

ORIGINAL

Efecto de los cambios terapéuticos del estilo de vida sobre la función endotelial en pacientes con obesidad abdominal[☆]

Jordi Merino ^{a,*}, Raimon Ferré ^a, Núria Plana ^a, Gemma Aragonés ^b, Josefa Girona ^b
y Lluís Masana ^{a,b}

^a Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo, Hospital Universitario de Sant Joan, IISPV, Universidad Rovira i Virgili, Reus, España. CIBER en Diabetes y Trastornos Metabólicos Asociados (ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación), España

^b Unidad de Investigación en Lípidos y Aterosclerosis, Hospital Universitario de Sant Joan, IISPV, Universidad Rovira i Virgili, Reus, España. CIBER en Diabetes y Trastornos Metabólicos Asociados (ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación), España

Recibido el 29 de julio de 2011; aceptado el 30 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 21 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Función endotelial;
Cambios terapéuticos
del estilo de vida;
Riesgo
cardiovascular;
Obesidad abdominal

Resumen

Introducción: Los cambios terapéuticos sobre el estilo de vida (CTEV) reducen el riesgo cardiovascular (RCV), pero el efecto sobre la función endotelial (FE) es desconocido. El objetivo de este estudio fue evaluar prospectivamente el efecto de los CTEV sobre la FE en pacientes con RCV incrementado y obesidad abdominal (OA).

Métodos: Ciento cincuenta pacientes con OA y RCV incrementado fueron aleatorizados a una intervención de un año de control médico convencional (grupo control, GC) o a un programa intensivo de CTEV (grupo intervención, GI). El estudio vascular, bioquímico y de valoración del estilo de vida se realizó antes y después del periodo de intervención.

Resultados: El índice de hiperemia reactiva (RHI) mejoró en el GI y empeoró en el GC. El RCV se redujo ($p=0,017$) en el GI debido a una disminución significativa en la presión arterial sistólica ($p<0,001$), y a un incremento en el cHDL y en la apolipoproteína A1 ($p=0,013$). En el GI hubo un mayor número de individuos que dejó de fumar ($p=0,001$) e incrementó el nivel de actividad física ($p=0,014$). La mejora de dos componentes de los CTEV se relacionó con un incremento del RHI (2,44; IC del 95%, 0,99-6,00; $p=0,051$). El incremento del RHI determinó una menor progresión de cIMT (-1,1; IC del 95%, 0,91-1,00; $p=0,053$).

Conclusiones: La buena adherencia a los CTEV redujo el RCV y determinó una mejoría en el RHI. El incremento del RHI fue el principal determinante de la menor progresión de cIMT.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

[☆] El trabajo responde a una comunicación titulada «Efecto de los cambios terapéuticos del estilo de vida sobre la función endotelial en pacientes con obesidad abdominal», Mención Especial 2010 (4/30) a las Mejores comunicaciones presentadas en el XXIII Congreso Nacional de la SEA (Córdoba, 2010).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordi.merino@urv.cat (J. Merino).

KEYWORDS

Endothelial function;
Therapeutic lifestyle changes;
Cardiovascular risk;
Abdominal obesity

Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity**Abstract**

Introduction: Therapeutic lifestyle changes (TLSC) reduce CV risk, but the impact on EF is unknown. In this study, we aimed to prospectively assess the effects of TLSC on EF in increased CV risk patients with abdominal obesity (AO).

Methods: A hundred and fifty patients with AO at increased CV risk were randomized to groups receiving a one-year intervention of either conventional medical care (control group, CG) or an intensive TLSC program (intervention group, IG). Vascular studies and lifestyle (LS) assessment were performed before and after intervention.

Results: The reactive hiperemia index (RHI) improved in the IG and worsened in the CG. The global CV risk was reduced ($P=.017$) in the IG due to a significant decrease in systolic blood pressure ($P<.001$), increase in HDL cholesterol and apolipoprotein A1 ($P=.013$). More individuals in the IG than in the CG quit smoking ($P=.001$) and increased their physical activity ($P=.014$). The improvement in at least two LS components was associated with a RHI increase (2.44; IC 95%, 0.99-6.00; $P=.051$). The PAT ratio increase determined less IMT progression (-1.1; IC 95%; 0.91-1.00; $P=.053$).

Conclusions: Good adherence to a TLSC program reduces global CV risk and determines RHI improvement. The increase in RHI is the main determinant of lower IMT progression.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad, particularmente la acumulación de grasa visceral, determina e incrementa el riesgo de padecer episodios cardiovasculares. La alteración de la función endotelial (FE) asociada a la presencia de obesidad abdominal (OA) se debe a la síntesis de diferentes adipocinas por parte del tejido adiposo que pueden modular la resistencia a la insulina, la inflamación, el estado redox y el metabolismo lipídico¹.

La determinación del perímetro abdominal es la herramienta clínica para la evaluación de la OA. Este parámetro antropométrico está estrechamente ligado al riesgo cardiovascular (RCV) a nivel epidemiológico. La valoración clínica de la FE es más compleja. La capacidad de dilatación de la arteria inmediatamente después de una isquemia inducida es habitualmente utilizada como marcador de la FE. La determinación de la FE mediante *flow mediated dilation* (FMD) ha sido asociada con el RCV y con marcadores bioquímicos de la FE². Esta es una técnica compleja que requiere personal e infraestructura especializada que limitan su uso en la práctica clínica.

