMC desde 26,5 ± 5,1 kg/m² para las edades entre 35-44 años, a 27,0 ± 4,6 en el rango 45-54 años, llegando a 28,1 ± 3,8 entre 55-65 años

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y niveles de colesterol en los años 1989 y 2011-12. Valores promedio y desviación estándar

Año	1989	2011-12	valor p
Edad (años)	47,8 ± 9,4	47,7 ± 8,7	0,89
Estudios (años) *	9,7 ± 4,4	12,6 ± 5,6	< 0,0001
Estatura (cm)	168,8 ± 6,3	169,2 ± 7,3	0,57
Peso (kg)	77,3 ± 14,5	81,8 ± 13,6	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	27,1 ± 4,6	28,6 ± 4,2	< 0,0001
Presión sistólica (mmHg)	130,4 ± 17,5	128,4 ± 18,9	0,16
Presión diastólica (mmHg)	85,4 ± 12,7	84,4 ± 12,5	0,038
Colesterol total (mg/dL) *	192,2 ± 50,1	201,2 ± 52,2	0,0013
Colesterol HDL (mg/dL)	40,0 ± 9,8	41,6 ± 12,7	0,1
Colesterol no HDL (mg/dL) *	152,2 ± 49,8	159,6 ± 40,9	0,03
Riesgo eventos CV a 10 años (%)	9,0 ± 7,3	90,5 ± 74,0	0,95

*test de Kruskal-Wallis. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Prevalencia de los factores de riesgo en el año 1989 y 2011-12 en Temuco

Año	1989		2011-12		Valor p
	Prevalencia	IC 95%	Prevalencia	IC 95%	
Sobrepeso	43,0	36,0 - 50,2	51,6	48,0 - 55,1	0,15
Obesidad	24,0	18,3 - 30,5	31,1	28,4 - 34,9	0,048
Sobrepeso y obesidad	67,0	60,0 - 73,5	83,1	80,3 - 85,6	< 0,0001
Fumador	33,5	27,0 - 40,5	36,9	33,5 - 40,3	0,22
Exfumador	33,0	26,5 - 40,2	36,9	33,5 - 40,3	0,009
Colesterol total elevado*	15,0	10,1 - 20,0	25,4	22,4 - 28,4	0,0019
Colesterol HDL < 40 (mg/dL)	48,5	41,4 - 55,7	51,7	44,4 - 58,6	0,43
Hipertensión arterial (%)	32,7	26,1 - 39,5	38,1	34,7 - 41,5	0,14
Conocimiento hipertensión (%)	50,0	30,1 - 67,8	53,9	48,2 - 59,6	0,68
Tratamiento hipertensión (%)	16,7	3,4 - 30,0	32,9	27,7 - 38,5	0,07
Presión controlada (%)	6,7	0 - 15,6	13,8	9,5 - 17,7	0,26

*Colesterol total elevado: ≥ 240 mg/dl o uso de fármacos hipolipidemiantes. IC 95%: intervalo de confianza de 95%.

($p < 0,01$). En cambio en los años 2011-12 el IMC fue $28,6 \pm 4,3$ kg/m² entre 35-44 años y el IMC y la prevalencia de obesidad se mantiene estable en las décadas de edad siguientes (Tabla 3 y 4, Figura 1). El mejor nivel educacional, más de 12 años de estudios, se asoció a una menor prevalencia

de obesidad en 1989, 16,7%, pero en 2011-12 la prevalencia en esta categoría fue 35,4% (Tabla 5).

La proporción de fumadores aumentó de 33,5% a 36,9%, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, como tampoco la suma de fumadores y exfumadores. El nivel educacional

Tabla 3. Promedio y desviación estándar de IMC, presión arterial, colesterol total y riesgo cardiovascular a 10 años por rango de edad

Año	Rango edad (años)	IMC (kg/m ²)	Presión sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)	Colesterol total (mg/dL)	Riesgo CV a 10 años
1989	35-44	26,5 ± 5,1*	124,1 ± 12,1*	82,5 ± 8,9*	193,7 ± 48,3	5,5 ± 6,0*
	45-54	27,0 ± 4,6	130,3 ± 18,1	85,6 ± 9,2	187,7 ± 44,6	8,2 ± 6,3
	55-65	28,1 ± 3,8	139,6 ± 19,5	89,5 ± 18,6	194,7 ± 60,5	15,0 ± 6,4
2011-12	35-44	28,6 ± 4,3	123,9 ± 15,8*	82,3 ± 12,2*	201,8 ± 41,9	4,5 ± 5,1*
	45-54	28,5 ± 4,0	128,6 ± 17,3	83,6 ± 12,0	198,7 ± 41,2	10,0 ± 7,0
	55-65	28,5 ± 4,3	135,9 ± 19,5	84,6 ± 11,2	202,9 ± 44,5	15,9 ± 6,1

*p para tendencia en el mismo período < 0,01. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 4. Prevalencia de factores de riesgo por rango de edad e intervalo de confianza de 95%

Año	Rango edad	Sobrepeso	Obesidad	Fumador	Hipertensión arterial	Colesterol elevado
1989	35-44	43,4 32,5-54,7	17,8* 10,5-28,1	49,4 38,2-60,6	19,3* 11,4-29,2	13,3 6,0-20,6
	45-54	36,7 24,6-50,1	26,7 16,1-39,7	26,7 16,1-39,7	30,0 18,9-43,2	15,0 5,9-24,0
	55-65	49,1 35,6-62,7	29,8 18,4-43,4	17,5* 8,8-29,9	54,4 40,7-67,4	17,5 7,6-27,4
2011-12	35-44	49,7 44,3-55,1	31,5 26,6-36,7	39,1 32,8-43,4	27,7* 23,0-32,8	20,0* 15,7-24,3
	45-54	52,7 46,4-59,2	32,7 26,9-38,9	43,1 36,9-48,6	38,2 32,1-44,5	24,1 18,8-29,4
	55-65	53,1 46,1-60,0	39,3 24,2-37,0	28,9 22,0-34,5	54,8 47,8-61,2	35,5 29,0-42,0

*p para tendencia en el mismo período < 0,01.

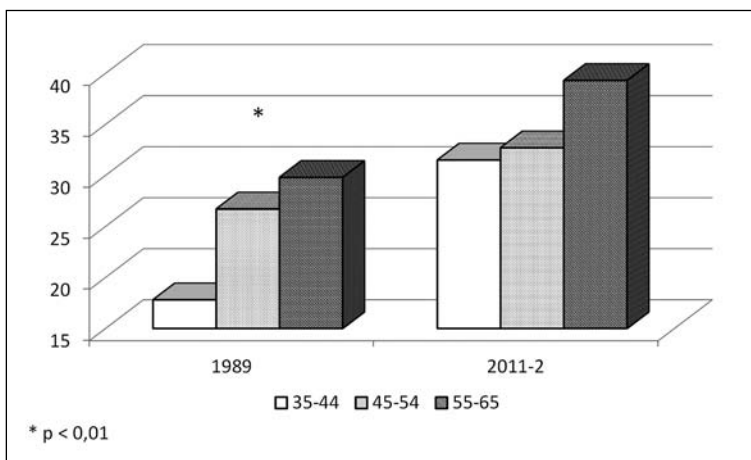


Figura 1. Prevalencia de obesidad según rango de edad.

