



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

ADAPTACION DEL INDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL (VAI) A
POBLACION MEXICANA Y SU ASOCIACION CON
CARACTERISTICAS MORFO-FUNCIONALES DEL TEJIDO
ADIPOSO Y CON ANORMALIDADES CARDIOMETABOLICAS

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

PRESENTA: DR. VICTOR HUGO SAINZ ESCARREGA

ASESORES DE TESIS:
DR. JUAN GABRIEL JUÁREZ ROJAS
DR. BENJAMÍN IVÁN HERNÁNDEZ MEJÍA

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



DR. JUAN GABRIEL JUAREZ ROJAS
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

DR. BENJAMIN IVAN HERNANDEZ MEJIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE CIRUGIA
CARDIOTORACICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

DR. VÍCTOR HUGO SAINZ ESCARREGA
RESIDENTE DE CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2020

Este trabajo fue realizado en el Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (Protocolo 17-1040), forma parte de la propuesta presentada en la Convocatoria Ciencia de Frontera 2109 (Número de propuesta: 140627) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y fue dirigido por el Dr. Juan Gabriel Juárez Rojas en colaboración con el Dr. Benjamín Iván Hernández Mejía del Departamento de Cirugía Cardiotorácica

AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDO

TITULO.....	7
AUTORES:.....	8
RESUMEN.....	9
INTRODUCCION.....	11
ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL (VAI) COMO MÉTODO DE DISTRIBUCIÓN Y FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO	13
VAI COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL	17
RELACIÓN DE VAI CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA	21
VAI EN ESTEATOSIS HEPÁTICA NO-ALCOHÓLICA	23
VAI EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS	24
VAI EN ENFERMEDAD DE OVARIO POLIQUÍSTICO (OPQ).....	26
USO Y ESTIMACIÓN DE LÍMITES DE NORMALIDAD	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
JUSTIFICACIÓN	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
HIPÓTESIS	31
OBJETIVOS.....	32

PACIENTES Y METODOS	33
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	33
EVALUACIÓN CLÍNICA Y ANTROPOMÉTRICA.....	35
MEDICIONES BIOQUÍMICAS.....	36
BIOPSIAS DE TEJIDO ADIPOSEO.....	36
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC).....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIONES.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	55

TITULO

ADAPTACION DEL INDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL (VAI) A POBLACION MEXICANA Y SU ASOCIACION CON CARACTERISTICAS MORFO-FUNCIONALES DEL TEJIDO ADIPOSO Y CON ANORMALIDADES CARDIOMETABOLICAS

AUTORES:

TESISTA:

DR. VICTOR HUGO SAINZ ESCARREGA¹

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

M. en C. JUAN REYES BARRERA²

DR. JUAN GABRIEL JUAREZ ROJAS³

CO-DIRECTOR:

DR. BENJAMIN IVAN HERNANDEZ MEJIA⁴

- 1- Residente de Cirugía Cardiorácica. Departamento de Cirugía Cardiorácica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
- 2- Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
- 3- Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
- 4- Cirujano adscrito al departamento de Cirugía Cardiorácica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

RESUMEN

Introducción. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial, es necesario generar herramientas que puedan predecir la carga de riesgo y así mejorar las medidas de prevención y manejo. Identificar pacientes en riesgo de desarrollar anomalías metabólicas es una prioridad debido al incremento sostenido de obesidad en el mundo. Algunos índices antropométricos convencionales de obesidad son el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura y las concentraciones plasmáticas de triglicéridos (TG); estos indicadores proveen información limitada de la distribución de grasa y carecen de la habilidad para distinguir entre la grasa visceral y la subcutánea. La grasa es un tejido hormonalmente activo del cuerpo que además de tener un papel importante sobre el metabolismo de la glucosa, es productor de citocinas proinflamatorias que regulan alteraciones vasculares relacionadas con la obesidad como hipertensión, diabetes y resistencia a la insulina (RI).

El índice de adiposidad visceral (VAI), se ha identificado como un marcador clínico sencillo de disfunción del tejido adiposo y utiliza al IMC, la circunferencia de cintura, los TG y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) para su cálculo; además de ser indicativo de la distribución y funcionalidad de la distribución de grasa. Esta podría ser una herramienta útil en la identificación de sujetos con alteraciones metabólicas, antes de que se presenten manifestaciones o complicaciones clínicas.

Metodología. Se seleccionó a 340 sujetos sin historia de enfermedad arterial coronaria (EAC) y sin factores de riesgo cardiovascular, del estudio *Genética de la Enfermedad Aterosclerosa* (GEA). Las mediciones antropométricas y bioquímicas de estos sujetos se utilizaron para adaptar el VAI a la población mexicana (Mex-VAI). En el grupo de sujetos sin EAC del estudio GEA (n=1418), se determinó la prevalencia de diabetes, hígado graso no alcohólico y aterosclerosis subclínica, para posteriormente analizar su posible asociación con el Mex-VAI. Por otra parte, a 36 sujetos sanos (72% mujeres) se les tomó biopsia de tejido adiposo subcutáneo, antropometría y muestra sanguínea para el estudio de la

funcionalidad del tejido adiposo. Con base en los resultados bioquímicos se estratificó a los sujetos en aquellos con HOMA-RI arriba o abajo de la mediana (2.09).

Resultados. Para adaptar la ecuación del VAI a la población mexicana, se incluyeron 340 sujetos (60% mujeres) sin factores de riesgo, 52 ± 10 años, IMC de 25.1 ± 2.5 Kg/m², TG 102.6 (81-124) mg/dL y C-HDL 57.4 (52-66) mg/dL. En el estudio de funcionalidad de tejido adiposo se reclutó a 36 individuos sanos (72% mujeres), con edad promedio de 57 ± 9 años e IMC de 26 ± 4 kg/m². En estos sujetos se calculó el Mex-VAI, los sujetos con HOMA-RI alto tuvieron Mex-VAI más alto ($p=0.007$). Las concentraciones circulantes de leptina fueron significativamente más altas ($p=0.029$) en los sujetos con HOMA-IR alto; además las biopsias de tejido adiposo de estos sujetos se caracterizaron por presentar adipocitos de mayor área ($p<0.001$) y en menor número ($p<0.001$). El análisis de las curvas ROC mostró que comparado con el IMC y la cintura, el área bajo la curva del Mex-VAI si se asoció significativamente con el HOMA-RI elevado (0.762 IC95%: 0.597-0.927; $p = 0.007$). Adicionalmente, se encontró que un valor de Mex-VAI mayor de 1.075 identifica a sujetos con HOMA-RI alto (sensibilidad: 83%, especificidad: 67%). Este punto de corte también se encontró asociado significativa e independientemente con la presencia de diabetes (RM: 1.99; IC95%: 1.38-2.89), hígado graso no alcohólico (RM: 2.71; IC95%: 2.09-3.52) y aterosclerosis subclínica (RM: 1.40; IC95%: 1.04-1.88).

Conclusión. El presente trabajo muestra la utilidad de la adaptación del índice de adiposidad visceral (VAI) a la población mexicana para identificar a sujetos con riesgo cardiovascular incrementado. El Mex-VAI podría considerarse una herramienta diagnóstica no invasiva y de fácil acceso que permite identificar a sujetos antes de que presenten alteraciones metabólicas manifiestas, independientemente de la presencia o no de exceso de peso.

INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial, es necesario generar herramientas que puedan predecir la carga de riesgo y así mejorar las medidas de prevención y manejo (1,2). El síndrome metabólico es un colectivo de enfermedades metabólicas, y representa un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus 2; puede incrementar el riesgo de aterosclerosis y diabetes mellitus tipo 2 por aproximadamente 3.5 a 5 veces, respectivamente, y duplicar la incidencia de enfermedad cardiovascular a 5-10 años (3). La prevalencia de obesidad ha incrementado en el mundo en la última década. Así como la obesidad incrementa el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer, ésta se convierte en un problema mayor de salud pública con incrementos enormes en los costos de salud mundial (4)

Es bien conocido que la grasa abdominal está relacionada con la resistencia a la insulina (RI), independientemente del índice de masa corporal (IMC) en la mayoría de los estudios la grasa visceral ha determinado de mejor forma el riesgo cardiometabólico que otros factores de riesgo como la hipertensión, diabetes mellitus 2, y la dislipidemia; así también la grasa visceral ha tenido una asociación importante con el riesgo cardiovascular y de enfermedad cerebrovascular comparado con otras mediciones antropométricas (1,5).

Identificar pacientes en riesgo de desarrollar síndrome metabólico es una prioridad debido al incremento sostenido de obesidad en el mundo, la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal (IMC), tienen la capacidad de predecir la

presencia; según Barazzoni et al. tiene un valor predictivo mayor en el seguimiento a 5 años para síndrome metabólico en pacientes con sobrepeso y obesos (6). Otros estudios lo han relacionado con el incremento en la incidencia de hipertensión (7).

Algunos índices antropométricos convencionales de obesidad son el IMC, CC y los triglicéridos (TG), estos indicadores proveen información limitada de la distribución de grasa y carecen de la habilidad para distinguir entre la grasa visceral y la subcutánea (3). Más aún, el IMC no toma en consideración la heterogeneidad de la deposición de la grasa corporal mientras se usa como un parámetro de exceso de grasa corporal, además de fallar en identificar a los subgrupos de obesos metabólicamente sanos y metabólicamente enfermos con normopeso en la población en general (4).

El IMC es considerado de forma errónea como un predictor satisfactorio del porcentaje de grasa corporal, sin embargo, recientemente se ha demostrado su asociación no-lineal con el porcentaje de grasa corporal en ambos hombres y mujeres (2). Múltiples factores pueden afectar la relación del IMC y el porcentaje de grasa corporal, entre los que se encuentran la edad el género, la masa muscular y los cambios en estado de hidratación. Previamente se ha demostrado brevemente la relación del IMC y las causas de mortalidad, en los que claramente se describe que el IMC no debería utilizarse como un marcador clínico o herramienta epidemiológica para la prevención tanto primaria como secundaria (2).

Una de las herramientas de riesgo cardiovascular mas importantes, derivado del estudio Framingham, no consideran al IMC como un marcador relevante y además asume que podrían existir sujetos obesos metabólicamente saludables (2).

Derivado del estudio Interheart (8), en el que se evidencia a la obesidad abdominal como una contribución mayor en el riesgo cardiovascular -particularmente con enfermedad coronaria- se utiliza durante la evaluación clínica a la CC para estratificación de riesgo, la única limitación aparente de este parámetro parece ser la distinción inadecuada ente la grasa visceral y el tejido adiposo subcutáneo (2).

ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL (VAI) COMO MÉTODO DE DISTRIBUCIÓN Y FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

Los estudios de imagen, como la tomografía y la resonancia magnética han cuantificado de forma precisa y confiable la distribución de grasa abdominal y pueden distinguir el tejido adiposo visceral de la adiposidad subcutánea, sin embargo, ambos son métodos costosos, con riesgo de exposición a radiación, y en algunos casos inaccesibles, lo que les imposibilita su utilización en la población en general (1,9,5).