En los últimos años se ha desarrollado un nuevo método para la determinación de la FE basado en la tonometría arterial periférica (PAT) que determina el índice de hiperemia reactiva (RHI) como valor de la FE. Los principios tecnológicos de este método se basan en la captura plethysmográfica de la amplitud de la onda de pulso (PWA) a nivel de las arterias digitales mediante la utilización de dedales neumáticos. Se ha demostrado que la reactividad de las arterias digitales detectada con este método se asocia con la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO)³. Endo-PAT 2000 presenta la ventaja de ser un método operador independiente, no invasivo y fiable³⁻⁴. Recientemente, un estudio realizado en población general mostró que el RHI se relacionó con los factores de RCV⁵. Datos recientes sugieren que el RHI es capaz

de predecir episodios cardiovasculares independientes del riesgo de Framingham⁶.

La obesidad central y los otros factores de RCV se pueden manejar a nivel clínico con las apropiadas terapias conductuales destinadas a modificar los hábitos del paciente. Estas incluyen dejar de fumar, incrementar el nivel de actividad física y seguir una dieta saludable. Aun así, la evidencia de los beneficios de los programas de cambios terapéuticos sobre el estilo de vida (CTEV) en reducir la morbilidad es pobre⁷⁻⁹. Por otro lado, existe la evidencia preliminar de los efectos positivos de la modificación del estilo de vida sobre los marcadores de enfermedad cardiovascular como la FE, la inflamación o los factores de riesgo intermedios¹⁰⁻¹³. En este estudio evaluamos el impacto del consejo global e intensivo de los CTEV sobre la FE en pacientes con OA y con RCV incrementado.

Métodos

Participantes del estudio

Ciento cincuenta hombres y mujeres de 30 a 75 años de edad sin enfermedad cardiovascular previa, controlados en la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo del Hospital Universitario Sant Joan de Reus, fueron incluidos en el estudio. Los criterios de inclusión fueron pacientes con obesidad abdominal, evaluada por el perímetro abdominal según la definición del Adult Treatment Panel III (ATP-III), además de presentar un RCV moderado o alto según la escala de predicción del riesgo de Framingham, diabetes o síndrome metabólico (SM) según los criterios clínicos de la ATP-III. Los pacientes con enfermedad cardiovascular previa, enfermedades renales, hepáticas o pulmonares crónicas, enfermedades neurodegenerativas, antecedentes neoplásicos u otras enfermedades crónicas severas no se incluyeron.

Diseño, aleatorización, evaluación clínica e intervención

Este es un estudio de intervención, prospectivo, de un año de seguimiento, que incluyó 150 pacientes aleatorizados por género. El estudio completo se centró en la determinación de los CTEV (dieta, actividad física y tabaquismo), antropometría, bioquímica y vascular (cIMT y PAT) al inicio del programa y al final del seguimiento para cada paciente. Los CTEV fueron diseñados para la promoción de la dieta mediterránea adaptada a los factores de RCV de cada paciente, al incremento del nivel de actividad física y al abandono del consumo de tabaco.

Los participantes asignados al grupo control (GC, n=82) recibieron la atención médica convencional, que incluyó visitas médicas y dietéticas a intervalos de 4 meses. Los pacientes asignados al grupo intervención (GI, n=68) siguieron un programa intensivo del CTEV consistente en pequeños grupos de educación nutricional con información y herramientas para el seguimiento del plan alimentario recomendado. Los pacientes fumadores recibieron consejo y atención médica para dejar de fumar. Además, los pacientes del GI fueron remitidos al servicio de medicina del deporte del hospital, donde se elaboró un programa de actividad física individual adaptado a cada paciente. La actividad física se cuantificó en MET/h/semana utilizando el cuestionario de Minnesota adaptado a población española¹⁴. Para evaluar la dieta se utilizó un registro alimentario de 3 días. Los datos alimentarios de los registros fueron convertidos a energía y nutrientes por nutricionistas expertos y analizados utilizando el programa PCN (CESNID Nutritional Program, versión 2.0, Barcelona, España). El tabaquismo se evaluó usando cuestionarios estandarizados por el personal médico¹⁵. La mejoría de cada componente de los CTEV se definió como el incremento en el número de MET/h/semana, la reducción en el consumo energético y el abandono del consumo de tabaco al final del seguimiento. El RCV se evaluó mediante la escala de predicción del riesgo de Framingham. El tratamiento farmacológico se mantuvo, se modificó o se administró de nuevo en los pacientes de ambos grupos según las indicaciones clínicas, independientemente del grupo de estudio al que fueron asignados los pacientes. El estudio fue aprobado por el comité ético y de investigación del Hospital Universitario Sant Joan. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Medida de la función endotelial

La FE se determinó mediante PAT (Endo-PAT 2000, Itamar Medical Ltd., Israel). Las evaluaciones se realizaron con los pacientes en ayunas y con las indicaciones específicas de no hacer ejercicio físico o fumar durante las 12 h previas a la prueba. La determinación se realizó en una habitación tranquila, con la luz acomodada y a una temperatura entre 22 y 24 °C. Para realizar las determinaciones, dos probadores neumáticos se colocaron en ambos dedos índices de cada mano. Tras un periodo de estabilización de 5 min, se indujo una isquemia en el brazo pertinente hinchando el manguito de la presión durante 5 min. Posteriormente, un periodo de 5 min de liberación de la oclusión determinó la vasodilatación refleja comparada con el brazo control. Un software

específico calculó las diferencias entre las ondas de pulso antes y después de la isquemia y las comparó con las ondas de pulso del brazo control.