Tabla 5. Prevalencia de factores de riesgo por nivel educacional e intervalo de confianza de 95%

Año	Rango estudios (años)	Sobrepeso	Obesidad	Fumador	Hipertensión arterial	Colesterol elevado					
1989	< 9	41,7	31,0-52,3	25,0	15,7-34,3	19,1	10,6-27,5	38,1*	27,6-48,6	14,3	6,8-20,8
	9-12	41,9	30,6-53,2	27,0	16,8-37,2	43,2	31,9-54,6	32,4	21,9-43,2	16,2	7,8-24,6
	> 12	47,6	32,3-62,9	16,7*	5,2-28,1	45,2	30,0-60,5	21,4	8,9-34,0	9,5	0,6-18,4
2011-12	< 9	46,0	37,3-54,8	34,1	25,8-42,4	38,9	30,3-47,4	35,7	27,3-44,1	23	15,7-30,3
	9-12	51,5	46,4-56,8	33,2	28,3-38,2	36,9	31,9-41,9	41,1	36,0-46,3	23,1	18,7-27,5
	> 12	53,9	48,4-59,4	29,0	23,6-33,5	35,4	30,2-40,7	35,5	30,3-40,9	28,9	23,9-33,9

*p para tendencia en el mismo período = 0,038.

no influyó en la prevalencia de tabaquismo en ninguno de los 2 períodos. La distribución por edad sin embargo fue diferente en ambos períodos: en 1989 entre los 35-44 años fumaba el 49,4%, entre los 45-54 el 26,7% y entre 55-65 años bajó a 17,5%, para los años 2011-12 las proporciones de fumadores fueron 39,1, 43,1 y 28,9% respectivamente. La edad de comienzo (18 y 17,6 años) y el número de cigarrillos por día (8,2 y 7,8 cigarrillos/día) fue similar.

No hubo diferencias significativas en las cifras de presión sistólica y diastólica entre ambos períodos, aunque fue 2 y 1 mmHg menor en 2011-12. La prevalencia de hipertensión arterial aumentó en forma no significativa entre 1989 y 2011-12 de 32,7% a 38,1%, pero mejoró el grado de conocimiento de ser hipertensión de 33,8% a 53,9%, el porcentaje en tratamiento de 16,7% a 32,9% y el logro de presiones bajo la meta de 6,7 a 13,8%. La prevalencia de hipertensión arterial fue similar entre 1989 y 2011-12 en el rango de edad de 55-65 años: 54,4% y 54,8% respectivamente, pero fue más alta en el segundo período para los sujetos en edades entre 35-44 años: 19,3% y 27,7% y entre 45-54 años 30% y 38,2%. No hubo relación entre nivel de educación y prevalencia de hipertensión.

Los niveles de colesterol total promedio subieron 9 mg/dL en 2011-12 en relación a 1989, y el colesterol no HDL aumentó en 7,4 mg/dL, a pesar que 37 personas usaban estatinas y 4 fibratos en el segundo período y no fueron usados en el primero. La prevalencia de sujetos con colesterol total \geq 240 o recibiendo fármacos hipolipidémicos aumentó significativamente en el segundo período y la prevalencia de sujetos con colesterol total \geq 200 mg/dL aumentó de 38,5% a 51,4% ($p < 0,01$).

Los niveles de colesterol HDL fueron similares. En ambos períodos los individuos con peso normal tuvieron niveles promedios de colesterol total más bajos: $179,8 \pm 40,8$ y $192,8 \pm 47,4$ mg/dL en 1989 y 2011-12 respectivamente. El uso de estatinas aumentó por cada grupo etario en el segundo período: 1,2%, 5,2% y 9,5% aunque no varió según nivel de educación.

No hubo diferencias en la estimación de riesgo de muerte de causa coronaria o IAM a 10 años entre ambos períodos, siendo de 9% en ambos casos. El riesgo aumentó significativamente en cada tramo de edad, pero no varió por nivel educacional.

Discusión

Nuestros resultados muestran que en un período de 22 años en hombres entre 35-65 años en población urbana de Temuco hubo un aumento significativo en los años de educación, en la prevalencia de obesidad y colesterol total elevado y de los niveles promedios de colesterol total y colesterol no HDL; hubo una tendencia a aumento de la prevalencia de sobrepeso e hipertensión arterial. No hubo cambios en la prevalencia de tabaquismo, en los niveles de presión arterial y de colesterol HDL. Aumentó la cantidad de personas que conocían su condición de hipertensión y recibían tratamiento para hipertensión o dislipidemia. A pesar de estos cambios el riesgo estimado a 10 años de muerte coronaria e IAM del miocardio no se modificó.

Dentro de las fortalezas de este estudio debe considerarse la similitud en la técnica de muestreo y de determinaciones de presión arterial

y de niveles de lípidos. Además la muestra es representativa en edad de la población regional, con proporciones para la población por rango de edad de 44,5, 31,4 y 24,1% y para la muestra de 42,3, 30,3 y 26,8%²³. Dentro de las limitaciones de nuestro estudio hay que señalar las que derivan del primer corte transversal: a) la inclusión solamente de hombres, consecuencia de la percepción de esa época que la enfermedad coronaria afectaba fundamentalmente a varones; b) el tamaño muestral que limita el análisis de subgrupos; c) el que no se investigara la presencia de diabetes y no se realizaran determinaciones de glicemia o triglicéridos, esto no permite evaluar cambios en prevalencia de diabetes o intolerancia a glucosa en ayunas ni calcular los niveles de colesterol LDL, pero no afecta el cálculo de riesgo usando las tablas de Framingham²⁰. Se ha reportado que el uso de la ecuación de Framingham en poblaciones diferentes a la usada originalmente puede sobreestimar el riesgo²⁴, sin embargo, en ausencia de datos validados en una cohorte para Chile se prefirió esta escala por ser la más ampliamente conocida y usada.

El cambio en la prevalencia de factores de riesgo se ha estudiado también en otros países. El British Regional Heart Study estudió el cambio en factores de riesgo cardiovascular en 25 años a partir de 1978 en 7.735 hombres. Hubo reducción de la prevalencia de tabaquismo, presión sistólica y colesterol no HDL, mientras el colesterol HDL, IMC y la actividad física aumentaron. El riesgo de IAM ajustado por edad disminuyó en 62%, siendo la disminución del tabaquismo el principal determinante²⁵. En Escocia, entre 1995 y 2009 se observó un incremento de la obesidad, sin cambios en la prevalencia de hipertensión arterial y con disminución de la hipercolesterolemia de 79,6 a 63,8%²⁶. En Finlandia, entre 1992 y 2002, se observó un aumento de circunferencia abdominal y obesidad central en mujeres, pero no en hombres, aumento de intolerancia a glucosa en ayunas y diabetes en ambos sexos, con disminución de presión arterial media y de la prevalencia de hipertensión arterial²⁷.