La CC, es un método de fácil acceso que ha demostrado una relación con riesgos de salud incluidos el desarrollo de hipertensión, dislipidemia y síndrome metabólico; pero no siempre es posible reconocer mediante en esta medición la acumulación de tejido graso visceral o en el espacio subcutáneo; de hecho, la prevalencia de obesidad visceral en pacientes con CC normal es considerable (10). La CC es un parámetro simple de adiposidad abdominal y refleja de mejor

manera la obesidad visceral que el IMC, pero la CC tiene sus limitaciones en distinguir entre la grasa visceral y la subcutánea (4)

La obesidad es una morbilidad heterogénea, los estudios epidemiológicos señalan que los individuos obesos metabólicamente sanos y los individuos metabólicamente enfermos con normopeso son una proporción no despreciable de la población en general, con una prevalencia estimada que va de los 10-37% en normopeso y 13-29% en individuos obesos (4,11).

Otro marcadores importantes de obesidad como factor de riesgo cardiovascular es el índice entre los TG y colesterol de alta densidad (C-HDL), se ha reportado previamente como predictores de enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática, resistencia a la insulina y diabetes (3).

La grasa visceral es el componente hormonalmente activo de la grasa corporal total, la cual tiene un papel importante entre la adiposidad y el metabolismo de la glucosa, por lo que se ha asociado a un mayor riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 (DM2), independientemente de la presencia de obesidad (9).

Si bien el mecanismo exacto responsable de la relación entre el exceso de grasa abdominal/visceral y el riesgo metabólico no es claro, distintas hipótesis se han propuesto. La grasa subcutánea esta sometida a estrés obesogénico y tiene capacidad limitada para la hipertrofia o hiperplasia regional de los adipocitos. Una vez que esta capacidad se ve superada, el tejido adiposo se ve forzado a almacenarse en otras regiones, como otros compartimentos en el cuerpo o algunos órganos, que se denominan ectópicos. La grasa visceral se considera el

compartimento ectópico clásico y se asocia a disfunción adiposa o “adiposopatía” (9,12).

La grasa visceral es un tejido productor de citocinas proinflamatorias, adipocinas y moduladores bioquímicos, así como otros factores proinflamatorios que incluyen a la IL-6, IL-1b, inhibidor del activador de plasminógeno-1, factor de necrosis tumoral alfa, angiotensinógeno, factor de crecimiento vascular endotelial y amiloide sérico A. Estos factores contribuyen a la disfunción y a la inflamación sistémica y periférica vascular; estas moléculas actúan en las células de la inmunidad ocasionando una inflamación local y generalizada, además de ocasionar alteraciones en la función endotelial al modular el óxido nítrico vascular y la liberación de superóxidos, modulan las alteraciones vasculares relacionadas con la obesidad que incluyen la hipertensión, diabetes y RI, pero también, la presencia de enfermedades como cáncer y enfermedad de hígado graso no-alcohólico (13).

Al-Dagrhi et al. presentaron en su ensayo una relación inversa entre el VAI y la adiponectina, la cual se expresa en el tejido adiposo y actúa como un agente sensibilizador de insulina, ésta molécula tiene un papel clave en el desarrollo de eventos cardiovasculares puesto que es la única adipocina protectora con propiedades anti diabetogénicas, anti-inflamatorias y anti-aterogénicas (14,15). Ésta relación solamente ocurre con valores de adiponectina y no con otras adipocinas, lo que refleja el papel perjudicial de la adiposidad visceral en la pérdida de mecanismos de defensa y la emergencia de disfunción cardiometabólica. Además, sugiere que la adiposidad visceral puede proveer una herramienta en la estimación indirecta de adiponectina en la práctica clínica (14).

El índice de adiposidad visceral (VAI por su expresión en inglés, visceral adiposity index) se ha identificado como un marcador clínico sencillo de disfunción del tejido adiposo (DTA). El VAI es un modelo matemático empírico, específico de género, basado en parámetros antropométricos (IMC y CC) y funcionales (TG y C-HDL) que además es indicativo de la distribución y funcionalidad de la distribución de grasa (2,16). Si bien es un modelo matemático empírico, no se origina de una suposición teórica, sino de la observación de la relación que existe entre la población normal o con sobrepeso y la relación lineal entre IMC y la enfermedad cardiovascular, a partir de esto se extrapola una ecuación linear (Figura 1) (2).

El VAI ha demostrado una correlación positiva importante con la utilización de glucosa periférica durante pruebas de RI y se asocia de forma independiente con eventos cardio- y cerebrovasculares; además ha sido validado con hallazgos de resonancia magnética, y utilización de glucosa periférica durante las pruebas de euglicemia-hiperinsulinemia para RI (8,12).

El uso de éste marcador tiene el objetivo de identificar la DTA antes de desarrollarse un síndrome metabólico florido o bien una complicación cardiovascular (2).

$$\begin{aligned} \text{Females: VAI} &= \left(\frac{\text{WC}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \right) \\ &\times \left(\frac{\text{TG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right), \\ \text{Males: VAI} &= \left(\frac{\text{WC}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI})} \right) \\ &\times \left(\frac{\text{TG}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\text{HDL}} \right), \end{aligned}$$

FIGURA 1 ECUACIÓN ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL (VAI). CIRCUNFERENCIA DE CINTURA (WC EN CENTÍMETROS), TRIGLICERIDOS (TG EN MMOL/L), INDICE DE MASA CORPORAL (BMI EN KG/M2), COLESTEROL DE ALTA DENSIDAD (HDL EN MMOL/L)

VAI COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL

Amato et al. Demostraron una asociación independiente con riesgo cardiovascular (OR (95% CI): 2.45 (1.52–3.95)) y eventos cerebrovasculares (OR (95% CI): 1.63 (1.06–2.50) en una población de 1,498 pacientes caucásicos en atención primaria. En éste análisis se comprobó la mayor sensibilidad y especificidad de éste marcador comparado con sus componentes individuales (CC, IMC, HDL y TG) con respecto a riesgo cardiovascular y eventos cerebrovasculares (2). En el ensayo conducido por Brahimaj et al. se correlacionaron VAI con la presencia de RI mediante HOMA-RI, lo que subraya que estos índice podría servir como adyuvantes en la identificación temprana de los pacientes en riesgo (9). Se ha descrito también la utilidad del VAI para discriminar entre los componentes del síndrome metabólico (AUC = 0.850 vs. 0.772 para CC) en comparación con otros parámetros antropométricos (17).

El mecanismo que respalda las diferencias en el impacto de la grasa visceral y subcutánea en el riesgo cardiometabólico, incluye las diferencias en la biología del adipocito, los perfiles inflamatorios y su relación con el sistema circulatorio (1). El papel de la grasa visceral en el desarrollo de la enfermedad arteroesclerosa mediante la vía inflamatoria aterotrombótica parece relacionado con la secreción de adipocinas proinflamatorias, y ácidos grasos no-esterificados que son altamente aterogénicos, un estado crónico de inflamación de bajo grado (5,18).

El diagnóstico de pre-hipertensión es sustancialmente prevalente en el mundo, que se refiere a la presencia de presión arterial sistólica entre 120-139 mm Hg o presión arterial diastólica 80-89 mm Hg, se introdujo por primera vez en el JNC-7 (19). Ésta tiende a progresar a hipertensión, con una frecuencia reportada de 50% para aquellos con 65 años o más, en un periodo observacional de 4 años; si bien la progresión depende de factores demográficos, ésta clasificación pretende identificar a individuos en riesgo. En 2002, un meta-análisis que incluyó a 1 millón de adultos en 61 ensayos prospectivos, indicó que el aumento de 10/10mmHg en las presiones sistólica/diastólica está asociado con un incremento dos veces mayor de muerte cardiovascular a partir de 115/75 mmHg (20). Zhang et al. mostraron que el VAI puede ser un factor de riesgo independiente para la progresión a hipertensión en una población pre-hipertensa (RM = 2.565, IC95%: 1.233–5.338, P = 0.012) (21).

Existen alteraciones tempranas en la morfología vascular que pueden ser evaluadas por ultrasonido de alta resolución, como el engrosamiento de la íntima-media de la carótida, el cual es un indicador aceptado de aterosclerosis subclínica. En referencia a la aterosclerosis subclínica, la DTA estimada por VAI se asocia de forma independiente al engrosamiento de las capas íntima-media de la carótida, y a su vez, VAI tiene asociación lineal con HOMA-RI, por lo que puede funcionar no sólo como un marcador de RI sino que además identifica la enfermedad aterosclerosa subclínica, con un índice de medición simple (5,22).

El puntaje de calcio coronario (CAC) es un marcador confiable de aterosclerosis y un predictor importante de eventos cardíacos, puede ser utilizado para evaluar el

riesgo cardiovascular mas allá de los factores de riesgo convencionales. Para descartar una enfermedad coronaria obstructiva, el valor predictivo negativo de un puntaje de calcio 0 es casi del 100%, indica entonces una tasa de eventos cardiovasculares muy baja. Un CAC >100 se asocia con riesgo moderado de riesgo de enfermedad coronaria (7).

Bagyura et al. describieron la asociación de VAI con la presencia de CAC ($r = 0.242$), en su analisis demostraron que VAI es un predictor independiente de mayor probabilidad de presencia de riesgo coronario moderado, es decir, CAC>100, en pacientes hombres (RM 3.21, IC 95%: 1.16-8.85, $p=0.024$). Sin embargo, esta asociación no pudo ser demostrada con la presencia de calcificación con CAC >0 (7). En otros ensayos como el conducido por Park et al. se encontró asociación entre VAI y CAC>100 en ambos géneros, y también con CAC>0 en pacientes con VAI en los terciles mas altos de su ensayo (23). Es posible asumir que debido a que se utilizó el VAI original, éste rendimiento diagnóstico pudiese mejorar una vez adaptados los valores a la población estudiada.

Si bien el modelo VAI fue concebido en una población caucásica, existen varios estudios que confirman su validez con otras poblaciones. En el ensayo de casos y controles conducido por Zhang et al. el VAI se asoció con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres Chinos (24).

Existen resultados contradictorios que se han reportado con respecto a la relación de la obesidad medida por el IMC y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular,

así como las consecuencias metabólicas de la obesidad que varían de acuerdo con la distribución del tejido adiposo (1), si bien existe evidencia científica del VAI como una prueba simple que puede estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular de la población en general, existen algunos otros datos con resultados no concluyentes que hacen necesaria la validación en estudios prospectivos, para comparar el rendimiento de esta prueba con otras mediciones antropométricas.