Determinación del grosor íntima-media carotídeo

Utilizando el ecógrafo Acuson Sequoia (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) equipado con una sonda linear (8L5 5-12 MHz) se realizaron las determinaciones del cIMT en las carótidas comunes derecha e izquierda (CCA), bifurcación carotídea (CB) y carótidas internas (ICA)¹⁶. La medida de estas seis determinaciones se definió como el cIMT mediano.

Determinaciones bioquímicas

Las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, glucosa, cLDL directo, cHDL, apolipoproteína A1, apolipoproteína B100 y PCR-ultrasensible se midieron mediante métodos enzimáticos y turbidimétricos (Spinreact, SA, España) adaptados al auto-analizador Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, España). En los pacientes diabéticos, la HbA1c se determinó mediante cromatografía líquida en Hi-auto A1c HA-8140 (Arkray KDR Corporation-Menarini Diagnostics, Florence, Italia).

Análisis estadístico

Los datos basales y al año del seguimiento se presentan en medianas \pm DE o medias \pm rango intercuartil para las variables continuas o frecuencias para las variables categóricas. Las diferencias observadas fueron analizadas usando el análisis apareado t-test, el test de Wilcoxon o la prueba de chi cuadrado, cuando estuvo indicado. El efecto de la intervención sobre las diferentes variables fue evaluado comparando variaciones entre grupos usando el test ANOVA, Kruskall-Wallis para variables continuas o la prueba de chi cuadrado para variables categóricas. El análisis de correlación de Pearson se utilizó para determinar la asociación entre los componentes de CTEV y las variables antropométricas y bioquímicas. El análisis de regresión multivariante fue utilizado para estudiar la relación entre las variables dependientes, la mejora en el RHI o la mejora del cIMT, con los cambios en los parámetros bioquímicos, de CTEV y antropométricos introducidos como variables independientes. Los test estadísticos y la correspondiente significación se evaluaron en ambos lados con una significancia estadística en valor de $p < 0,05$. El SPSS versión 17.0 fue utilizado para todo el análisis estadístico (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Sesenta y ocho pacientes fueron aleatorizados en el GI y 82 en el GC. Seis pacientes del GI firmaron el consentimiento informado pero no empezaron el estudio, y durante el seguimiento se perdieron dos. Sesenta pacientes en el GI y 82 en el GC completaron el estudio (fig. 1).