El primer estudio nacional que comparó los cambios de factores de riesgo en una misma población fue realizado en Santiago, donde fueron evaluados en 2 ocasiones: 1988 y 1992. La obesidad aumentó de 6 a 11% en hombres y de 14 a 24% en mujeres, aunque hay que considerar el

aumento de edad de 5 años de los participantes entre ambas determinaciones^{10,11}. La ENS 2009-10 reportó 26,2% de obesidad en hombres entre 45-64 años¹⁴ y 2 años después nuestros datos muestran un aumento a 31,5%. Uno de los hallazgos más interesantes de nuestro estudio es el cambio del patrón de obesidad a lo largo del tiempo, en 1989 la obesidad, incluyendo obesidad mórbida, entre 35-44 años era 17,8% y aumentaba paulatinamente en cada década. En 2011-12 para ese rango de edad la obesidad fue 31,5%, similar al promedio para todo el grupo, y su prevalencia no aumentó en las décadas siguientes. Del mismo modo la obesidad mórbida era sólo 2,4% entre 35-44 años en 1989 aumentando a 3,5% entre 55-65 años, en cambio en el período más reciente la más alta prevalencia de obesidad mórbida se encuentra en la década de los más jóvenes, 7,4%. Dada la relación directa conocida entre obesidad e hipertensión arterial¹⁵ y colesterol total elevado parece ser esta la razón fundamental para las mayores prevalencias de hipertensión observadas en el último período para los rangos de edad 35-44 y 45-54 años.

No se ha observado una reducción de la proporción de fumadores, aunque hubo un cambio en la proporción de fumadores según nivel de educación, en 1989 los grupos con educación intermedia y alta concentraban la mayor parte de fumadores, en cambio en el período más reciente el grupo con mayor educación fuma algo menos, reflejando posiblemente el impacto de las campañas de educación.

Fasce, determinó los cambios en prevalencia de hipertensión arterial en 1988 y 2004 en población urbana de la VIII Región, describiendo un aumento de prevalencia desde 18,6% a 21,7%, este aumento se observó en ambos sexos y en todo el rango de edades¹². Entre la Primera y Segunda ENS, años 2003 y 2010, hubo una disminución en la prevalencia en hombres: 36,7 y 28,7%¹³⁻¹⁴. Nuestros resultados son concordantes con las observaciones de Fasce, con un aumento de la prevalencia de hipertensión, y esta está determinada por una mayor tasa de hipertensión en los jóvenes. Al comparar ambos períodos se observa una mejoría en el conocimiento de la condición de hipertenso, del porcentaje de sujetos en tratamiento y del logro de metas, sin embargo la magnitud de la mejoría resulta insuficiente para un período de 22 años de políticas públicas orientadas

a mejorar la cobertura y control de la hipertensión arterial. Como comparación la encuesta de salud de Estados Unidos de Norteamérica, NHANES en el período entre 1988 y 2008 demostró una mejoría del control de la hipertensión arterial de 27,3% a 51,1%²⁸. Aunque en nuestros estudios no se determinó el conocimiento de tener niveles de colesterol elevados, el uso activo de estatinas por 1,2% entre 35-44 años, llegando a 9,5% entre 55-65 años demuestra un escaso control poblacional de esta condición.

En los países desarrollados se ha observado una marcada reducción del riesgo cardiovascular en las últimas décadas²⁹. En contraste, en nuestro país hubo una escasa reducción de las tasas de mortalidad cardiovascular observada entre 1990 y 2007, de 161,34 a 156,31 por 100.000³⁰ lo que es coincidente con nuestra observación de ausencia de cambio en el riesgo cardiovascular, aunque en la mortalidad influyen otros factores como el envejecimiento de la población en Chile y la reducción de letalidad por mejor tratamiento, lo que se ha documentado para el caso del infarto del miocardio³¹. La paradoja de aumento de prevalencia de factores de riesgo sin aumento del riesgo estimado de eventos cardiovasculares se explica porque el riesgo cardiovascular está determinado en un muy alto porcentaje por los niveles de colesterol, presión arterial y tabaquismo en la población. En nuestros datos hay un aumento de prevalencia de hipertensión arterial que se compensa con un mayor porcentaje de sujetos en tratamiento y una leve reducción de las presiones arteriales promedio de la población, la prevalencia de colesterol total y no HDL elevados también está aumentada pero hay un mayor número de individuos en tratamiento con fármacos como estatinas y fibratos con una pequeña diferencia en los niveles de colesterol, y finalmente hubo ausencia de cambios significativos en el consumo de tabaco. Puede estimarse que el mayor esfuerzo en prevención cardiovascular en Chile logró contener el aumento de riesgo esperado por el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, pero que el grado de control de los factores de riesgo no fue suficiente para reducir el riesgo cardiovascular de la población, a diferencia de lo observado en países desarrollados, en que han bajado las tasas de tabaquismo y el grado de control de dislipidemia e hipertensión son más altos, con reducción de la mortalidad cardiovascular a menos de la mitad.

Referencias

1. Bases de defunciones, disponible en <http://www.deis.cl>. [Consultado el 05 de abril de 2014].
2. Departamento de Epidemiología. Estudio carga de enfermedad y carga atribuible 2007. 2008; disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/minuta21-07-2008.pdf> [Consultado el 05 de abril de 2014].
3. Ministerio de Salud de Chile. Los Objetivos Sanitarios para la Década 2000-2010 Evaluación de final del período, Grado de cumplimiento de los objetivos de Impacto. 2010, disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/sdesalud/OS/EvaluacionObjetivosSanitarios2000-2010.pdf> [Consultado el 05 de abril de 2014].
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937-52.
5. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, et al. INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115 (9): 1067-74.
6. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebralhaemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376 (9735): 112-23.
7. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
8. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012.
9. Los Objetivos Sanitarios para la Década 2000-2010 Evaluación de final del período, Grado de cumplimiento de los objetivos de Impacto. <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/94c89f56c4e270b0e04001011e011c9c.pdf>. [Consultado el 05 de abril de 2014].
10. Berríos X, Jadue L, Zenteno J, Ross MI, Rodríguez H. Prevalence of risk factors for chronic diseases: a population study in the Metropolitan Area of Santiago, Chile. 1986-1987. *Rev Med Chile* 1990; 118: 597-604.
11. Berríos X. Risk factors in adult chronic diseases. An example of epidemiologic research. *Boletín Esc Medi-*