Oh et al. Desarrollaron una validación del VAI en población coreana, observando una correlación significativa con los factores de riesgo cardiometabólico convencionales, demostrando un rendimiento diagnóstico más adecuado a la fórmula originalmente descrita por Amato et al (1,16). El área bajo la curva (AUC) de 0.858 (DE: 0.006, IC 95%: 0.847-0.870) mostro una diferencia estadísticamente significativa en comparación con otros factores de riesgo cardiovascular como el VAI original, CC, IMC, y el índice TG/HDL. Demostrando además un valor predictivo mejor para eventos cardiovasculares mayores y cerebrovasculares en una base nacional (1).

En el estudio conducido por Xia et al. se desarrolló de la misma manera una validación para el VAI en una población de adultos Chinos, con la intención de identificar a los individuos metabólicamente enfermos. Se correlacionó esta adaptación del VAI con resistencia a la insulina, predicción de síndrome metabólico, hipertensión y diabetes, particularmente en los subgrupos de obesos metabólicamente sanos y pacientes metabólicamente enfermos con normopeso en comparación con el IMC y la CC. El AUC para el diagnóstico de síndrome

metabólico, hipertensión, DM2 y prediabetes fue 0.89(0.88–0.90), 0.72(0.71–0.73), 0.70(0.69–0.71) y 0.67(0.65– 0.68) respectivamente, lo que tuvo un rendimiento diagnóstico mejor que el IMC, la CC y el VAI original, ($p < 0.001$ para todos) (4).

En estos ensayos se remarca la diferencia de distribución de tejido adiposo entre las poblaciones caucásicas y asiáticas; el VAI sin modificaciones tiene una asociación pobre con la predicción de enfermedades cardiovasculares, posiblemente debido a que las diferencias étnicas deben ser consideradas al momento de evaluar éste índice clínico (4).

RELACIÓN DE VAI CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Existe evidencia importante que evidencia a la (RI) como un factor etiológico de enfermedad cardiometabólica, incrementos sutiles en el *modelo de evaluación de la resistencia a la insulina* (HOMA-RI) se asocian con cambios significativos en los índices de función cardiovascular (10).

La prediabetes, definida como uno de los dos siguientes: intolerancia a los carbohidratos o aumento de la glucosa en ayuno, es un estado de alto riesgo para el desarrollo de diabetes. Alrededor de 5-10% de las personas con prediabetes se convierten en diabéticos cada año, aunque ésta progresión varía de acuerdo a las características de la población. De acuerdo con lo descrito por Gu et al. un punto de corte de VAI de 2.2 para prediabetes y 2.8 para diabetes en hombres, corresponde con un AUC 0.601 (IC 95%: 0.568–0.634, $P < 0.001$) y 0.648 (IC 95%: 0.6594–0.701, $P < 0.001$), en prediabetes y diabetes, respectivamente; y un punto de corte de 1.8 para prediabetes y 2.1 para diabetes, corresponde con un

AUC 0.645 (IC 95%: 0.618–0.672, $P < 0.001$) y 0.730 (IC 95%: 0.680–0.780, $P < 0.001$), en prediabetes y diabetes, respectivamente en mujeres (25).

El VAI ha demostrado una asociación fuerte entre la sensibilidad a la insulina (evaluada mediante la prueba de pinzamiento euglicémico-hiperinsulinémico) y la grasa visceral (medida mediante resonancia magnética (1)). El análisis realizado por Oh et al. mostró la elevación del VAI como el principal factor de riesgo para el incremento del HOMA-RI, en una población sin obesidad central. Los resultados sugieren que incluso los pacientes con la CC normal deberían ser evaluados para factores de riesgo cardiometabólico. Los autores recalcan además que VAI tiene un mejor rendimiento que otros parámetros antropométricos para la identificación del fenotipo metabólicamente obeso con normopeso con un rango normal de IMC (1).

Los resultados expuestos por Ferrerira et al. también muestran que el VAI es el mejor predictor para el fenotipo de metabólicamente enfermos con normopeso para ambos sexos, y metabólicamente enfermos con obesidad en mujeres, en la predicción del desarrollo del estado metabólicamente enfermo en hombres. Los autores destacan que el VAI es el indicador con asociación mas fuerte entre los fenotipos que son metabólicamente enfermos, especialmente los individuos con normopeso, con AUC 0.865 para los hombres y 0.843 para mujeres (VAI= 2.19 IQR 1.52-3.19) (26).

Una interconexión compleja entre factores genéticos, ambientales y conductuales, son el mecanismo detrás del fenotipo conocido como “obesidad metabólicamente

sana". Que se caracteriza por un estilo de vida saludable, respuesta mayor a las incretinas, menor distribución de grasa abdominal, menor acumulación de grasa visceral y ectópica, menores niveles de inflamación y mayor sensibilidad a la insulina (12,27). Existe evidencia en la literatura reciente que reporta una tasa alta de conversión hacia el fenotipo no-sano, lo que limita los potenciales beneficios en el riesgo cardiovascular, Kang et al. demostraron una tasa de conversión de aproximadamente el 50%, en los que el VAI se correlaciona con la incidencia de conversión del fenotipo, sugiriendo que un valor aproximado de 1.00 pudiera predecir el deterioro metabólico de los sujetos inicialmente clasificados como metabólicamente sanos (12). El VAI se ha considerado un indicador valioso de la sensibilidad a la insulina, y la asociación de VAI y HOMA-RI se ha validado en diferentes poblaciones incluidas aquellas personas con poliquistosis ovárica (1,28).

VAI EN ESTEATOSIS HEPÁTICA NO-ALCOHÓLICA

La enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), está caracterizada por la acumulación de grandes inclusiones de TG dentro de los hepatocitos en ausencia de consumo crónico de alcohol. Se reconoce que su desarrollo es multifactorial incluyendo factores genéticos y ambientales, pero también se reconoce a esta entidad como el componente hepático del síndrome metabólico, debido a su asociación fuerte con el resto del complejo (29).

Se ha investigado éste marcador en el campo de la hepatología en varios estudios con pacientes con NAFLD, con el objetivo principal de identificar un marcador

clínico que pueda predecir las lesiones necro-inflamatorias y la fibrosis. De acuerdo con algunos autores, VAI puede predecir con certeza la progresión de los cambios histológicos hepáticos de forma mas certera que otros scores no-invasivos ya validados; sin embargo, otros autores refieren que el VAI no es mas preciso que índices antropométricos ya conocidos para discriminar la esteatosis hepática (2).

Estos resultados discordantes pueden ser atribuidos a la selección de los pacientes, probablemente la DTA, que está indirectamente expresada por el VAI, por medio de los ácidos grasos libres y la secreción de citocinas pro-inflamatorias podría participar directamente en ambos la esteatosis hepática y la inducción de inflamación (2).

Se ha mostrado previamente que ambos la RI y la grasa abdominal son factores de riesgo para desarrollar NAFLD. La cirrosis hepática puede ser una consecuencia a largo plazo de NAFLD y esto puede resultar en un riesgo incrementado de mortalidad relacionada a hepatopatía, lo que refuerza la importancia de establecer un diagnóstico temprano.

VAI EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Existen algunas enfermedades endocrinas que exponen a los pacientes a un riesgo cardio-metabólico importante, puesto que los carbohidratos, lípidos e incluso el metabolismo de las proteínas responden a múltiples señales endocrinas, incluidas las que provienen de el tejido adiposo. Éste riesgo es difícil de identificar a través de sistemas de evaluación clásicos, basados esencialmente en factores

cardiovasculares convencionales, en estos pacientes con enfermedad endocrina pero que no han desarrollado un síndrome metabólico florido, la aplicación del VAI pudiera ser útil para identificar aquellos en riesgo (16).

En hombres con hallazgos compatibles con aterosclerosis, el desarrollo de disfunción eréctil relacionado con la presencia de disfunción endotelial, se ha aceptado como un marcador temprano de aterosclerosis. El mecanismo patológico básico se cree esta relacionado con los cambios degenerativos que se observan en la disfunción endotelial, esta relación puede explicarse como una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico antes de presentarse la aterosclerosis, reduciendo así la vasodilatación y empeorando la inflamación. Aunque la relación de la obesidad y la disfunción eréctil no se ha dilucidado, la obesidad y el síndrome metabólico son factores conocidos que deterioran la síntesis de óxido nítrico en el lecho vascular, disminuyen los niveles plasmáticos de testosterona, producen dislipidemia y disfunción endotelial, todos estos factores contribuyen a la fisiopatología de la disfunción sexual (30). Además del proceso inflamatorio conocido en las personas con obesidad, los hombres obesos tienen una actividad de aromatasa incrementada que altera el balance entre la testosterona y el estrógeno, lo que conlleva un déficit relativo de testosterona y un incremento de estradiol. Dursun et al. encontraron una relación entre los niveles de VAI y la presencia de disfunción eréctil 5.18 ± 2.50 vs 3.47 ± 1.76 ($p < .001$), sugiriendo que puede utilizarse en éste contexto clínico como un marcador de riesgo cardiometabólico (31,30).

VAI EN ENFERMEDAD DE OVARIO POLIQUÍSTICO (OPQ)

El síndrome de OPQ, es la enfermedad endocrina mas común entre las mujeres de edad reproductiva, es una entidad heterogénea, más que una patología puramente reproductiva, se ha asociado con alteraciones metabólicas diversas incluido el síndrome metabólico, la obesidad, dislipidemia y RI, así como riesgo cardiovascular (32) La resistencia a la insulina y la obesidad abdominal son características de las pacientes con enfermedad de OPQ; sin embargo puede o no acompañarse de un incremento del IMC. Se ha demostrado la asociación del OPQ con la resistencia a la insulina que es incluso peor con el incremento del IMC. Es también conocido que la obesidad no es necesariamente una expresión del riesgo cardio-metabólico, debido a que existe “obesidad metabólicamente sana” en el cual la distribución ginecoide de la grasa no confiere un riesgo cardio-metabólico (2).

De acuerdo con lo descrito por Abruzzese et al. independientemente de la condición hiperandrogénica, las pacientes con OPQ presenta una sensibilidad disminuida a la insulina y un alto riesgo metabólico. La patogénesis del OPQ se cree por una contribución de diversos factores como condiciones intrauterinas y etapas de la vida extrauterina temprana, factores genéticos y ambientales, pero también la etnicidad. Con valores de corte para VAI que definen la presencia de RI en ésta población de 2.19 (sensibilidad: 81.16% especificidad: 72.15%) con AUC 0.82 ± 0.04 ; $p > 0.05$); de acuerdo con el HOMA-RI los valores predictivos de RI para ésta población son VPP 74.65% y VPN 72.22%, con una certeza diagnóstica que supera a marcadores convencionales (32).