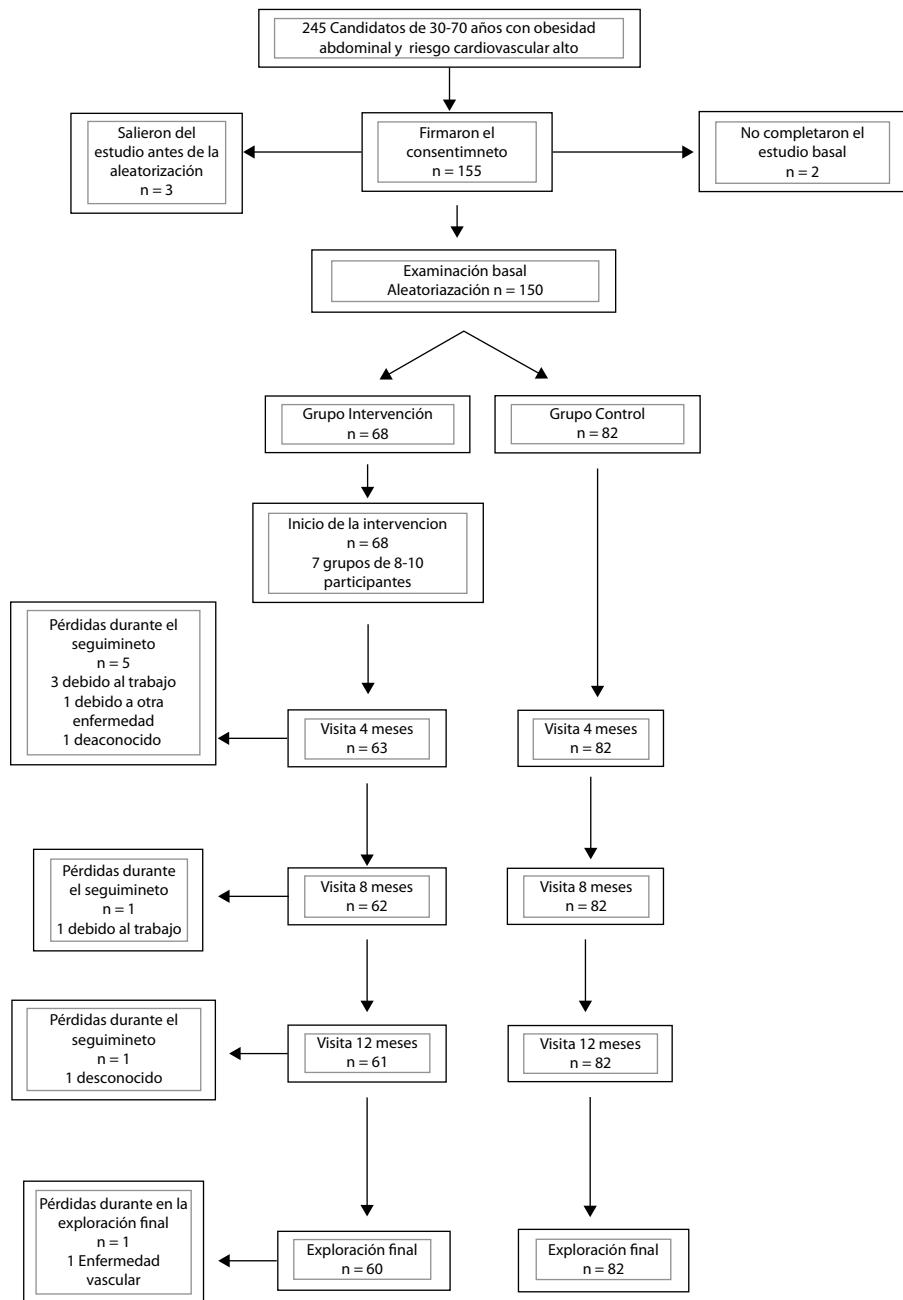


Figura 1 Diagrama de flujo del reclutamiento, aleatorización y seguimiento.

Diferencias en los CTEV

La tabla 1 muestra las características de los participantes en el estudio y los cambios en los componentes de los CTEV antes y después de la intervención. El número de individuos que dejó de fumar fue superior en el GI comparado con el GC ($p = 0,013$). El número de MET/h/semana se incrementó de forma significativa en el GI (6,7 MET/h/semana; $p < 0,001$). La ingesta energética no cambió en el GI y disminuyó en el GC debido a la menor ingesta de hidratos de carbono ($p = 0,045$). El principal cambio nutricional en el GI fue el incremento en el consumo de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) ($p = 0,028$) con igual consumo en grasas totales.

El incremento de la actividad física se correlacionó de forma inversa con el peso corporal ($r = -0,260$; $p = 0,045$), el IMC ($r = -0,289$; $p = 0,025$), el perímetro abdominal ($r = -0,357$; $p = 0,005$) y la glucemia ($r = -0,349$; $p = 0,006$) y de forma positiva con el cHDL ($r = 0,258$; $p = 0,046$) en el GI. Estas correlaciones fueron más débiles o no significantes en el GC. El incremento en el consumo AGMI se asoció a una menor progresión del cIMT ($r = -0,231$; $p = 0,016$). Los pacientes que dejaron de fumar durante el seguimiento tuvieron un mejor RHI ($p < 0,001$). El 26% de los pacientes del GI y el 13% del GC tuvieron una mejora en al menos 2 de los 3 componentes definidos de CTEV ($p = 0,052$).

Tabla 1 Componentes demográficos y de estilo de vida basales y al año de seguimiento

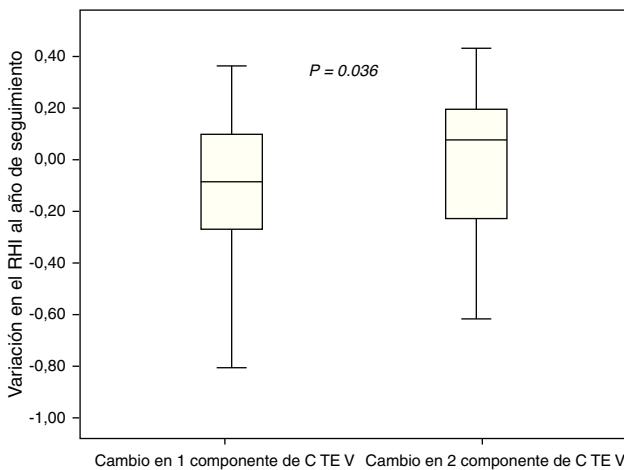
| | Todos (n = 142) | | Grupo intervención (n = 60) | | Grupo control (n = 82) | | p^b entre grupos |
|----------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------|-------------|------------------------|--------|--------------------|
| | Basal | 1 año | Basal | 1 año | Basal | 1 año | |
| Edad (años) | 54,1 ± 10,1 | | 54,8 ± 9,1 | | 53,5 ± 10,8 | | NS |
| Género (% hombres) | 74,6 | | 73,3 | | 75,6 | | NS |
| Hipertensos (%) | 56,3 | | 63,3 | | 51,2 | | NS |
| Diabéticos (%) | 34,5 | | 40,0 | | 30,5 | | NS |
| Fumadores (%) | 39,4 | 32,4 | 0,001 | 30,0 | 0,013 | 46,3 | 0,045 |
| Actividad física (Mets/h/semana) | 22,0 ± 11,3 | 24,1 ± 12,4 | 0,014 | 25,4 ± 14,2 | 34,3 ± 11,2 | <0,000 | 15,4 ± 12,9 |
| Energía (Kcal/día) | 1724 ± 527 | 1639 ± 410 | NS | 1580 ± 458 | 1572 ± 361 | NS | 1836 ± 553 |
| Proteína (%) | 21,8 ± 5,1 | 22,1 ± 5,1 | NS | 22,8 ± 5,0 | 22,1 ± 4,1 | NS | 21,0 ± 4,9 |
| Hidratos de carbono (%) | 37,2 ± 8,0 | 35,2 ± 7,1 | 0,020 | 38,4 ± 8,2 | 36,9 ± 7,0 | NS | 36,2 ± 7,7 |
| Grasa (%) | 39,2 ± 8,1 | 40,8 ± 6,7 | NS | 37,8 ± 7,6 | 40,2 ± 6,9 | NS | 40,3 ± 8,3 |
| AGS (%) | 10,1 ± 2,8 | 10,2 ± 2,3 | NS | 9,9 ± 3,1 | 9,9 ± 2,5 | NS | 10,3 ± 2,7 |
| AGMI (%) | 19,5 ± 5,2 | 20,8 ± 4,2 | 0,051 | 18,8 ± 5,2 | 21,0 ± 4,4 | 0,028 | 20,1 ± 5,2 |
| AGPI (%) | 5,9 ± 1,8 | 6,2 ± 1,8 | NS | 5,6 ± 1,7 | 6,2 ± 1,7 | NS | 6,2 ± 1,8 |

AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados.