- cina Pontificia Universidad Católica de Chile 1994; 23: 73-89. 23,24.
12. Fasce E, Campos I, Ibáñez P, Flores M, Zárate H, Román O, et al. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban communities in Chile. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1807-11.
 13. Encuesta Nacional de salud 2003 www.minsal.cl. [Consultado el 05 de abril de 2014].
 14. Encuesta nacional de salud 2009-10, www.minsal.cl. [Consultado el 05 de abril de 2014].
 15. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110 (18): 2952-67.
 16. Todd Miller M, Lavie CJ, White CJ. Impact of obesity on the pathogenesis and prognosis of coronary heart disease. *J Cardio Metab Syndr* 2008 Summer; 3(3): 162-7.
 17. Ley 19.966: establece un régimen de garantías en salud, (2005). <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=229834>. [Consultado el 05 de abril de 2014].
 18. Lanás F, Davis MR, Standen D, Illesca M, Doghetti J, Stockins B. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la ciudad de Temuco. *Rev Med Chile* 1991; 119 (3): 247-51.
 19. Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, Lanás Zanetti FT, et al. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ Open* 2011; 1 (1): e000126.
 20. Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
 21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
 22. Kelsey, et al. *Methods in Observational Epidemiology* 2nd Edition, Table 12-15.
 23. Instituto Nacional de Estadísticas, censo 2002, disponible en http://www.inearaucania.cl/contenido.aspx?id_contenido=13. [Consultado el 05 de abril de 2014].
 24. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7.
 25. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study. *Circulation* 2008; 117 (5): 598-604.
 26. Hotchkiss JW, Davies C, Gray L, Bromley C, Capewell S, Leyland AH. Trends in adult cardiovascular disease risk factors and their socio-economic patterning in the Scottish population 1995-2008: cross-sectional surveys. *BMJ Open* 2011; 1 (1): e000176. Epub 2011 Aug 9. PubMed PMID: 22021783; PubMed Central PMCID: PMC3191578.
 27. Hu G, Lindström J, Jousilahti P, Peltonen M, Sjöberg L, Kaaja R, et al. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3): 832-6. Epub 2007 Dec 11.
 28. Egan BM, Zhao Y, Axon RNUS trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303 (20): 2043-50.
 29. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): 399-410.
 30. Evolución de la Mortalidad en Chile según causas de muerte y edad 1990-2007. Disponible en http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario_de_publicaciones/pdf/010211/evo90_07_010211.pdf en región y 42,3 [Consultado el 05 de abril de 2014].
 31. Nazzari NC, Campos TP, Corbalán HR, Lanás ZF, Bartolucci JJ, Sanhueza CP, et al; Grupo GEMI; Departamento de Estudios Multicéntricos, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospital]. *Rev Med Chile* 2008; 136 (10): 1231-9.

Genetic and Non-Genetic Determinants of Circulating Levels of Adiponectin in a Cohort of Chilean Subjects

Fernando Lanas, Pamela Serón, Nicolás Saavedra, Jenny Ruedlinger & Luis Salazar

Molecular Diagnosis & Therapy

ISSN 1177-1062

Volume 19

Number 4

Mol Diagn Ther (2015) 19:197-204

DOI 10.1007/s40291-015-0146-3



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing Switzerland. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Genetic and Non-Genetic Determinants of Circulating Levels of Adiponectin in a Cohort of Chilean Subjects

Fernando Lanas^{1,2,3} · Pamela Serón¹ · Nicolás Saavedra³ · Jenny Ruedlinger³ · Luis Salazar³

Published online: 22 July 2015

© Springer International Publishing Switzerland 2015

Abstract

Background Low adiponectin levels have been associated with obesity, diabetes, coronary disease and polymorphisms. The aim of this study was to assess the clinical and genetic factors related to adiponectin levels in a Chilean adult population.

Methods Four groups of 27 individuals, stratified by gender and abdominal obesity, were included in this cross-sectional study. Physical activity level, cardiovascular risk factors and therapy were assessed. Anthropometric measurements, adiponectin, glucose, insulin, hs-CRP, rs1501299, rs2241766, rs266729 and rs17300539 single nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene were determined.

Results Adiponectin levels were inversely correlated with waist circumference, waist-to-hip ratio, weight, body mass index, insulin levels, homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) and physical activity. Mean adiponectin levels were lower in men (10.1 ± 3.6 vs 11.9 ± 2.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p = 0.0051$), obese (9.9 ± 3.2 vs 12.1 ± 3.3 , $p < 0.01$), physically inactive (8.9 ± 3.2 vs 11.0 ± 2.8 , $p = 0.015$) and insulin-resistant individuals (10.2 ± 3.1 vs

12.9 ± 3.9 ; $p = 0.005$). Adiponectin levels were lower in subjects with GG genotype (rs1501299) compared with those with TT or GT variants (6.9 ± 4.6 vs 12.2 ± 2.9 and 11.5 ± 3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p = 0.006$) but were similar in the other polymorphisms studied.

Conclusion Lower adiponectin levels were related to gender, abdominal obesity, physical activity and insulin resistance and were less influenced by the polymorphisms studied.

Key Points

Gender, obesity, physical activity and insulin resistance influence adiponectin levels.

Genotype GG (rs1501299) was associated with lower adiponectin levels.

Adiponectin levels were not related to rs2241766, rs266729 and rs17300539 variants.

✉ Fernando Lanas
fernando.lanas@ufrontera.cl

✉ Luis Salazar
luis.salazar@ufrontera.cl

¹ Department of Internal Medicine, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

² Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Center of Molecular Biology and Pharmacogenetics, Scientific and Technological Bioresource Nucleus (BIOREN), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

1 Introduction

Obesity has become one of the major health problems in the last few decades and is related to hypertension, dyslipidemia, sedentary life style and increased risk of diabetes mellitus and cardiovascular disease [1]. Adiponectin, an abundant circulating adipocytokine present in human plasma has been one of the fundamental mediators in obesity-related risk [2]. Data from both animal and human studies indicate that adiponectin has insulin-enhancing

effects, modulating insulin sensitivity and glucose homeostasis and anti-inflammatory actions. Clinical studies implicate low adiponectin levels in the occurrence of obesity, the pathogenesis of type 2 diabetes, coronary artery disease and hypertension [3–5].

In humans, plasma adiponectin concentrations are influenced by age, gender, physical activity and visceral adiposity [6, 7]. Adiponectin levels are also influenced by genetic variables; they are considered to be highly heritable, and several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in adiponectin-related genes (ADIPOQ, ADIPOR1, ADIPOR2) have been examined in relation to circulating adiponectin levels and obesity phenotypes [8–19]. However, the results of these studies have been contradictory with regard to whether variability at this locus has an impact on metabolic phenotypes and which polymorphisms are responsible for such an effect.

The purpose of this study was to assess the influence of genetic and non-genetic factors, such as anthropometric measurements of obesity, physical activity, glucose levels, insulin levels, insulin resistance, inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein) and four adiponectin polymorphisms on plasma adiponectin levels.