De acuerdo con estos hallazgos en las mujeres con OPQ, es necesario identificar un índice clínico simple que nos permita distinguir el OPQ metabólicamente sano de los no sanos (2). En algunos estudios se ha demostrado que en las mujeres con OPQ, el VAI tiene un incremento en relación con la severidad de la anovulación, resistencia a la insulina y marcadores de inflamación. Esto ha conllevado la verificación de la posible distinción de las mujeres metabólicamente sanas y las metabólicamente no sanas a través de herramientas diagnósticas simples como el IMC, el índice cadera-cintura, la categoría “en riesgo” de la clasificación de la *Androgen Excess Society* (AES) y el VAI (2). Se ha sugerido precisamente la utilidad de esta herramienta en el contexto de la práctica clínica en esta población.

USO Y ESTIMACIÓN DE LÍMITES DE NORMALIDAD

Es importante considerar el VAI como un indicador de riesgo cardiometabólico en todas las condiciones limítrofes en las cuales un síndrome metabólico florido no está presente. Esto explica el hecho de que las variables que integran el VAI están expresadas en los criterios diagnósticos de síndrome metabólico (2). De las cuatro variables presentes en el VAI, los TG tienen el problema de presentar un rango de valores amplio en la población en general, y la CC de cintura la validez disminuida en los pacientes con obesidad mórbida o abdomen péndulo. Por estas razones en algunos ensayos se ha recomendado que no se aplique el VAI, sobre todo en presencia de obesidad mórbida, abdomen péndulo, hipertrigliceridemia severa (2).

Con respecto a esto se ha observado que el valor de TG >3.15 mmol/L (279 mg/dL), tiene un impacto crucial en el cálculo del VAI, en estos casos el valor neto de los TG puede proporcionar mayor información que el VAI en referencia al riesgo cardiometabólico asociado a DTA; lo mismo pudiera aplicarse a los pacientes con obesidad mórbida, en los que la CC no tiene un valor diagnóstico relevante (2).

Amato et al. reportaron puntos de corte apropiados para detectar síndrome metabólico en un ensayo prospectivo, en una población caucásica Siciliana, reportaron 2.52 para pacientes <30 años, 2.23 para pacientes entre 30-42 años, 1.92 para pacientes entre 42-52 años, 1.93 para pacientes entre 52-66 años y 2.99 para pacientes >66 años. Valores superiores a estos se definieron como DTA leve, moderada y severa (18).

Un factor limitante que debe subrayarse es la aplicación del VAI en poblaciones con obesidad mórbida ($IMC >40$ kg/m²), abdomen péndulo, en la presencia de hipertrigliceridemia severa, o bien en pacientes menores de 16 años, puesto que estas características representan en su mayoría un riesgo cardiovascular por sí solas. Entonces este índice no debería extrapolarse indiscriminadamente entre poblaciones y/o en edades menores a las reportadas y se requiere de validación en poblaciones no-caucásicas, debido a su origen en modelo matemático lineal (2).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares persisten como la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. La prevalencia de los factores de riesgo que incluyen a la obesidad y a la resistencia a la insulina tienen una prevalencia con incremento progresivo; lo que inherentemente se convierte en un problema mayor para la salud pública mundial y México no es la excepción. La población mexicana se caracteriza por sus valores bajos de C-HDL y altos de TG y obesidad visceral.

Es bien conocido que la grasa visceral es un factor de riesgo independiente para la presencia de RI y su progresión a DM2. Por sus implicaciones en el estado de inflamación crónica, el exceso de grasa visceral también se asocia con enfermedades cardiovasculares. Las alteraciones generadas en el endotelio, aunadas a la liberación de citocinas proinflamatorias del tejido adiposo disfuncional, pueden ser diagnosticadas antes de que generen un problema mayor en una población en riesgo. Más aún, los pacientes que pertenecen al fenotipo metabólicamente enfermo con normopeso (no identificados por los valores de IMC o CC), suelen omitirse en las campañas preventivas de riesgo cardiometabólico.

En poblaciones previamente estudiadas, el VAI ha permitido identificar a sujetos daño metabólico. Sin embargo, en otros ensayos los resultados no han sido consistentes; esto resulta controversial puesto que el rendimiento diagnóstico puede mejorar de forma importante cuando se adapta esta herramienta a las características étnicas de la población estudiada.

Debido a la carencia de herramientas que identifiquen efectivamente a nuestra población en riesgo, la adaptación del VAI parece una alternativa útil, de fácil acceso, de bajo costo y segura.

JUSTIFICACIÓN

El incremento de complicaciones cardiometabólicas asociadas a la prevalencia creciente de exceso de adiposidad, hacen notar la falta de herramientas diagnósticas que ayuden a identificar de forma certera a sujetos con fenotipo no sano, que tienen con riesgo cardiometabólico aumentado. Esto refleja la necesidad de buscar y adaptar herramientas útiles en la identificación temprana de anomalías metabólicas para dirigir el tratamiento preventivo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El índice de adiposidad visceral adaptado a la población mexicana se asocia con alteraciones en la funcionalidad del tejido adiposo y podría ayudar en la identificación temprana de sujetos con anomalías cardio-metabólicas?

HIPÓTESIS

El índice de adiposidad visceral adaptado a la población mexicana (Mex-VAI) tiene una asociación positiva con las características morfo-funcionales del tejido adiposo y podría ser útil en la identificación de sujetos aparentemente sanos con alteraciones cardiometabólicas

OBJETIVOS

- Adaptar los parámetros para el cálculo de VAI en población mexicana
- Evaluar la asociación del Mex-VAI con características morfo-funcionales del tejido adiposo
- Determinar el punto de corte de Mex-VAI para determinar anomalías metabólicas en población mexicana sana
- Analizar la asociación del Mex-VAI con anomalías cardiometabólicas

PACIENTES Y METODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El presente estudio tiene dos abordajes: en el primero, los sujetos sin enfermedad clínica cardiovascular pertenecientes al estudio *Genética de la Enfermedad Aterosclerosa* (GEA) (33), fueron seleccionados para adaptar VAI a la población mexicana (Mex-VAI). Además, en el grupo aparentemente sano del estudio GEA, se determinó la prevalencia de diabetes, enfermedad de hígado graso y aterosclerosis subclínica, para después evaluar la asociación de estas prevalencias con Mex-VAI (Figura 2a).

En un segundo abordaje, una muestra de sujetos sanos fue seleccionada para participar en el estudio de funcionalidad de tejido adiposo (Figura 2b). Ambos estudios han sido aprobados por los comités de bioética e investigación del Instituto Nacional de Cardiología y se realizaron siguiendo las pautas de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes aceptaron mediante la firma de un consentimiento informado.

Brevemente, el estudio GEA fue diseñado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez para examinar las bases genéticas de la enfermedad aterosclerótica coronaria y para evaluar su relación con los factores de riesgo cardiovascular emergentes y tradicionales en una población de adultos mexicanos. La muestra incluye a 1200 pacientes no aleatorizados con enfermedad coronaria prematura establecida, seleccionados desde la clínica ambulatoria del Instituto Nacional de Cardiología; mientras que el grupo control consta de 1600 sujetos de

entre 35-70 años, sin historia clínica o familiar de CI seleccionados de la consulta del banco de sangre al cual asisten como donadores voluntarios o bien asistieron de forma voluntaria en respuesta a la promoción hecha en los centros de servicio social desde Junio 2008 a Noviembre 2012. Los participantes del grupo control del estudio GEA fueron estudiados de forma extensa, se sometieron a estudios de imagen, exámenes sanguíneos, mediciones antropométricas y a un interrogatorio extenso de su historial médico, además se recolectaron datos socio-demográficos y nutricionales a través de cuestionarios validados por personal experto; basado en los resultados obtenidos y con el propósito de adaptar el VAI a la población mexicana (Mex-VAI) seleccionamos un subgrupo de 340 sujetos (206 mujeres y 134 hombres) del grupo control del estudio GEA para calcular los componentes que son parte del VAI original, y después fueron reemplazados con los obtenidos de la población mexicana, para este propósito se excluyeron los sujetos con diabetes mellitus (glucosa sérica >126 mg/dl) o glucosa capilar >100 mg/dL, hipertensión (TAS >140, TAD >90 mmHg), dislipidemia (TG> 150 mg/dL) o IMC >30 kg/m² .

Por otra parte de la base de datos institucional, cerca de 350 individuos fueron invitados a participar a través de entrevistas telefónicas y personales desde Febrero 2018 a Mayo 2019 En total 68 sujetos sanos aceptaron y fueron enlistados en el estudio de funcionalidad de tejido adiposo; para el presente estudio solo 36 sujetos sanos (72% mujeres) se sometieron a toma de biopsia de tejido adiposo subcutáneo, exámenes sanguíneas, mediciones antropométricas e historial médico, se recolectaron también. A través de cuestionarios validados por

personal experto, información socio-demográfica y nutricional; ninguno de estos sujetos voluntarios tenían diagnóstico de enfermedad cardiovascular, dislipidemia (TG <400mg/dL), enfermedades infecciosas, diabetes diagnosticada, historial de cáncer o enfermedades autoinmunes. Con base en los resultados bioquímicos, los sujetos fueron estratificados por su HOMA-RI. Los sujetos con HOMA-RI por arriba de la mediana (>2.09) fueron clasificados como HOMA-RI alto y los sujetos con HOMA-RI menor a este valor se clasificaron como HOMA-RI normal.

Adicionalmente, usando el grupo control del estudio GEA, las prevalencias de diabetes (glucosa >126mg/dL), enfermedad de hígado grado (radio densidad hígado/bazo <1.0) y aterosclerosis subclínica (calcio coronario >0), fueron calculadas en el grupo control del estudio GEA, para evaluar su asociación con el Mex-VAI; para este análisis se excluyó a los sujetos con TG > 280 mg/dL o IMC > 40 kg/m² (Figura 2a).

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ANTROPOMÉTRICA

Todos los participantes fueron entrevistados por personal entrenado y completaron cuestionarios que recolectaba información detallada referente a su historial médico, información demográfica, historia de enfermedad coronaria, uso de fármacos, alcohol y tabaco; la talla, peso y circunferencia de cintura (CC) fueron medidos, IMC fue calculado con base en el peso (kg) dividido por la talla (m²). La CC fue medida a la altura de la cicatriz umbilical con el paciente de pie. Después de 10 minutos en reposo, se realizó medición de la presión arterial en tres ocasiones, para el análisis se utilizó el promedio de la segunda y tercera medición.

MEDICIONES BIOQUÍMICAS.

Para los sujetos en ambos estudios, se obtuvieron muestras sanguíneas de la vena antecubital de cada paciente después de ayuno nocturno de 12 horas, después de permanecer 20 minutos en reposo. La glucosa sérica, colesterol total, TG, C-HDL, fueron medidos utilizando procedimientos estandarizados (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se estimó mediante la fórmula De Long et al. (34). Se determinó proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) mediante inmunonefelometría en BN Pro Spec nephelometer (Dade Behring, Marburg, Hesse, Germany), de acuerdo con el método del fabricante. Se cuantificaron Leptina, Interleucina-6 (IL-6), Interleucina 1 β (IL-1 β), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), inhibidor de activación de plasminógeno-1 (PAI-1), insulina y adiponectina utilizando un sistema Bio-Plex (Bio-Rad Inc, Hercules, CA, USA). Además se calculó el índice adiponectina/leptina (ALR). La resistencia a la insulina se estimó mediante el modelo de evaluación de homeostasis para índice de resistencia a la insulina (HOMA-RI) usando la siguiente fórmula: $HOMA-RI = (Glucosa [mmol/l] \times Insulina [\mu IU/l]) / (22.5)$.