Los valores se expresan como medianas ± SD o porcentaje de pacientes.

a Basal comparado con 1 año de seguimiento usando el test de Student para variables continuas o el test de chi cuadrado para variables categóricas.

b Obtenido mediante el test ANOVA para variables continuas o el test de chi cuadrado para variables categóricas.

**Figura 2** Mejora del índice de hiperemia reactiva (RHI) según el cambio en uno o dos componentes de los cambios terapéuticos sobre el estilo de vida (CTEV). Un componente: $-0,118 \pm 0,447$, n=63; dos componentes: $0,022 \pm 0,341$, n=27; $p=0,036$. Los datos se expresan como media ± rango intercuartil.

Cambios antropométricos y bioquímicos

La **tabla 2** muestra los cambios antropométricos y bioquímicos durante la intervención para todos los pacientes del estudio y según el grupo de aleatorización. Después de un año de seguimiento, el RCV global, evaluado mediante la escala de predicción de RCV de Framingham, se redujo de forma significativa en el GI comparado con el GC ($p=0,017$). Los pacientes del GI presentaron una mejora significativa en el perímetro abdominal, la presión arterial sistólica y diastólica y las concentraciones de apolipoproteína A1.

Cambios vasculares

La media del RHI incrementó de forma significativa en todo el grupo de pacientes en comparación con la observación basal ($p=0,043$). En el GI, el RHI se incrementó en 0,05 unidades, mientras que disminuyó en semejante proporción en el GC, aunque no se observaron diferencias estadísticas.

El cambio positivo en al menos dos de los componentes de los CTEV se asoció con la mejora de la FE en comparación con los sujetos que mejoraron en uno o ningún componente de los CTEV (fig. 2). Estos resultados fueron confirmados en un modelo de regresión multivariante en el que la mejora de dos componentes de CTEV determinó una mayor probabilidad de mejora del RHI en comparación con los otros individuos (OR, 2,4; IC del 95%, 0,99-6,00; $p=0,051$), independientemente de los potenciales confusores como la edad, el género, los niveles altos de triglicéridos (según el ATP-III), la mejora del perímetro abdominal, el cLDL y PCR-ultrasensible. El porcentaje correcto del modelo fue del 62% y explicó el 13,4% de la variación en el RHI. Cuando los componentes de los CTEV se evaluaron separadamente en otro modelo multivariante, el hecho de dejar de fumar fue el principal predictor de la mejora del RHI (OR, 13,8; IC del 95%, 1,6-119,9; $p=0,017$). El porcentaje correcto del modelo fue del 71% y explicó el 25,9% de la

Tabla 2 Datos antropométricos, bioquímicos y vasculares basales y al final del programa de cambios terapéuticos sobre el estilo de vida (CTEV)