2 Material and Methods

2.1 Study Population

A random sample of the urban population of the Prospective Urban and Rural Epidemiology (PURE) study in Temuco city was selected stratified by gender and abdominal obesity. The PURE study is a cohort of 154,000 individuals from 628 rural and urban communities in 17 high-, middle- and low-income countries. The details of study design and sampling methods of the PURE study have been published previously [20]. Briefly, in Temuco a 4-stage stratified sampling method was used to select a representative sample of 2808 subjects from the general population. In the first stage, communities were randomly selected and stratified by socio-economic level. In the second stage, a number of blocks proportional to the community size were randomly selected. In the third stage, households within each block were selected by systematic random sampling. In the final stage of sampling, all members aged between 30–74 years in the selected households were included in the PURE study. However, only one individual per household could be selected for this sub-study, excluding individuals with diabetes mellitus. The Ethics Committee of the Servicio de Salud Araucanía Sur approved this study and all patients signed an informed consent.

2.2 Data Collection

Study data were collected during both home and clinical visits. During the home survey, information on demographic characteristics, including age, sex, education, occupation; personal history of cardiovascular disease and risk factors, including coronary artery disease, stroke, hypertension, diabetes and dyslipidemia; pharmacological treatment of hypertension, diabetes and dyslipidemia; and lifestyle risk factors, including cigarette smoking, alcohol consumption and physical activity was obtained. We collected data at individual levels with standardized questionnaires. Information about physical activity at work, in transport and during recreational and leisure-time activities was gathered using the International Physical Activity Questionnaire—Long Form (IPAQ) [21]. For each individual, the recorded activities were converted into their metabolic equivalent (MET).

During the clinical examination, blood pressure (BP) and anthropometric measurements were obtained by trained and certified observers using standard protocols and techniques. Two BP measurements were obtained with the participant in a seated position after 5 min of rest using an Omron automatic digital blood pressure monitor (Omron HEM-757), and the mean of the readings was used for analysis. Body weight, height and hip and waist circumferences were measured twice during the examination. Weight in kilograms was measured in light indoor clothing without shoes to one decimal place. Height was measured without shoes in centimeters to one decimal place with a stadiometer. Waist circumference was determined at the narrowest point between the costal margin and iliac crest, at minimal respiration, and hip circumference was determined at the level of the widest diameter around the buttocks in centimeters to one decimal place. Overnight fasting blood specimens were obtained for measurement of glucose, insulin, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and adiponectin levels and SNP determination. Fasting glucose and insulin were used to calculate the homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) [22].

2.3 Definitions

Abdominal obesity was defined as a waist circumference of >102 cm in men and >88 cm in women [23]. Obesity was defined as a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². Hypertension was defined as a mean systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg and/or current use of antihypertensive medications. Diabetes was defined as a fasting glucose level of ≥ 126 mg/dL or self-reported history of diabetes. Low physical activity was defined as less than 600 MET-minutes/week of total physical activity.

Insulin resistance was defined with HOMA-IR values over 2.6 [24].

2.4 Laboratory Measurements

Adiponectin concentrations were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ALPCO Diagnostics, Salem, NH, USA). Determination of insulin was performed by Microplate Enzymatic Immuno-Assay (Insulin Assay; AxSYM, Abbott, Abbott Park, IL, USA). Plasma hs-CRP concentration was measured using a Behring BN II nephelometer (Dade Behring Inc., Marburg, Germany).

2.5 Genotyping of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

Four SNPs were chosen for genotyping because they have been linked to adiponectin levels. Polymorphisms rs1501299 (276 G>T) and rs2241766 (45 T>G) were previously associated with BMI and obesity risk [25], while rs266729 (−11377C>G) and rs17300539 (−11391G>A) promoter variants have been associated with hypoadiponectinemia in humans and decreased adiponectin promoter activity in adipocytes [26]. DNA was isolated from whole blood samples using a previously described method [27]. DNA purity and quantification were assessed by UV spectrophotometry using a microplate reader (Infinite[®] 200PRO Nanoquant, Tecan). The genotypes for rs1051299 and rs2241766 polymorphisms were obtained by PCR restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). For rs1051299, DNA was amplified using a primer pair (forward 5' GGC CTC TTT CAT CAC AGA CC 3' and reverse 5' AGA TGC AGC AAA GCC AAA GT 3') designed to obtain a fragment of 196 bp, which was subjected to enzymatic digestion using the endonuclease *Mva*I269I. Thus, in presence of the G allele, the initial fragment of 196 bp was sectioned (150 and 46 bp), whereas in presence of the T allele the initial length remains unaltered (196 bp). To identify the genotypes for the rs2241766 polymorphism, a DNA fragment of 372 bp was amplified using a primer pair specific for flanking the sequence that contains the polymorphic site (forward 5' GAA GTA GAC TCT GCT GAG ATG G 3' and reverse 5' TAT CAG TGT AGG AGG TCT GTG ATG 3'). Then, the PCR product was digested using the endonuclease *Sma*I to obtain two fragments of 219 and 153 bp when the G allele was present, and the initial fragment remained unaltered in presence of the T allele (372 bp). The PCR and digestion products were visualized after electrophoresis separation using a 2 % agarose gel and ethidium bromide staining. Finally, the genotypes for the rs266729 and rs17300539 polymorphisms were obtained by real time PCR in a

StepOne[™] Real-Time PCR system (Applied Biosystems[®]) using allele-specific TaqMan[®] probes following the manufacturer's recommendations (TaqMan[®] SNP Genotyping Assay, Life Technologies). Data were collected at the extension step and then analysed in the StepOne Software v2.2 using the genotyping mode to obtain the allelic discrimination plots. Positive controls of each genotype and no template controls were used for both PCR-RFLP and TaqMan[®] genotyping assays.

2.6 Statistical Methods

The summary results are presented as the numbers (and corresponding percentages) for categorical variables and the mean and standard deviation (SD) for continuous variables. The differences in baseline characteristics were tested by analyses of variance for continuous variables. The Spearman test was used to assess correlations between continuous variables. Associations between individual SNPs and adiponectin levels were examined using mean values of adiponectin and stratified multiple linear regression models. Linear regression models were used to assess for differences in unadjusted adiponectin–factor associations. After that, logistic regression modeling was performed, including statistically significant variables in the linear regression analysis and also interactions for polymorphisms. A two-sided *p* value of <0.05 was considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed with STATA (Version 11; Stata, College Station, TX, USA) statistical software packages.

2.7 Sample Size

The estimated sample size for the two-sample comparison of means was performed, considering a mean difference of 2.0 μ/mL in plasma adiponectin and a standard deviation of 3.0 μ/mL, with a power of 0.90 and an α value of 0.05. The estimated required sample size was 48 individuals in each group if the proportion of exposed is 50 %. This sample size has a power of 0.8 if the proportion of exposed is 20 % and the power drops to 0.55 if the proportion of exposed is 10 %. Ten percent was added for possible missing data. Men and women were selected in the same proportion.

3 Results

Fifty-three men were included; of those men, 27 had abdominal obesity, but one male without abdominal obesity was excluded for missing laboratory information.

Fifty-four women were included, of whom 27 had abdominal obesity, and the mean age was similar between obese and non-obese men and women. The mean values for waist, waist-to-hip ratio (WHR), weight and BMI were significantly higher in the obese group (Table 1).