BIOPSIAS DE TEJIDO ADIPOSO

En los 68 voluntarios sanos del estudio de funcionalidad de tejido adiposo, se obtuvieron muestras de tejido adiposo subcutáneo de la región periumbilical, usando técnica quirúrgica bajo anestesia local con lidocaína al 2% después de ayuno nocturno. Las biopsias fueron enjuagadas con solución salina estéril y se

retiraron cualquier tejido sanguíneo o de vasos sanguíneos visibles. Una fracción pequeña del tejido se fijó en paraformaldehído y parafina para el análisis posterior del tamaño y área de los adipocitos.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

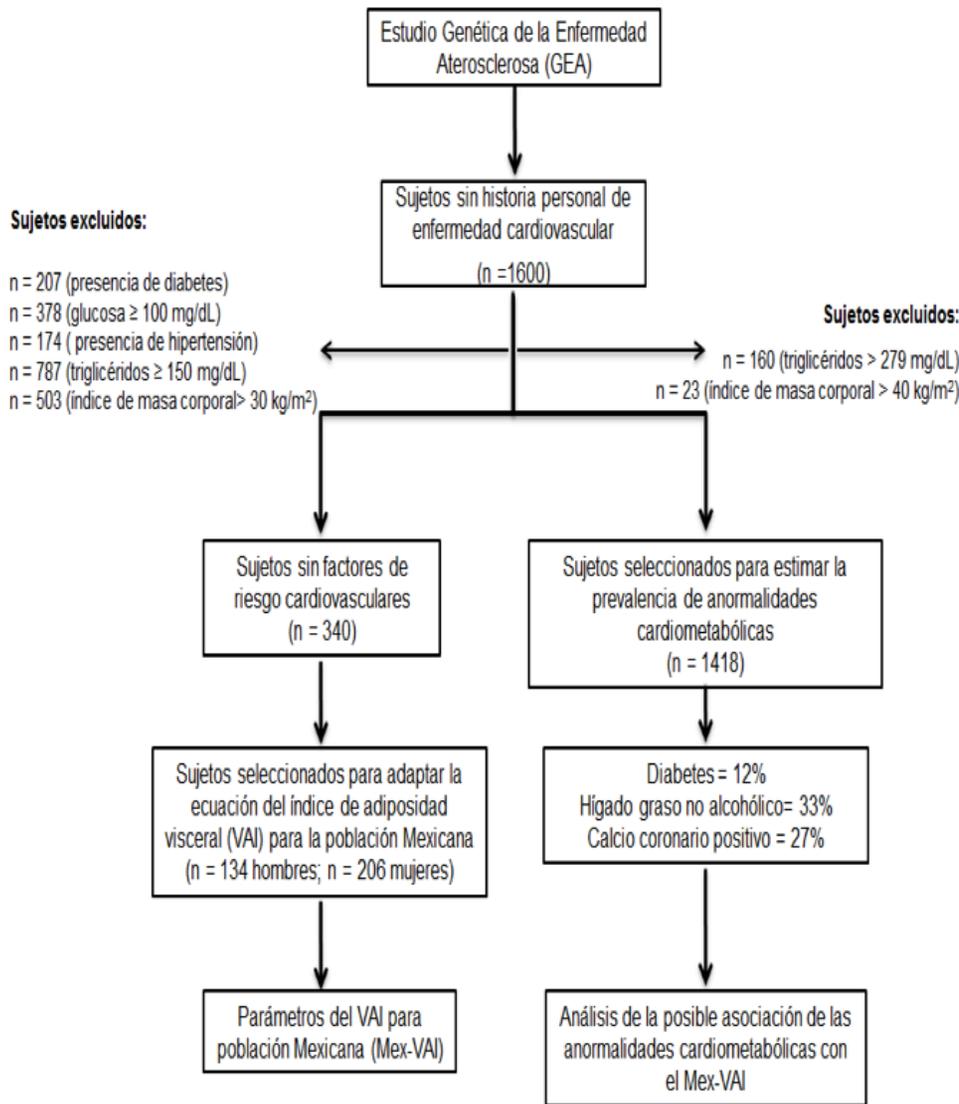
Los participantes del grupo control pertenecientes al estudio GEA se sometieron a la realización de una tomografía computarizada para determinar la presencia de hígado graso o calcio arterial coronario. TC es un método validado para la medición del CAC (35) y hígado graso no-alcohólico (36); TC de tórax se realizó utilizando un sistema de tomografía helicoidal con multidetector de 64 canales (Somatom Sensation, Siemens), las imágenes fueron interpretadas por radiólogos expertos. Se determinó mediante las imágenes el calcio coroario (CAC) utilizando el método Agatston (35), la aterosclerosis subclínica se definió como la presencia de un score CAC >0. Para determinar la atenuación del hígado y bazo, un solo corte de obtuvo entre los niveles T11-T12 o T12-L. Enfermedad de hígado graso no-alcohólico (NAFLD) se definió como la atenuación del índice hígado/bazo menor a 1-0 (36).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software 15.0 (SPSS Chicago, IL, USA) y MedCalc version 11.4.2.0 (MedCalc Software bvba). Los datos se presentan como medias \pm desviación estándar, mediana (rangos intercuartiles), y número de sujetos (porcentajes). Las comparaciones de grupos se hicieron

mediante las pruebas t de Student, U Mann-Whitney o Chi cuadrada, respectivamente y para la correlación de variables se utilizó la prueba de Spearman. La utilidad diagnóstica de Mex-VAI se definió mediante el área bajo la curva en un análisis ROC. Se utilizó MedCalc version 11.4.2.0 (MedCalc Software bvba) para comparar los valores de de AUC. El punto de corte óptimo se determinó mediante el índice de Youden maximo. Se realizó un modelo para análisis de regresión logística a fin de evaluar la asociación de Mex-VAI con DM2, aterosclerosis subclínica y enfermedad de hígado graso no-alcohólico, el modelo fue ajustado para edad, género y uso de tabaco como posibles intervinientes, los resultados se muestran como OR e IC 95%; el valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

A



B

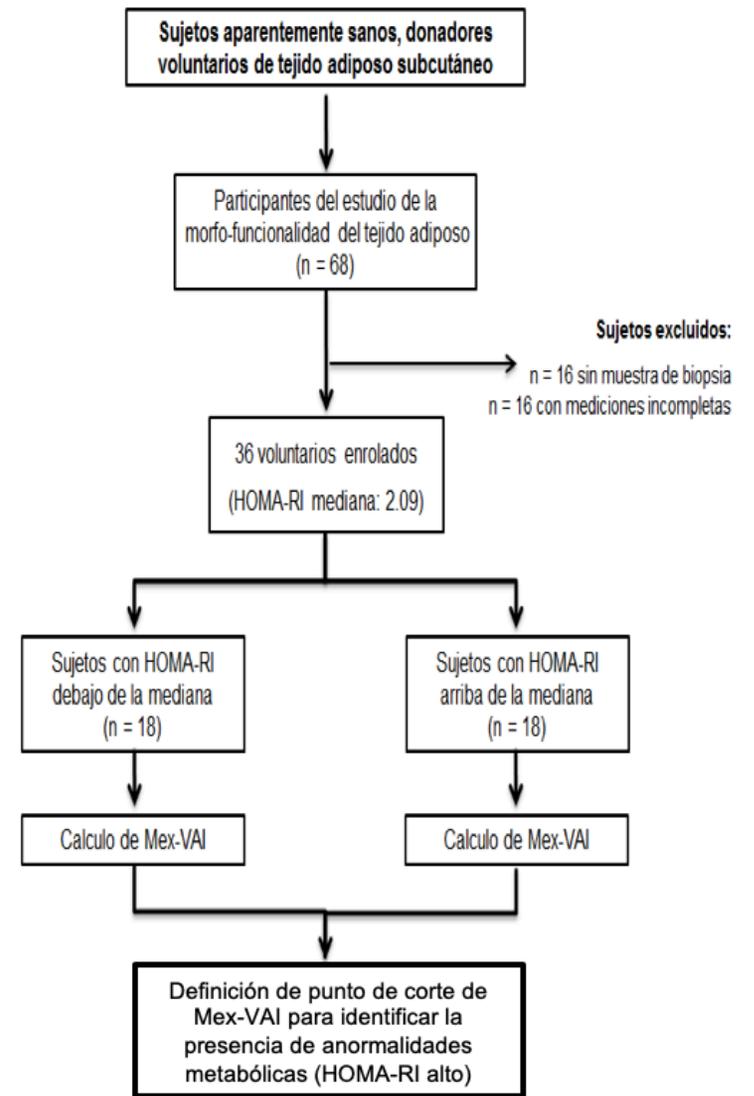


FIGURA 2. PROCESO DE RECLUTAMIENTO. A) SUJETOS SIN ENFERMEDAD CLÍNICA CARDIOVASCULAR PERTENECIENTES AL ESTUDIO GENETICS OF ATHEROSCLEROTIC DISEASE (GEA), B) SUJETOS VOLUNTARIOS APARENTEMENTE SANOS

RESULTADOS

El grupo control del estudio GEA incluyó a 1600 sujetos sin enfermedad arterial coronaria (50.8% mujeres), con una media de edad de 53 ± 9 años e IMC 28.4 ± 4.3 Kg/m². Como se mencionó previamente, la fórmula original para el cálculo del VAI se conforma de dos partes: el modelo de distribución adiposa (MOAD) y los valores medios de TG y HDL-C. Con el propósito de adaptar el VAI a la población mexicana, se seleccionó a un subgrupo de los sujetos control del estudio GEA que no tuvieran factores de riesgo cardiometabólico. En total se incluyó a 340 sujetos (60% mujeres) con edad media de 52 ± 10 años, IMC de 25.1 ± 2.5 Kg/m², TG de 102.6 (81-124) mg/dL, C-HDL de 57.4 (52-66) mg/dL y CC de 55.8 ± 8.5 cm. Los sujetos fueron estratificados por género. Se calculó la relación lineal entre el IMC y la CC para estimar el MOAD. Se encontró una correlación lineal significativa positiva entre el IMC y la CC en hombres $CC = 28.97 + 2.42 * BMI$ ($r^2: 0.607$; $p < 0.001$) y mujeres $CC = 27.70 + 2.45 * BMI$ ($r^2: 0.606$; $p < 0.001$). Los valores medios de TG (hombres 1.37 mmol/L y mujeres 1.32 mmol/L) y de C-HDL (hombres 1.19 mmol/L y mujeres 1.43 mmol/L) se determinaron para ser introducidos a la fórmula para el cálculo del Mex-VAI. La ecuación final del VAI adaptado a la población mexicana se muestra en la siguiente ecuación:

$$\text{Mex-VAI hombres} = \left(\frac{CC}{28.97 + (2.42 * IMC)} \right) \left(\frac{TG}{1.37} \right) \left(\frac{1.19}{HDL} \right)$$

$$\text{Mex-VAI mujeres} = \left(\frac{CC}{21.70 + (2.45 * IMC)} \right) \left(\frac{TG}{1.32} \right) \left(\frac{1.43}{HDL} \right)$$