| | Todos (n = 142) | | | Grupo intervención (n = 60) | | | Grupo control (n = 82) | | | p ^b entre grupos |
|--|-----------------|----------------|----------------|-----------------------------|---------------|----------------|------------------------|---------------|----------------|-----------------------------|
| | Basal | 1 año | p ^a | Basal | 1 año | p ^a | Basal | 1 año | p ^a | |
| Peso (kg) | 88,5 ± 13,5 | 88,4 ± 14,4 | NS | 87,8 ± 13,6 | 87,0 ± 15,0 | NS | 89,0 ± 13,4 | 89,4 ± 14,0 | NS | NS |
| IMC (kg m ⁻²) | 31,6 ± 3,6 | 31,5 ± 4,0 | NS | 31,4 ± 3,6 | 31,1 ± 4,1 | NS | 31,8 ± 3,7 | 31,9 ± 3,9 | NS | NS |
| Perímetro abdominal (cm) | 105,5 ± 8,7 | 104,5 ± 10,0 | 0,019 | 104,8 ± 8,9 | 103,2 ± 10,2 | 0,019 | 106,0 ± 8,7 | 105,5 ± 9,8 | NS | NS |
| Presión arterial sistólica (mmHg) ^c | 135,5 ± 18 | 130,0 ± 20 | <0,001 | 137,7 ± 19,4 | 131,8 ± 14,0 | 0,010 | 137,7 ± 15,5 | 133,5 ± 15,8 | 0,011 | NS |
| Presión arterial diastólica (mmHg) ^c | 83,5 ± 10 | 80,0 ± 10 | 0,003 | 84,1 ± 11,7 | 80,2 ± 8,1 | 0,018 | 83,5 ± 10 | 80,0 ± 10 | NS | NS |
| Colesterol total (mmol/l ⁻¹) | 5,16 ± 1,43 | 5,01 ± 1,42 | 0,037 | 5,19 ± 1,16 | 5,03 ± 1,01 | NS | 5,34 ± 1,30 | 5,17 ± 1,68 | 0,050 | NS |
| cLDL (mmol/l ⁻¹) | 3,32 ± 0,92 | 3,12 ± 0,94 | 0,005 | 3,19 ± 0,87 | 3,08 ± 0,90 | NS | 3,43 ± 0,95 | 3,16 ± 0,97 | 0,013 | NS |
| cHDL (mmol/l ⁻¹) | 1,34 ± 0,26 | 1,33 ± 0,27 | NS | 1,32 ± 0,25 | 1,34 ± 0,26 | NS | 1,36 ± 0,27 | 1,33 ± 0,28 | NS | NS |
| Triglicéridos (mmol/l ⁻¹) ^c | 2,28 ± 1,75 | 2,08 ± 1,66 | 0,044 | 2,17 ± 1,79 | 1,94 ± 1,50 | NS | 2,46 ± 1,67 | 2,10 ± 1,67 | NS | NS |
| Apolipoproteína B100 (mg/dl ⁻¹) | 118,6 ± 22,8 | 115,9 ± 34,6 | NS | 115,9 ± 21,3 | 118,7 ± 44,1 | NS | 120,5 ± 23,8 | 113,8 ± 25,5 | NS | NS |
| Apolipoproteína A1 (mg/dl ⁻¹) | 132,56 ± 13,82 | 134,73 ± 13,78 | 0,012 | 131,1 ± 13,7 | 134,7 ± 14,4 | 0,010 | 133,6 ± 13,9 | 134,8 ± 13,3 | 0,011 | NS |
| Glucosa (mmol/l ⁻¹) | 5,94 ± 2,21 | 5,94 ± 2,17 | NS | 6,03 ± 2,94 | 6,04 ± 2,71 | NS | 5,91 ± 2,05 | 5,77 ± 1,73 | 0,006 | 0,022 |
| PCR-us (mg/l ⁻¹) ^c | 1,64 ± 3,04 | 1,44 ± 2,84 | NS | 1,62 ± 2,03 | 1,27 ± 2,28 | NS | 1,80 ± 3,97 | 1,54 ± 3,62 | 0,028 | NS |
| Framingham score (%) | 11,54 ± 6,81 | 10,74 ± 6,11 | 0,033 | 11,03 ± 5,49 | 10,03 ± 4,98 | 0,017 | 11,9 ± 7,6 | 11,2 ± 6,8 | NS | NS |
| RHI (U) ^c | 1,567 ± 0,404 | 1,569 ± 0,264 | 0,043 | 1,559 ± 0,386 | 1,610 ± 0,260 | NS | 1,580 ± 0,410 | 1,529 ± 0,268 | NS | NS |
| CCAm (mm) | 0,757 ± 0,164 | 0,726 ± 0,104 | 0,010 | 0,751 ± 0,154 | 0,719 ± 0,110 | 0,057 | 0,762 ± 0,172 | 0,729 ± 0,101 | NS | NS |
| CIMTm (mm) | 0,805 ± 0,150 | 0,815 ± 0,115 | NS | 0,799 ± 0,132 | 0,815 ± 0,110 | NS | 0,809 ± 0,163 | 0,814 ± 0,119 | NS | NS |

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; RHI: índice de hiperemia reactiva, CCAm: arteria carótida común media, CIMTm: grosor íntima-media carotídeo.

^a Basal comparado con 1 año de seguimiento usando el test de datos apareados de la t de Student o el test de Wilcoxon para variables continuas.

^b GC comparado con GI usando el test ANOVA o de Kruskal-Wallis para variables continuas.

^c Los valores se expresan como medianas ± SD o media ± rango intercuartil.

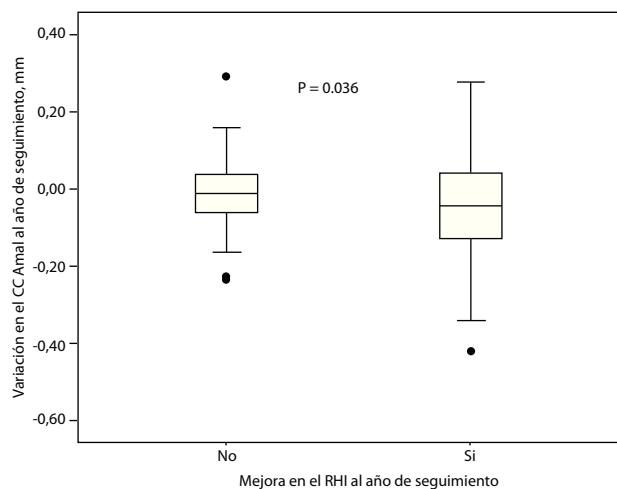


Figura 3 Cambios en la mediana de arteria carótida común media (CCAm) según la mejora del índice de hiperemia reactiva (RHI). No mejora del RHI: $-0,01 \pm 0,09$. Mejora del RHI: $-0,05 \pm 0,15$; $p=0,036$. Los datos se expresan como mediana \pm SE.

variación de los valores del RHI. La edad y los cambios en la presión arterial sistólica estuvieron ligados con el incremento del RHI en ambos modelos estadísticos.

El incremento del RHI se asoció con una menor progresión del cIMT mediante un estudio de comparación de medianas entre grupos (fig. 3). Se elaboró un modelo de regresión logística binaria para determinar los determinantes del cIMT. Como variables independientes se incluyeron el abandono del tabaco, el incremento de la actividad física, la disminución del consumo energético, el incremento de los parámetros bioquímicos (cHDL, cLDL, triglicéridos, PCR-ultrasensible, glucosa), el incremento de presión arterial sistólica y el incremento del RHI. Se observó que la mejora del RHI fue un predictor independiente de la menor progresión del cIMT (OR, $-1,1$; IC del 95%, $0,91-1,00$; $p=0,053$). El porcentaje correcto del modelo fue del 63% y explicó el 15,1% de la variabilidad en el RHI.