Adiponectin plasma levels were lower in obese individuals, categorized by their WHR (10.2 ± 3.1 vs 11.8 ± 3.4 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.012$) or a BMI of >30 kg/m^2 (10.3 ± 2.5 vs 11.9 ± 3.8 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.013$) compared with non-obese individuals and in men compared with women (10.0 ± 3.6 vs 12.0 ± 2.8 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.003$) (Table 1). Lower adiponectin levels were observed in low physical activity persons (8.9 ± 3.2 vs 11.2 ± 3.1 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.014$), those with hypertension (10.4 ± 3.4 vs 12.2 ± 2.7 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.01$) and those with insulin resistance (10.2 ± 3.1 vs 12.2 ± 3.1 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.005$). Mean values of adiponectin were not significantly different between the younger and older individuals.

Adiponectin circulating levels showed statistically significant correlations with several variables: a strong negative correlation (>0.5) with weight, insulin levels and HOMA-IR, a moderate (0.3–0.5) negative correlation with waist circumference, WHR and BMI and a modest (0.1–0.3) inverse correlation with physical activity, glucose and hs-CRP (Table 2). In a linear regression model that includes gender, anthropometric measurements and physical activity, only gender (regression coefficient -2.35 , $p < 0.001$) and BMI (-0.28 , $p < 0.001$) remained statistically significant. However, when gender was excluded from the model, WHR and BMI were significantly associated with adiponectin plasma levels, demonstrating an interaction between gender and WHR.

Regarding the molecular analysis, the genotype distributions were consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium as shown in Table 3. Subjects with the GG genotype of the SNP rs1501299 had lower adiponectin plasma levels at 6.9 ± 4.6 $\mu\text{g/mL}$ compared with those with TT or TG variants, whose adiponectin plasma levels were 12.2 ± 2.9 and 11.5 ± 3.4 $\mu\text{g/mL}$, respectively ($p = 0.006$). The HOMA index was higher in this group, although the difference did not reach statistical significance; in addition, age, gender, anthropometric measurements, plasma insulin levels and hs-CRP were similar between those with the GG genotype compared with the TT and GT genotypes. After adjusting the effects of SNP rs1501299 on adiponectin levels in a logistic regression model with gender and BMI, no interaction between SNP polymorphisms with gender and BMI was observed, and its effect remained significant (coefficient -3.99 , $p = 0.001$). For the rs2241766, rs266729 and rs17300539 SNPs, the mean value of plasma adiponectin was similar in the different genotypes and alleles (Table 3).

Table 1 Clinical and demographic characteristics of the study group

Variable	Men			Women			Gender comparison		Abdominal obesity	
	WC < 102	WC > 102	Total	WC < 88	WC > 88	Total	p value	No	Yes	
	Age (years)	50.6 ± 10.2	51.8 ± 10.0	51.2 ± 10.0	49.5 ± 10.6	52.1 ± 10.1	50.8 ± 10.3	0.85	50.1 ± 10.3	51.9 ± 10.3
WHR	0.89 ± 0.06	1.06 ± 0.02	0.97 ± 0.09	0.79 ± 0.03	0.98 ± 0.04	0.89 ± 0.1	<0.0001	0.84 ± 0.07	$1.02 \pm 0.05^*$	
Waist (cm)	87.1 ± 9.7	106.2 ± 9.4	95.8 ± 12.9	80.1 ± 8.8	104.5 ± 13.3	91.3 ± 15.9	0.11	83.6 ± 9.8	$105.4 \pm 11.4^*$	
BMI (kg/m^2)	26.0 ± 3.6	30.4 ± 3.7	28.3 ± 3.9	26.7 ± 3.6	32.9 ± 6.0	29.8 ± 5.8	0.12	26.4 ± 3.2	$31.7 \pm 5.1^*$	
Weight (kg)	70.9 ± 10.6	86.6 ± 12.5	78.9 ± 14.0	64.5 ± 10.9	78.7 ± 17.4	71.6 ± 16.1	0.013	67.6 ± 11.1	$82.7 \pm 15.6^*$	
Physical activity (METs)	2861 ± 1115	1292 ± 2459	2094 ± 3123	1996 ± 1321	1029 ± 2426	1512 ± 1914	0.16	2428 ± 1220	$1161 \pm 2225^*$	
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	10.4 ± 3.9	9.6 ± 3.3	10.0 ± 3.6	13.1 ± 2.2	10.8 ± 2.9	12.0 ± 2.8	0.00014	11.8 ± 3.4	$10.2 \pm 3.1^{\#}$	
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	6.8 ± 9.6	10.4 ± 5.3	8.6 ± 7.8	6.1 ± 3.4	11.0 ± 6.4	8.6 ± 5.7	0.97	6.5 ± 7.0	$10.7 \pm 5.8^*$	
HOMA-IR	1.36 ± 1.9	2.53 ± 1.4	2.03 ± 1.8	2.15 ± 4.3	3.2 ± 3.0	2.65 ± 3.7	0.28	1.40 ± 1.4	$3.0 \pm 2.1^*$	
hs-CRP (mg/L)	2.7 ± 4.0	2.9 ± 3.8	2.8 ± 3.9	1.8 ± 2.4	4.4 ± 5.5	3.2 ± 4.4	0.67	2.26 ± 3.3	3.7 ± 4.7	

BMI body mass index, HOMA-IR homeostasis model assessment insulin resistance, hs-CRP high sensitivity C-reactive protein, METs metabolic equivalents, WC waist circumference, WHR waist to hip ratio

* $p < 0.001$, $^{\#} p = 0.012$

Table 2 Correlations of clinical variables with plasma adiponectin levels

Variable	Spearman rho	<i>p</i> values
Age (years)	0.15	0.1239
Waist (cm)	-0.45	<0.0001
Hip (cm)	-0.27	0.0048
WHR	-0.36	0.0001
Weight (kg)	-0.53	<0.0001
Height (cm)	-0.34	0.0003
BMI (kg/m ²)	-0.40	<0.0001
Physical activity (METs)	0.26	<0.001
hs-CRP (mg/L)	-0.24	0.0149
Glucose (mg/dL)	-0.21	0.0285
Insulin (μU/mL)	-0.51	0.0001
HOMA-IR	-0.52	0.0001
Systolic BP (mmHg)	-0.11	0.2522
Diastolic BP (mmHg)	-0.16	0.0937

BMI body mass index, *BP* blood pressure, *hs-CRP* high sensitivity C-reactive protein, *HOMA-IR* homeostasis model assessment insulin resistance, *METs* metabolic equivalents, *WHR* waist to hip ratio

4 Discussion

Our findings confirm the relationship of decreased adiponectin levels with male gender, obesity, abdominal obesity, physical activity, insulin resistance and the G allele of SNP rs1501299 in the adiponectin gene. However, no relationship was found between other adiponectin SNPs examined.