En el estudio de funcionalidad de tejido adiposo se incluyó a 36 individuos sanos (72% mujeres), con edad promedio 57 ± 9 años y un IMC de 26 ± 4 kg/m². La Tabla 1 muestra las características clínicas y bioquímicas de los sujetos de estudio estratificados de acuerdo a la mediana de HOMA-RI (normal: HOMA-RI < 2.09; alto: HOMA-RI \geq 2.09). A pesar de que ambos grupos tuvieron edad, IMC y CC similares, en contraste con el grupo de HOMA-RI normal, los sujetos con HOMA-RI alto tuvieron cifras mayores de TG ($p= 0.007$) y Mex-VAI ($p=0.007$). Por definición insulina y el HOMA-RI fueron más altos en los sujetos categorizados como HOMA-RI alto. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las variables de glucosa, C-HDL, colesterol total, C-LDL, tabaquismo o presión arterial sistólica y diastólica.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de sujetos aparentemente sanos con HOMA-RI normal o alto

	Sujetos aparentemente sanos		p*
	HOMA-RI normal n=18	HOMA-RI alto n=18	
Mujeres, n (%)	12(66)	14 (77)	0.457
Edad (años)	57 ± 10	56 ± 7	0.870
IMC (kg/m ²)	26 ± 3	27 ± 5	0.258
Circunferencia de cintura (cm)	85 ± 7	90 ± 10	0.085
Triglicéridos (mg/dL)	111 (87-129)	183(121-223)	0.007
C-HDL (mg/dL)	49 ± 13	43 ± 11	0.259
Mex-VAI	0.89 (0.7-1.2)	1.88 (1.1- 2.5)	0.007
Glucosa (mg/dL)	96 ± 8	102 ± 9	0.053
Colesterol total (mg/dL)	168 ± 34	189 ± 50	0.133
C-LDL (mg/dL)	101 ± 28	121 ± 86	0.171
Insulina (μUI/L)	6.1 (4.6-8.2)	11.1 (8.3-12.7)	<0.001
HOMA-RI	1.5 (0.9-1.9)	2.7 (2.1-3.1)	<0.001
Tabaquismo, n (%)	4 (22)	3 (16)	0.674
Presión arterial diastólica (mm Hg)	70 ± 8	73 ± 8	0.247
Presión arterial sistólica (mm Hg)	112 ± 16	120 ± 15	0.128

Los valores son expresados como número (porcentaje), media ± desviación estándar o media (rango intercuartil). HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; Mex-VAI: índice de adiposidad visceral adaptado para población mexicana; C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Las características morfo-funcionales del tejido adiposo de los sujetos a los que se les tomo biopsia se muestran en la Tabla 2. Como se puede observar, comparados con los sujetos que tuvieron HOMA-RI normal, los sujetos con HOMA-RI elevado se caracterizaron por presentar valores significativamente más altos de PCR-hs ($p=0.005$); así como tendencia a presentar cifras más altas de MCP-1, IL-1 β , PAI-1 e IL-6. A pesar de que las concentraciones circulantes de leptina fueron significativamente más altas en el grupo con HOMA-RI elevado ($p=0.029$), los valores de adiponectina solo mostraron tendencia a ser más bajos en este grupo. Sin embargo, es importante mencionar que el índice de adiponectina/leptina, utilizado como marcador de funcionalidad del tejido adiposo, fue significativamente menor en los participantes con HOMA-RI elevado ($p=0.015$). El análisis de las características morfológicas de las biopsias de tejido adiposo muestra que los sujetos con HOMA-RI elevado también se caracterizaron por presentar menor número de adipocitos ($p<0.001$), pero adipocitos de mayor tamaño ($p<0.001$). Lo anterior refleja la presencia de adipocitos hipertróficos, generalmente asociados a deterioro en la función de este tejido.

El análisis de la relación del Mex-VAI con las características morfo-funcionales del tejido adiposo de los 36 sujetos a los que se les tomo muestra de tejido adiposo subcutáneo, se muestra en Figura 3. Como se puede observar, el Mex-VAI se encontró estrechamente correlacionado tanto con las características estructurales (número y área de adipocitos) como funcionales (adiponectina, leptina e índice de adiponectina/leptina) del tejido adiposo. Por otro lado, a pesar de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas de los marcadores de

inflamación entre los sujetos con HOMA-RI normal o elevado (Tabla 2), el análisis de correlación del Mex-VAI con estos marcadores de inflamación indican una estrecha y significativa relación del Mex-VAI con la PCR-hs, la IL-1 β y la MCP-1 en los 36 sujetos estudiados (Figura 4).

Tabla 2. Marcadores de Inflamación y características morfo-funcionales del tejido adiposo de sujetos aparentemente sanos con HOMA-RI normal o alto.

Características		Sujetos aparentemente sanos		
		HOMA-IR normal n=18	HOMA-IR alto n=18	<i>p</i> *
<i>Inflamatorias</i>	PCR-hs (pg/mL)	0.92 (0.7-1.4)	2.1 (1.4-3.2)	0.005
	IL-1 β (pg/mL)	0.98 (0.7-1.5)	1.52 (0.8-1.7)	0.277
	IL-6 (pg/mL)	2.9 (2.2-4.1)	3.7 (2.5-4.2)	0.467
	MCP-1 (pg/mL)	13.8 (10.3-16.6)	14.9 (11.2-21.9)	0.255
	PAI-1 (ng/mL)	6.9 (5.4-7.5)	7.4 (5.6-9.2)	0.174
<i>Morfo-funcionales</i>	Adiponectina (μ g/mL)	9.1 (8.1-11.1)	8.0 (7.0-8.6)	0.062
	Leptina (ng/mL)	0.81 (0.6-1.7)	1.9 (0.9-3.3)	0.029
	Índice Adiponectin/Leptin (ALR)	9.8(5.6-17.1)	4.3 (2.2-7.3)	0.015
	Numero de adipocitos	386 \pm 83	286 \pm 65	< 0.001
	Área de adipocitos (μ m ²)	1899 \pm 420	2734 \pm 571	< 0.001
	Área de adipocitos/ número de adipocitos	5.1 (3.6-6.4)	9.4 (8.2-12.7)	< 0.001

Los valores se expresan como medias \pm desviaciones estándar o mediana (rangos intercuartiles) con prueba t Student o U Mann-Whitney HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos; PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno.