Discusión

La principal hipótesis evaluada en este estudio fue que la FE, evaluada por PAT, mejoraría después del establecimiento de un programa de CTEV dirigido a un grupo de pacientes con OA y RCV incrementado. El RHI mejoró de forma significativa en todo el grupo de pacientes después del seguimiento. En el GI se observó una mejora cercana a la significación estadística del RHI, mientras que en el GC la tendencia fue hacia la disminución. Independientemente del grupo de estudio, los sujetos que mejoraron al menos dos de los tres componentes de los CTEV mostraron una mejora del RHI durante el seguimiento y un valor de RHI más alto al final de la intervención, que aquellos que mejoraron solamente un parámetro o ninguno. Esto sugiere que el efecto de los CTEV sobre la FE está estrechamente asociado a la magnitud de estos. Entre los componentes de los CTEV, el abandono del consumo de tabaco y el incremento de la actividad física tuvieron una mayor influencia sobre el RHI. Diferentes estudios han observado el efecto positivo de la dieta, el ejercicio y el cese al

consumo de tabaco sobre la FE¹⁷⁻¹⁹. Aun así, este es el primer estudio que muestra que los CTEV tienen un impacto beneficioso sobre el RHI evaluado mediante PAT.

En este estudio hemos observado una mejora moderada en los factores de RCV después de un año de seguimiento, que condujo a una disminución significativa del RCV global evaluado por la escala de predicción del RCV de Framingham.

Los CTEV mejoraron de forma más extensa en el GI que en el GC. Esto fue particularmente notable respecto al número de pacientes que dejaron de fumar, incrementaron el nivel de actividad física y redujeron el perímetro abdominal; parámetros que constituyen el pilar básico para la prevención de los episodios cardiovasculares. Comparando con el GC, más del doble de los pacientes del GI lograron una mejoría en al menos dos de los componentes de los CTEV (26% vs. 13%, $p=0,052$). Aunque la magnitud absoluta de estos cambios fue relativamente pequeña, fue similar a la reportada en otros estudios^{20,21}.

Hay diferentes razones para la relativa baja efectividad de los CTEV. En nuestro estudio, los pacientes estaban inicialmente tratados para los factores de RCV, siguiendo la prescripción terapéutica ajustada. Además, los pacientes del GI mostraron una menor complacencia con el programa de CTEV. Ocho personas se perdieron durante el seguimiento; aproximadamente el 70%, atendieron al menos al 50% de las sesiones de educación nutricional, mientras que el 30% atendieron a más del 75% de las sesiones a pesar del estrecho seguimiento (que incluyó llamadas telefónicas, recordatorios escritos y facilidades necesarias para que el paciente cumpliera con el estudio). En relación con este hecho, el nivel de adherencia de nuestro estudio fue semejante al que se reporta en otros estudios de intervención con pacientes obesos, diabéticos o con síndrome metabólico. Yannakoulia et al. observaron pérdidas de seguimiento cercanas al 50% de pacientes diabéticos en un programa de CTEV²².

La magnitud de los cambios en los parámetros bioquímicos fue similar a otros estudios en este campo. Eriksson et al. observaron una pequeña mejora en los factores de RCV en un grupo de pacientes que siguieron un programa de CTEV. El perímetro abdominal solo disminuyó 2 cm en este estudio²³. Otros estudios con este mismo objetivo obtuvieron resultados similares, especialmente cuando el tiempo de seguimiento fue mayor²⁴.

El cIMT, generalmente usado para evaluar y estratificar el RCV¹⁶, mejoró de forma significativa en el GI. Semejantes observaciones han sido reportadas en otros estudios basados en intervenciones farmacológicas²⁵, aunque existen pocos datos sobre el impacto de los CTEV en el cIMT. El incremento de la actividad física y la dieta mediterránea han sido relacionados con la mejora del cIMT^{26,27}. El cIMT está estrechamente influido por la presión arterial sistólica. La disminución de 6 mmHg observada en el GI en este estudio puede ser importante para la variación del cIMT.

Nuestros resultados muestran que el cese del consumo de tabaco es uno de los más potentes determinantes del RHI. Esta observación está acorde con estudios similares que relacionan el tabaco con los marcadores plasmáticos de la FE^{13,28}. Por otro lado, se observan dos relaciones paradójicas entre

el RHI y el RCV. El RHI se asocia de forma directa con la presión arterial sistólica y la edad, que al mismo tiempo están asociadas una a la otra. Una explicación global podría ser que la pared arterial se vuelve más rígida a medida que aumenta la edad, lo que conduce a un incremento en la presión arterial sistólica y en la presión de pulso. Esta alteración podría facilitar la transmisión de la presión de pulso a la periferia, alterando los resultados del RHI²⁹. A pesar de esto, las mejoras en el hecho de dejar de fumar, en incrementar el ejercicio, en reducir el perímetro abdominal y/o en incrementar las concentraciones de apolipoproteína A1 podrían interferir en este estudio en el efecto negativo de la presión arterial sistólica y de la edad sobre el RHI.