In our results, the strongest negative correlation of adiponectin was with insulin levels and HOMA-IR. Adiponectin exerts a potent insulin-sensitizing effect through binding to its receptors AdipoR1 and AdipoR2, leading to

activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR-α)[28]. The adiponectin receptor 2 shows a high level of expression in the liver, pancreatic β cells and muscle, which are all important sites for glucose metabolism [29]. The effect of adiponectin in insulin sensitivity involves the suppression of hepatic gluconeogenesis, stimulation of fatty acid oxidation in the liver, stimulation of fatty acid oxidation and glucose uptake in the muscle and the stimulation of insulin secretion [30].

We observed a significant 16.7 % lower value of adiponectin in men (*p* = 0.00014), similar to the reported difference in the literature; this difference does not have a clear explanation [31, 32], but the difference in our data was observed primarily in women with lower waist circumference. Although cardiovascular risk has been associated more with abdominal obesity than with BMI [33], our results showed that adiponectin levels have a similar correlation with WHR and BMI, which remain significant after adjusting for both in a linear regression model. This can be explained by the association of adiponectin levels with subcutaneous and visceral adipose tissue as demonstrated with imaging techniques [34].

Hypertension was associated with lower adiponectin plasma levels in our results. A systematic review and meta-analysis that includes 48 studies with 17,598 individuals reported that hypertensive adults had adiponectin levels of 1.64 μg/mL lower than normotensive persons [35]. However, when we adjust the effect of hypertension by WHR and HOMA-IR, the association between adiponectin levels and hypertension was no longer significant, reflecting the fact that the basis of the low adiponectin levels in hypertension is primarily a consequence of increased adipose tissue and insulin resistance. Adiponectin plasma levels

Table 3 Effect of *ADIPOQ* polymorphisms on plasma adiponectin levels and insulin resistance

SNP	Genotype	Subjects, <i>n</i> (%)	HWE, χ^2 (<i>p</i> value)	Adiponectin (μg/mL)	<i>p</i> value	HOMA-IR	<i>p</i> value
276 G>T (rs1501299)	GG	6 (5.6)	0.620 (0.431)	6.9 ± 4.6	0.006	3.6 ± 3.5	0.130
	TG	45 (42.1)		11.5 ± 3.4		2.4 ± 2.7	
	TT	56 (52.3)		11.2 ± 2.9		1.9 ± 1.4	
45 T>G (rs2241766)	TT	72 (67.3)	0.083 (0.772)	11.0 ± 3.5	0.970	2.3 ± 2.4	0.610
	TG	31 (29.0)		11.1 ± 3.4		2.0 ± 1.5	
	GG	4 (3.7)		10.8 ± 1.3		1.5 ± 0.7	
-11377 CG (rs266729)	CC	35 (32.7)	1.385 (0.239)	11.2 ± 3.3	0.510	2.4 ± 2.1	0.510
	GC	47 (43.9)		10.6 ± 3.5		2.3 ± 2.5	
	GG	25 (23.4)		11.5 ± 3.2		1.8 ± 1.3	
-11391G>A (rs17300539)	GG	92 (86.0)	0.608 (0.436)	10.9 ± 3.3	0.400	2.2 ± 2.2	0.560
	GA	15 (14.0)		11.7 ± 3.2		1.9 ± 1.6	
	AA	0 (0.0)		-		-	

HOMA-IR homeostasis model assessment insulin resistance, *HWE* Hardy-Weinberg equilibrium, *SNP* single nucleotide polymorphism

were also inversely associated with physical activity as assessed by IPAQ. Evidence exists that physical training increases circulating adiponectin levels and AdipoR1/R2 mRNA expression in muscle [36]. However, in a systematic review that included 33 studies with different designs and 20,131 subjects, an increased serum adiponectin was observed in only 38 % of the randomized clinical trials [37]; some data suggest that moderate- or high-intensity resistance or aerobic training of adequate duration is needed to produce substantive changes in body composition as a means to augment circulating adiponectin [37], suggesting that, like in hypertension, in physical activity, obesity is the leading factor in decreased adiponectin plasma level. Levels of hs-CRP were increased in obese individuals, showing an inverse correlation with adiponectin plasma levels. Recent studies suggest that adiponectin modulates inflammatory vascular responses by inhibiting the expression of adhesion molecules on endothelial cells, inhibiting endothelial cell nuclear factor- κ B signaling and suppressing macrophage function. In addition, adiponectin reduces the inflammatory response induced by tumor necrosis factor (TNF α) and indirectly decreases the levels of C-reactive protein [38].

The gene coding for adiponectin, named *ADIPOQ*, is placed on chromosome 3q27. We analyzed the four SNPs that have been more extensively studied and that were among the first to be discovered by targeted resequencing efforts. Two of these, rs17300539 and rs17300539, are placed in the first LD block, in the immediate five flanking regions of the gene, and the other two, rs2241766 and rs1501299, are placed in the second LD block, in exon 2 and intron 2, respectively.

In our results, patients carrying the genotype GG (rs1501299) had significant lower adiponectin values. Similarly, Woo et al. found that non-Hispanic white adolescents in the USA exhibited significantly lower values in individuals with the GG genotype: 10.1 ± 0.2 vs 10.8 ± 0.3 in GT and 10.6 ± 0.6 in TT individuals, and similar results were found in black adolescents [19]. However, only 5.6 % of our participants had the GG genotype, compared with 55 % in the Woo study. In a review article that includes 12 publications and 6570 subjects, Caucasian and Asiatic individuals with the GG genotype also had lower adiponectin plasma levels [11]. Alternatively, discordant results demonstrated no association in the Arab [8], Brazil [9] or Finland [13] population. Even in South India, those with the TT genotype had the lowest values, with heterozygous individuals having intermediate values and those with the GG genotype having the highest [39].

We found that adiponectin levels were not related to the rs2241766, rs266729 and rs17300539 polymorphisms. Our results for SNP rs2241766 were similar to a study

performed in Thailand in individuals with metabolic syndrome and controls [12], in young Finnish men [13] and in type 2 diabetes mellitus and control subjects in Arabs [8]. However, another study in Finland, including participants in the Finnish Diabetes Prevention Study, reported that those with the TT genotype had lower adiponectin levels [14], which was similar to the results reported in Sao Paulo in subjects referred to coronary angiogram [9]. However, in Qatar, patients with acute coronary syndrome with the GG genotype exhibited lower adiponectin levels [18]. Regarding our findings of no association between the SNP rs266729 polymorphism and adiponectin levels, similar results were reported by the study mentioned in Finland [14], in the RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease) study that includes healthy participants from European countries [15] and in individuals attending the seventh examination (1998–2001) of the Framingham Offspring Study [16]. However, in India, obese and non-obese, diabetics or those with normal glucose tolerance with the genotype GG had lower adiponectin values [39], consistent with similar results in the GOLDN (Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network) study in the USA [17]. Finally, our finding of no difference in adiponectin levels in SNP rs17300539 was also observed in Brazil [9] but, in Southern India, those with the GG allele had lower adiponectin values [37]. Similar results were reported for the GOLDN study in the White population from the USA [17] and in non-Hispanic Whites and African Americans also in the USA [19]. In our results, insulin resistance, as defined by the surrogate marker HOMA-IR, was a strong negative predictor of adiponectin serum levels, with a correlation index of -0.52 . However, no difference was observed in HOMA-IR values between the polymorphisms studied, suggesting a predominance of environmental factors in insulin resistance. In a meta-analysis that included 2926 subjects in seven publications with rs2241766 polymorphism studies, no differences were found in HOMA-IR levels and 45 TG genotype; in 2.688 subjects in six publications with rs1501299 polymorphism studied, a statistical significant difference in HOMA-IR levels was observed in three of the six studies comparing G/T with G/G genotype and in four between T/T and G/G genotype [11]. The heterogeneity of the results of studies of genetic determinants of adiponectin levels can be explained by ethnic differences in populations, the inclusion of special groups, environmental exposure and the limited sample size.