FIGURA 3. CORRELACIÓN DEL MEX-VAI CON LAS CARACTERÍSTICAS MORFO-FUNCIONALES DEL TEJIDO ADIPOSO

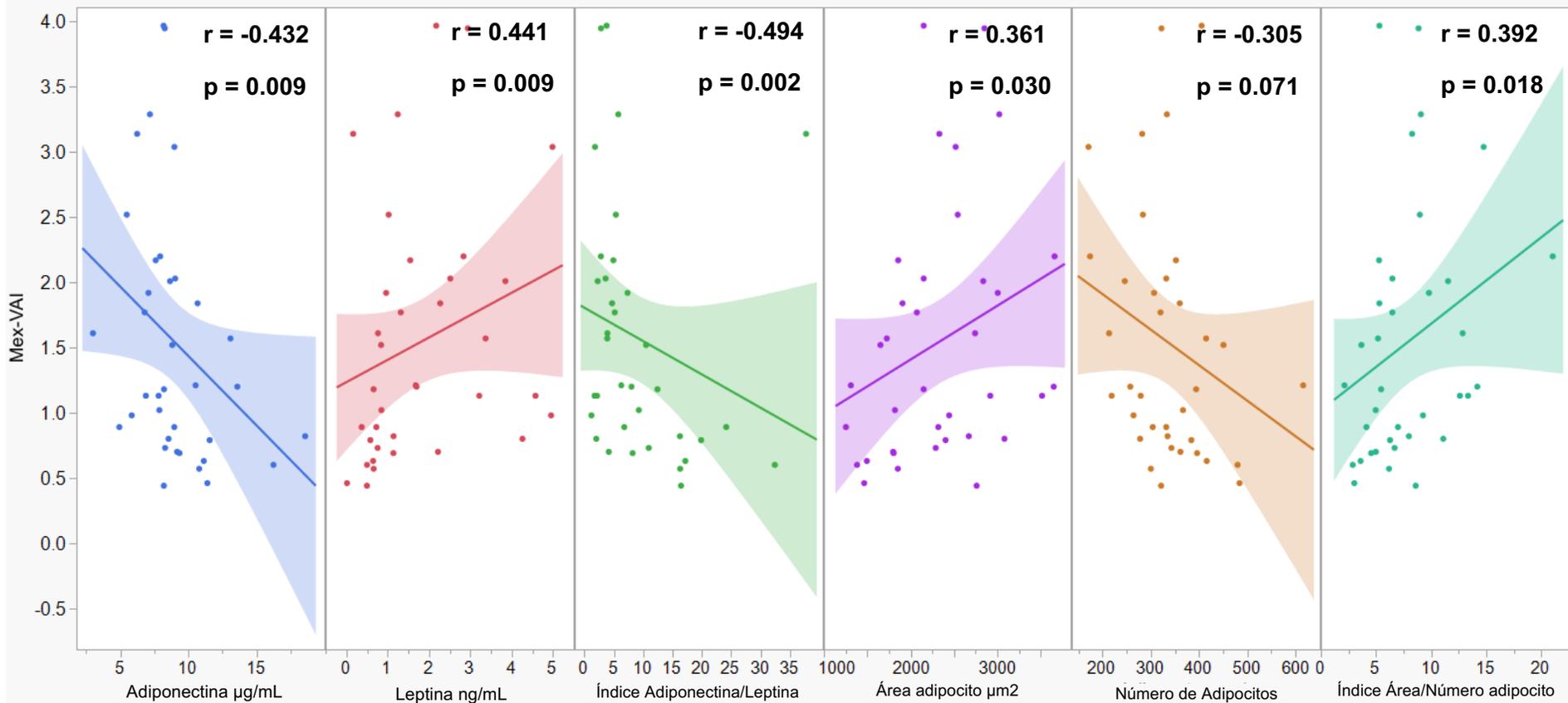
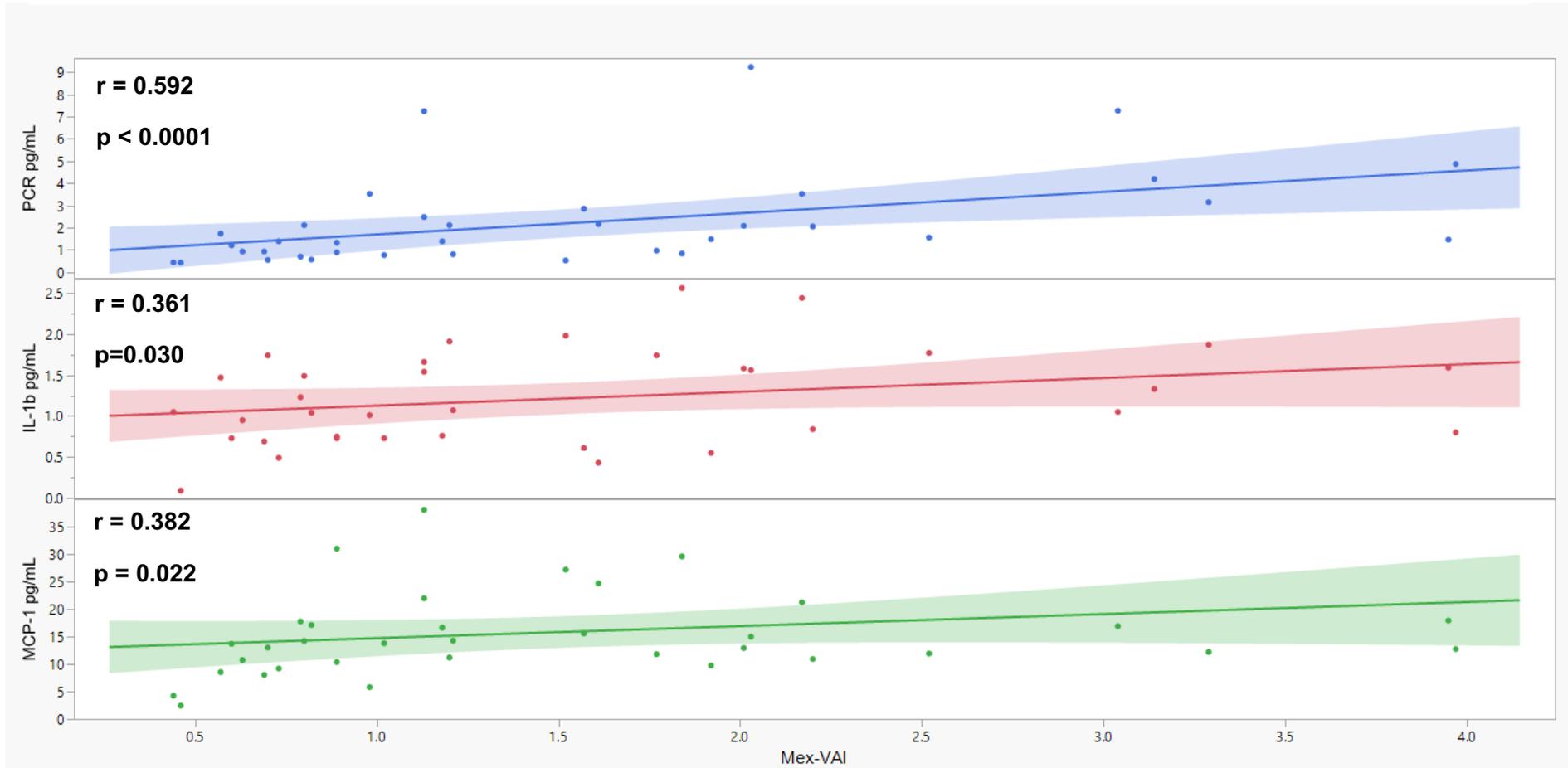
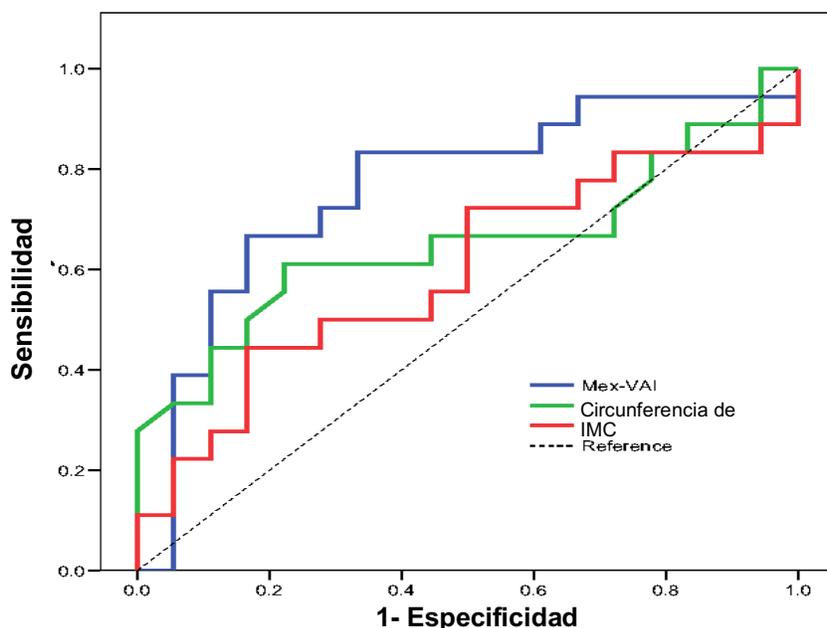


FIGURA 4. CORRELACIÓN DE MEX-VAI CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA



El análisis de las curvas ROC muestra que en comparación con el IMC y la circunferencia de cintura, el área bajo la curva del Mex-VAI si se asocia significativamente con el HOMA-RI elevado (Figura 5). Adicionalmente, de acuerdo con el índice de Youden, se encontró que un valor de Mex-VAI superior de 1.075 podría ser útil en la identificación de sujetos con HOMA-RI elevado (sensibilidad de 83% y especificidad de 67%).

FIGURA 5. CURVA ROC PARA PREDICCIÓN DEL HOMA-RI



Curvas ROC para predicción del HOMA-RI elevado

Índice	AUC	SE	IC 95%	p
Mex-VAI	0.762	0.084	0.597 to 0.927	0.007
CC	0.653	0.096	0.465 to 0.840	0.117
IMC	0.596	0.097	0.405 to 0.786	0.327

HOMA-RI: índice homeostático de resistencia a la insulina; AUC: área bajo la curva; SE: error estándar; IC: intervalo de confianza; Mex-VAI: índice de adiposidad visceral adaptado para población mexicana; CC: circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal.

Finalmente, en el grupo control del estudio GEA (n = 1418) se calcularon las prevalencias de diabetes (12%), hígado graso no alcohólico (33%) y aterosclerosis sub-clínica (calcio arterial coronario > 0: 27%), con objeto de validar la utilidad del punto de corte del Mex-VAI en la identificación de estas anormalidades cardiometabólicas. Como se muestra en la Tabla 3, el análisis de regresión logística indica que el valor de Mex-VAI mayor a 1.075 se asocia significativamente con la presencia de diabetes, hígado graso y aterosclerosis sub-clínica; aún después de ajustar por otros factores de riesgo bien establecidos como la edad, el sexo y el consumo de tabaco.

TABLA 3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EVALUAR LA ASOCIACIÓN DEL MEX-VAI CON LA PRESENCIA DE ALTERACIONES CARDIOMETABÓLICAS

	Mex-VAI		
	RM	IC 95%	<i>p</i>
Diabetes mellitus tipo 2	1.99	1.38 - 2.89	<0.0001
Hígado graso no alcohólico	2.71	2.09 - 3.52	<0.0001
Aterosclerosis sub-clínica	1.40	1.04 - 1.88	0.025

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza. Aterosclerosis sub-clínica definida como la presencia de calcio arterial coronario.

DISCUSION

Las enfermedades cardiovasculares persisten como las principales causas de mortalidad en el mundo. Debido a la carga progresivamente mayor en la morbilidad y mortalidad mundial, es de importancia prioritaria encontrar alternativas de abordaje diagnóstico temprano de sujetos con anomalías metabólicas, con objeto de impactar positivamente en la supervivencia de esta población en riesgo elevado. Como se ha mencionado previamente, existen múltiples factores de riesgo cardiometabólico entre los que sobresalen la presencia de obesidad, RI y DM2. Considerando lo anterior, se han descrito múltiples variables metabólicas y antropométricas a fin de identificar un grupo poblacional en riesgo. Entre estas opciones, Amato et al. describieron una herramienta que demostró, en una población caucásica, un rendimiento diagnóstico apropiado con respecto al riesgo cardiovascular (2). Ésta herramienta se ha validado en otras poblaciones no-caucásicas a fin de adaptar las variables a las principales características antropométricas, de la población estudiada. Es posible asumir que el rendimiento diagnóstico de esta herramienta puede mejorar al adaptar las variables de los componentes del modelo distribución adiposa, como se ha hecho previamente (1,4,24). Al realizar la selección y adaptación del modelo se permiten establecer constantes que incrementen la posibilidad de diagnosticar una población en riesgo con las características que distinguen a los mexicanos, dentro de las que sobresalen los niveles séricos menores de C-HDL, mayor cantidad de TG y la alta prevalencia de adiposidad. Aún más importante es la identificación de sujetos con normopeso pero metabólicamente enfermos, como lo

descrito previamente por Kang et al. (37) y por Xia et al. (4), quienes establecieron parámetros para identificar a los sujetos que de otra manera hubiesen permanecido con el riesgo cardiovascular incrementado y también la posibilidad de desarrollo de diabetes mellitus, ofreciendo de forma prematura una intervención que potencialmente reduce la probabilidad de morbilidad y mortalidad.

Además de proponer los parámetros para la adaptación del VAI a la población mexicana, en el presente trabajo se analiza la asociación del Mex-VAI con las características morfo-funcionales del tejido adiposo, lo que destaca el valor pronóstico de esta herramienta sobre una patología en estado subclínico. Los resultados del presente trabajo indican que los pacientes con mayor Mex-VAI, tienen una cantidad menor de adipocitos pero con un área mayor; lo que refleja hipertrofia celular del tejido adiposo. Adicionalmente, éstos pacientes también mostraron anomalías en la concentración de marcadores de disfunción de tejido adiposo, como la adiponectina, la leptina y marcadores de inflamación circulantes como la PCR-hs, ($r = 0.592$, $p=0.005$), la IL-1 β ($r = 0.361$, $p=0.030$) y la MCP-1 ($r = 0.382$, $p=0.022$); lo que refuerza la hipótesis proinflamatoria asociada a la disfunción del tejido adiposo.