Es importante destacar que los pacientes del GI en los que su RHI mejoró mostraron mejor cIMT al final del estudio. Esta es la primera vez que se observa una relación entre la mejora de la FE por PAT y la menor evolución del cIMT. Se había comunicado previamente que la FE evaluada mediante FMD era un buen marcador de la evolución del cIMT³⁰. Nuestros resultados dan soporte a estas observaciones y extienden los resultados a la metodología de PAT. También hemos observado que el RHI y la cIMT están débilmente relacionados entre sí, lo que sugiere que podrían ser considerados marcadores independientes y diferentes del estado vascular.

En conclusión, los programas de CTEV mejoran el RCV en pacientes con OA y RCV incrementando en prevención primaria. Los programas de CTEV intensivos y profesionalizados tendrían que ser el primer paso en el manejo del paciente con RCV. La magnitud de estos está asociada con la mejora del RHI. El abandono del consumo de tabaco y el incremento del nivel de actividad física fueron los principales predictores del restablecimiento de la FE evaluada mediante PAT después de un año de seguimiento. La mejora del RHI es un marcador de menor progresión del cIMT.

Financiación

Este trabajo ha estado desarrollado gracias al soporte del ISCIII, Madrid, España (PI 05/1954). CIBERDEM es una iniciativa de ISCIII, España.

Contribución de los autores

Jordi Merino ha participado en la recogida de datos, el análisis y la interpretación de los mismos, así como en la realización del borrador del artículo y la aprobación del mismo.

Raimon Ferré, Núria Plana y Lluís Masana participaron en el diseño del estudio, la recogida de datos, el análisis e interpretación de los mismos, colaboraron en la realización del borrador del artículo y aprobaron el resultado final.

Gemma Aragónés y Josefa Girona participaron en la recogida de datos, análisis de los datos, revisión del borrador y aprobaron el resultado final.

Conflicto de intereses

Los autores del manuscrito declaran que no tienen conflictos de intereses.

Agradecimientos

Nuestro especial agradecimiento a Mercedes Heras por el soporte en las determinaciones bioquímicas de las muestras de los pacientes del estudio.

Bibliografía

- Patel AR, Hui H, Kuvvin JT, Pandian NG, Karas RH. Modestly overweight women have vascular endothelial dysfunction. *Clin Cardiol.* 2009;32:269-73.
- Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007;115:2390-7.
- Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes Jr DR, Kuvvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hypotremia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2137-41.
- Chouraqui P, Schnall RP, Dvir I, Rozanski A, Qureshi E, Arditti A, et al. Assessment of peripheral artery tonometry in the detection of treadmill exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2195-200.
- Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:2467-74.
- Rubinshtain R, Kuvvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Nelson RE, Pumper GM, et al. Assessment of endothelial function by peripheral arterial tonometry predicts cardiovascular events beyond the Framingham Risk Score. *JACC.* 2009; Suppl.
- Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One.* 2009;4:e5656.
- van Dam RM, Li T, Spiegelman D, Franco OH, Hu FB. Combined impact of lifestyle factors on mortality: Prospective cohort study in US women. *BMJ.* 2008;337:a1440.
- Fleming P, Godwin M. Lifestyle interventions in primary care: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician.* 2008;54:1706-13.
- Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sutefels K, Lindstrom J, Martin S, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia.* 2009;52:433-42.
- Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: Results from the PREMIER Trial. *Circulation.* 2009;119:2026-31.
- Tonstad S, Sundfor T, Seljeflot I. Effect of lifestyle changes on atherogenic lipids and endothelial cell adhesion molecules in young adults with familial premature coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005;95:1187-91.
- Heiss C, Amabile N, Lee AC, Real WM, Schick SF, Lao D, et al. Brief second-hand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: Sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1760-71.
- Investigators of the MARATDON Group Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Women. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1431-7.
- DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: An analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol.* 1991;59:295-304.

16. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93–111, quiz 89–90.
17. Rallidis LS, Lekakis J, Kolomvotsou A, Zampelas A, Vamvakou G, Efstathiou S, et al. Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:263–8.
18. Paredes P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology.* 1999;50:201–8.
19. Di Francescomarino S, Scialilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med.* 2009;39:797–812.
20. Wendel-Vos GC, Dutman AE, Verschuren WM, Ronckers ET, Ament A, van Assema P, et al. Lifestyle factors of a five-year community-intervention program: the Hartslag Limburg intervention. *Am J Prev Med.* 2009;37:50–6.
21. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: A paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1999–2012.
22. Yannakouli M, Poulia KA, Mylona E, Kontogianni MD. Effectiveness of an intensive nutritional intervention in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from a pilot study. *Rev Diabet Stud.* 2007;4:226–30.
23. Eriksson MK, Franks PW, Eliasson M. A 3-year randomized trial of lifestyle intervention for cardiovascular risk reduction in the primary care setting: The Swedish Björknas study. *PLoS One.* 2009;4:e5195.
24. Aadahl M, von Huth Smith L, Pisinger C, Toft UN, Glumer C, Borch-Johnsen K, et al. Five-year change in physical activity is associated with changes in cardiovascular disease risk factors. The Inter99 study. *Prev Med.* 2009;48:326–31.
25. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis.* 2005;178:387–97.
26. Buil-Cosiales P, Irimia P, Berrade N, Garcia-Arellano A, Riverol M, Murie-Fernandez M, et al. Carotid intima-media thickness is inversely associated with olive oil consumption. *Atherosclerosis.* 2008;196:742–8.
27. Kadoglou NP, Iliadis F, Liapis CD. Exercise and carotid atherosclerosis. *2008;35:264–72.*
28. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45:443–58.
29. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004;43:1239–45.
30. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009;119:1005–12.