Our study has limitations given the small sample size that restricts the conclusion for weak associations and low frequency variables, like low frequency genotypes, and by the cross-sectional design that limits the conclusions about causality. The major strength is the representation of individuals obtained through general population sampling

and the detailed assessments of variables. In summary, our results demonstrated the importance of lifestyle factors compared with genetic polymorphisms in the plasma adiponectin levels, a major determinant of insulin resistance and cardiovascular events.

Acknowledgments This study was supported by Dirección de Investigación y Desarrollo, Universidad de La Frontera (DIDUFRO DI13-0012). J. R. is the recipient of fellowship from CONICYT, Chile. N. S. is the recipient of a post-doctoral fellowship from Convenio de Desempeño—Universidad de La Frontera.

Author contributions FL, PS and LAS conceived and designed the experiment; NS, JR and LAS performed the experiments; FL, PS, NS and LAS analysed the data; LAS and FL contributed reagents/materials/analysis tools; FL and LAS wrote the paper

Compliance with Ethical Standards

Disclosure statement None of the authors has a relationship with a for-profit company or institution. No competing financial interests exist.

Conflict of interest The authors have no conflict of interest relevant to the content of this article.

References

1. York DA, Rossner S, Caterson I, Chen CM, James WP, Kumanyika S, et al. Prevention conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity. *Circulation*. 2004;110(18):e463–70.
2. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):461S–5S.
3. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68(11):975–81.
4. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226–8.
5. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006;114(7):623–9.
6. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79–83.
7. Yu Z, Ye X, Wang J, Qi Q, Franco OH, Rennie KL, et al. Associations of physical activity with inflammatory factors, dipocytokines, and metabolic syndrome in middle-aged and older chinese people. *Circulation*. 2009;119(23):2969–77.
8. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Hussain T, Yakout S, et al. Adiponectin gene polymorphisms (T45G and G276T), adiponectin levels and risk for metabolic diseases in an Arab population. *Gene*. 2012;493(1):142–7.
9. Oliveira CS, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani LH, Gerchman F, Giuffrida FM, et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *J Diabetes Complicat*. 2012;26(2):94–8.
10. Jang Y, Chae JS, Koh SJ, Hyun YJ, Kim JY, Jeong YJ, et al. The influence of the adiponectin gene on adiponectin concentrations and parameters of metabolic syndrome in non-diabetic Korean women. *Clin Chim Acta*. 2008;391(1–2):85–90.
11. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56(5):1198–209.
12. Suriyaprom K, Phonrat B, Tungtrongchitr R. Association of adiponectin gene –11377C>G polymorphism with adiponectin levels and the metabolic syndrome in Thais. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(1):167–73.
13. Mousavinasab F, Tahtinen T, Jokelainen J, Koskela P, Vanhala M, Oikarinen J, et al. Common polymorphisms (single-nucleotide polymorphisms SNP+45 and SNP+276) of the adiponectin gene regulate serum adiponectin concentrations and blood pressure in young Finnish men. *Mol Genetics Metab*. 2006;87(2):147–51.
14. Siitonen N, Pulkkinen L, Lindstrom J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojarvi M, et al. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genetics*. 2011;12:5.
15. Patel S, Flyvbjerg A, Kozakova M, Frystyk J, Ibrahim IM, Petrie JR, et al. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects. *Eur Heart J*. 2008;29(3):386–93.
16. Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, Florez JC, Dupuis J, Fox CS, et al. Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2008;57(12):3353–9.
17. Warodomwicht D, Shen J, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, et al. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study. *Obesity*. 2009;17(3):510–7.
18. Rizk NM, El-Menyar A, Marei I, Sameer M, Musad T, Younis D, et al. Association of adiponectin gene polymorphism (+T45G) with acute coronary syndrome and circulating adiponectin levels. *Angiology*. 2013;64(4):257–65.
19. Woo JG, Dolan LM, Deka R, Kaushal RD, Shen Y, Pal P, et al. Interactions between noncontiguous haplotypes in the adiponectin gene ACDC are associated with plasma adiponectin. *Diabetes*. 2006;55(2):523–9.
20. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S, Group PI-W. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic non-communicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*. 2009;158(1):1–7 e1.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–95.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
23. World Health Organization. Global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2000.
24. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Méd Chil*. 2009;137:1409–16.
25. Enns JE, Taylor CG, Zahradka P. Variations in adipokine genes AdipoQ, Lep, and LepR are associated with risk for obesity-related metabolic disease: the modulatory role of gene-nutrient interactions. *J Obes*. 2011;2011:168659.

26. Laumen H, Saningong AD, Heid IM, Hess J, Herder C, Claussnitzer M, et al. Functional characterization of promoter variants of the adiponectin gene complemented by epidemiological data. *Diabetes*. 2009;58(4):984–91.
27. Salazar LA, Melo C, Cavalli S, Hinuy H, Hirata M, Hirata R. Micrométodo para extração de DNA genômico útil no diagnóstico molecular da Hipercolesterolemia Familiar. *Rev Bras Anál Clín*. 2001;33(3):8.
28. Namvaran F, Azarpira N, Geramizadeh B, Rahimi-Moghaddam P. Distribution and genotype frequency of adiponectin (+45 T/G) and adiponectin receptor2 (+795 G/A) single nucleotide polymorphisms in Iranian population. *Gene*. 2011;486(1–2):97–103.
29. Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran AM, Sinaiko AR. Influence of waist on adiponectin and insulin sensitivity in adolescence. *Obesity*. 2009;17(1):156–61.
30. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(11–12):741–51.
31. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2004;53(9):2473–8.
32. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones. *Int J Obes*. 2007;31(3):457–65.
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640–9.
34. Frederiksen L, Nielsen TL, Wraae K, Hagen C, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4010–5.
35. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32.
36. Blüher M, Bullen JW Jr, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2310–6.
37. Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity*. 2008;16(2):241–56.
38. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473–6.
39. Ramya K, Ayyappa KA, Ghosh S, Mohan V, Radha V. Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene*. 2013;532(2):253–62.



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Pediatria, d' Obstetricia i Ginecologia i de Medicina Preventiva