Considerando que uno de los objetivos del presente estudio era identificar a los sujetos con riesgo cardiometabólico elevado, se utilizaron curvas ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico del Mex-VAI, en relación a las concentraciones elevadas del HOMA-RI (> 2.09). Los resultados, muestran que a diferencia del IMC y de la CC, el Mex-VAI si se asocia con los valores elevados de HOMA-RI, con área bajo la curva de 0.762 e intervalo de confianza de 95: 0.597-0.927 ($p =$

0.007). El análisis también permitió establecer un punto de corte óptimo, el cual se describe como 1.075 con el que se obtiene una sensibilidad de 83% con especificidad de 67%.

En varios estudios previos se ha asociado al VAI, en su forma original, con la presencia de factores de riesgo cardiovascular conocidos, entre los que vale la pena resaltar el calcio coronario. Bagyura et al. mostraron al VAI como un predictor independiente de riesgo coronario moderado con $CAC > 100$ (RM 3.21, IC 95%: 1.16-8.85, $p=0.024$) (7). Consistente con este hallazgo, el presente estudio muestra que el Mex-VAI > 1.075 se asocia significativa e independientemente con el $CAC > 0$ (RM: 1.40; IC 95%: 1.04-1.88, $p = 0.025$). Dentro del espectro de manifestaciones clínicas del síndrome metabólico, se identifica al hígado graso no alcohólico como el componente hepático de este padecimiento y se han descrito algunos factores antropométricos para su diagnóstico temprano. Sin embargo, en el presente trabajo se muestra que independientemente del IMC y de la CC, el Mex-VAI elevado puede ser útil como herramienta diagnóstica no invasiva de la presencia del daño hepático (RM 2.71; IC 95%: 2-09-3.52, $p < 0.001$), lo que podría ayudar a reducir la posibilidad de morbi-mortalidad relacionada con esta hepatopatía. Finalmente, nuestros datos también mostraron que el punto de corte establecido para el Mex-VAI, permite identificar a sujetos con un daño metabólico más avanzado como la diabetes mellitus tipo 2. En este caso, los datos sugieren que las cifras elevadas del Mex-VAI podrían asociarse hasta con 99% mayor probabilidad de tener DM2 (RM 1.99; IC 95%: 1.38-2.89, $p < 0.001$).

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en la literatura en el que se evalúa la utilidad diagnóstica del VAI para identificar anomalías cardiometabólicas tempranas, en relación con las características morfológicas del tejido adiposo, identificadas de manera precisa mediante la toma de una muestra de grasa subcutánea. Es importante señalar que los resultados del presente trabajo también muestran una estrecha relación del Mex-VAI con las concentraciones plasmáticas de leptina y adiponectina; así como con el índice adipocina/leptina, que han sido validados como marcadores de funcionalidad del tejido adiposo (14, 15). Si bien existe una tendencia mundial hacia la aceptación social de los diferentes somatotipos entre la población; las cuales son resultado de factores socio-demográficos influenciados por el avance tecnológico, los hallazgos del presente estudio aportan datos que ayudan a identificar anomalías asociadas con la inflamación como parte del mecanismo de generación de daño cardiometabólico en sujetos aparentemente sanos en los que podría ser de importancia la implementación de intervenciones tempranas.

Uno de las principales fortalezas del presente estudio es la extensa cantidad y caracterización clínica y paraclínica de los participantes incluidos en el estudio GEA, lo que permitió la selección adecuada de sujetos sanos para la adaptación de las variables del VAI original a la población mexicana, así como la estimación de las prevalencias de enfermedades cardiometabólicas. Además, en comparación con estudios previos, el presente trabajo permite hacer una validación del uso del Mex-VAI con la morfo-funcionalidad del tejido adiposo evaluado de manera directa en biopsias. Entre las posibles limitaciones del

estudio, destaca lo descrito previamente en cuanto a la utilidad limitada del VAI en sujetos con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$, con abdomen péndulo, con $TG > 279 \text{ mg/dL}$ y en población de edad menor a 16 años. Por otro lado, debido a la naturaleza transversal de nuestro estudio, este tiene la limitación de permitir establecer asociaciones pero sin establecer causalidad; es imposible determinar en este punto cuál será el comportamiento de los sujetos de nuestra población con las alteraciones descritas. Esto abre una puerta para realizar estudios prospectivos, que permitan incrementar el valor del Mex-VAI como predictor de la progresión de enfermedades cardiometabólicas.

CONCLUSIONES

El presente ensayo demuestra la utilidad de la adaptación de un índice de adiposidad a la población mexicana para identificar sujetos en riesgo, una herramienta que utiliza parámetros clínicos y paraclínicos de uso frecuente, por lo que sin incrementar el riesgo ni el costo, aporta al arsenal del diagnóstico del clínico para la identificación temprana del espectro que conforma el síndrome metabólico, con la intención de generar una intervención que sea lo suficientemente temprana para reducir el riesgo cardiovascular, independientemente del fenotipo del sujeto y su adiposidad. El Mex-VAI si permite identificar a la población en riesgo, es necesario realizar estudios prospectivos que incrementen el valor diagnóstico y pronóstico del Mex-VAI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oh SK, Cho AR, Kwon YJ, Lee HS. Derivation and validation of a new visceral adiposity index for predicting visceral obesity and cardiometabolic risk in a Korean population. *PLoS ONE*. 2018; 13(9): p. e0203787.
2. Calogero Amato , Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *International Journal of Endocrinology*. 2014 April; 2014(730827).
3. Huang W, Shu L, Zhao H, Chen S, Zhang H. Association of the Triglyceride to High-Density Lipoprotein Ratio and the Visceral Adiposity Index with Metabolic Syndrome in Diabetic Susceptible Population. *Horm Metab Res*. 2020; 52: p. 95-103.
4. Xia MF, Chen Y, Lin HD, Ma H, Li XM. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Sci Rep*. 2016; 6(38214).
5. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Hieronimus1 A, Rietig R. Visceral Adiposity Index as an Independent Marker of Subclinical Atherosclerosis in Individuals Prone to Diabetes Mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019; 26(9): p. 821-834.
6. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Semolic A. Central adiposity markers, plasma lipid profile and cardiometabolic risk prediction in overweight-obese individuals. *Clin Nutr*. 2019; 38(3): p. 1171-9.
7. Bagyura Z, Kiss L, Luz A, Csobay-Novak C. Association between coronary atherosclerosis and visceral adiposity index. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2020; 30(5): p. 796-803.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounppu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004; 364(9438937): p. 952.
9. Brahimaj A, Rivadeneira F, Muka T, Sijbrands EJG, Franco OH. Novel metabolic indices and incident type 2 diabetes among women and men: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 2019; 62: p. 1581–1590.
10. Ji B, Qu H, Wang H, Wei H, Deng H. Association Between the Visceral Adiposity Index and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance in Participants With Normal Waist Circumference. *Angiology*. 2017; 68(8): p. 716-721.
11. Badoud F, Perreault M, Zulyanik MA, Mutch M. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J*. 2015; 29: p. 748-758.
12. Kang YM, Jung CH, Cho YK, Jang JE, Hwang JY. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. *PLoS ONE*. 2017; 12(6): p. e0179635.
13. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(4): p. 505-28.
14. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43(2): p. 183–189.
15. Spranger J, Kroke A, Mohlig M. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361: p. 226-228.
16. Amato MC, Giordano C, Galia M. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): p. 920-922.
17. Motamed N, Khonsari R, Rabiee B, Ajdarkosh H, Hemasi GR. Discriminatory Ability of Visceral Adiposity Index (VAI) in Diagnosis of Metabolic Syndrome: A Population Based Study. *Exp Clin*

- Endocrinol Diabetes. 2017; 125: p. 202-207.
18. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10(183).
 19. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Joint National Committee on the Prevention, Detection Evaluation Treatment of High Blood, Pressure, Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hyper. *Hypertension*. 2003; 41(6): p. 1178-1179.
 20. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R. Pro- spective Studies, Collaboration (2002) 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*. ; 360(9349): p. 1903-1913.
 21. Zhang Z, Shi D, Zhang Q, Wang S, Liu K. Visceral adiposity index (VAI), a powerful predictor of incident hypertension in prehypertensives. *Internal and Emergency Medicine*. 2018; 13: p. 509-516.
 22. Gast KB, den Heijer M, Smit JW, Widya RL. Individual contributions of visceral fat and total body fat to subclinical atherosclerosis: The NEO study. *Atherosclerosis*. 2015; 241: p. 547-554.
 23. Park HJ, Kim J, Park SE, Park CY, Lee WY. Increased risk of subclinical atherosclerosis associated with high visceral adiposity index in apparently healthy Korean adults: the Kangbuk Samsung Health Study. *Ann Med*. 2016; 48(6): p. 410-6.
 24. Zhang X, Shu O, Li H. Visceral adiposity and risk of coronary heart disease in relatively lean Chinese adults. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168(3): p. 2141-2145.
 25. Gu D, Ding Y, Zhao Y, Qu Q. Visceral Adiposity Index was a useful Predictor of Prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018; 126(10): p. 596-603.
 26. Ferreira FG, Juvanhol LL, Guimarães da Silva DC, Zerbato Longo G. Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population-based study. *Public Health Nutrition*. 2019; 22(9): p. 1545-1554.
 27. Appleton S, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL. Diabetes and cardiovascu- lar disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes care*. 2013; 36(8): p. 2388–94.
 28. Zheng SH, Li XL. Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 26: p. 1-15.
 29. Grotti-Clemente AP, Molin-NEtto BD, de Carvalho-Ferreira JP, de Silveira-Campos RM. Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2016; 34(1): p. 47-55.
 30. Akdemir AO, Karabakan M, Aktas BK, Bozkurt A. Visceral adiposity index is useful for evaluating obesity effect on erectile dysfunction. *Andrologia*. 2019;(e13282.).
 31. Dursun M, Besiroglu H, Sami SC, Otunctemur A. Increased visceral adiposity index associated with sexual dysfunction in men. *The Aging Male*. 2017; 21(3): p. 187-192.
 32. Abruzzese GA, Cerrone GE, Gamez JM, Graffigna MN. Lipid Accumulation Product (LAP) and Visceral Adiposity Index (VAI) as Markers of Insulin Resistance and Metabolic Associated Disturbances in Young Argentine Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res*. 2017; 49(01): p. 23-29.
 33. Posadas-Sanchez R, Perez-Hernandez N, Rodriguez-Perez JM, Coral-Vazquez RM, Roque-Ramirez B, Llorente L. Interleukin-27 polymorphisms are associated with premature coronary

- artery disease and metabolic parameters in the Mexican population: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) Mexican study. *Oncotarget*. 2017; 15(8): p. 64459-64470.
34. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA*. 1986; 256(17): p. 2372-7.
 35. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008; 358(13): p. 1336-45.
 36. Mckirmmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the diabetes heart study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(12): p. 3029–35.
 37. Kang YM, Hayashi T, Fujimoto WY. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes*. ; 36: p. 1365-1370.