



Tesis Doctoral

Departamento de Medicina

GRASA PANCREÁTICA, FUNCIÓN ENDOTELIAL Y REMODELADO ENDOTELIAL EN VARONES HIPERTENSOS CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

Verónica Inmaculada Alfaro Lara

Departamento de Medicina

Universidad de Sevilla

Laboratorio de Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)

Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular

Hospital Universitario Virgen del Rocío

TESIS DOCTORAL

Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla

GRASA PANCREÁTICA, FUNCIÓN ENDOTELIAL Y REMODELADO ENDOTELIAL EN VARONES HIPERTENSOS CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

Tesis Doctoral presentada por Verónica Inmaculada Alfaro Lara,
Licenciada en Medicina, para optar al Grado de Doctora y dirigida por
los Drs. Pablo Stiefel García-Junco, Antonio Javier Vallejo Vaz

y Rocío Muñoz Hernández

Sevilla, 2022

Dr. PABLO STIEFEL GARCÍA-JUNCO, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, Facultativo Especialista de Área de la Unidad Clínica de Medicina Interna del Hospital Virgen del Rocío y Co-Investigador Responsable del Laboratorio de Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

Dra. ROCÍO MUÑOZ HERNÁNDEZ, Investigadora del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, e Investigadora del Grupo SeLiver del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

Dr. ANTONIO J. VALLEJO VAZ, Investigador del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, e Investigador del Grupo de Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

HACEMOS CONSTAR QUE:

El trabajo titulado: **“Grasa pancreática, función endotelial y remodelado endotelial en varones hipertensos con y sin síndrome metabólico”** ha sido realizado por Dña. Verónica Inmaculada Alfaro Lara bajo nuestra dirección y que corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Doctoranda




Verónica Inmaculada Alfaro Lara

Directores de Tesis



Pablo Stiefel García-Junco



Antonio J. Vallejo Vaz



Rocío Muñoz Hernández

A mis padres y mis hermanas por todo su apoyo incondicional,
por estar siempre a mi lado.
A Diego y a mis niños Ángel y Jaime por entender lo importante que era este
“examen” para mamá y por su infinita paciencia.

En memoria de nuestro querido Profesor José Villar Ortiz, por ser impulsor de la investigación en Riesgo Vascular y de este proyecto.

Y quiero expresar todo mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado a que esta tesis fuese una realidad.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores, Pablo Stiefel, Antonio Javier Vallejo y Rocío Muñoz, por su ayuda y todo su apoyo, por aportar cada uno de ellos su visión investigadora y por regalarme su valioso tiempo.

Gracias a María Luisa Miranda por su comprensión y confianza y por seguir animándome a continuar con este proyecto, aunque fuera pasando el tiempo.

Gracias a Ovidio Muñiz por contar conmigo tantas veces y por todo lo que aprendo de él.

Gracias a Encarnación Pamies porque fue mi primera maestra, modelo de profesionalidad y humanidad y por sus consejos a lo largo de estos años.

A Francisco Javier Castell por su total disposición para colaborar y por enriquecer este trabajo con su enorme experiencia.

Quiero por último expresar mi agradecimiento a todos los miembros de la Unidad de Riesgo Vascular, de la Unidad de Radiología de Abdomen del Servicio de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear, del Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Virgen del Rocío y de los Laboratorios de Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular y de Neuroinmunoendocrinología Molecular del Instituto de Biomedicina de Sevilla que han colaborado a la realización de este trabajo.

ÍNDICE

ABSTRACT	17
INTRODUCCIÓN	25
1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	27
1.1 Definición	27
1.2 Hipertensión arterial y obesidad	29
1.3 Hipertensión arterial y disfunción endotelial	32
2. SÍNDROME METABÓLICO	35
3. RESISTENCIA A LA INSULINA	37
3.1 Definición	37
3.2 Evaluación de la resistencia a la insulina	39
3.3 Patogenia de la resistencia a la insulina	40
3.3.1 Resistencia a la insulina mediada por inflamación	40
3.3.2 Resistencia a la insulina mediada por lípidos	42
3.3.3 Tejido adiposo y resistencia a la insulina	43
4. DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL	44
4.1 Tipos de tejido adiposo	45
4.2 Clasificación del tejido adiposo blanco	46
4.3 Distribución de la grasa abdominal	48

4.3.1 Tejido adiposo subcutáneo.....	48
4.3.2 Tejido adiposo muscular.....	48
4.3.3 Tejido adiposo visceral o perivisceral.....	49
5. ESTEATOSIS PANCREÁTICA.....	50
5.1 Definición.....	50
5.2 Factores de riesgo y etiología de la esteatosis pancreática.....	52
5.2.1 Obesidad y síndrome metabólico.....	52
5.2.2 Edad.....	52
5.2.3 Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).....	53
5.2.4 Otros factores.....	53
5.3 Fisiopatología de la esteatosis pancreática.....	53
5.4 Medida y cuantificación de la grasa pancreática.....	55
5.5 Implicaciones clínicas de la esteatosis pancreática.....	57
5.5.1 Pancreatitis aguda.....	57
5.5.2 Cáncer de páncreas.....	58
5.5.3 Diabetes mellitus tipo 2.....	59
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	63
METODOLOGÍA.....	69
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	71
2. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.....	75

2.1 Variables demográficas y antropométricas	75
2.2 Antecedentes personales	75
2.3 Parámetros bioquímicos	76
2.4 Biomarcadores de daño endotelial.....	76
2.5 Test de Hiperemia Reactiva a la Isquemia medida mediante Flujimetría láser-doppler.....	76
2.6 Cuantificación de grasa pancreática mediante resonancia magnética nuclear.....	76
3. EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y ÁMBITO DE TRABAJO	77
4. VALORACIÓN DE LOS PACIENTES Y PROTOCOLO DE VISITAS.....	77
5. OBTENCIÓN, PROCESAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS.....	79
6. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE LABORATORIO CLÍNICO CONVENCIONAL	80
7. ESTUDIO DE RESISTENCIA A LA INSULINA	81
8. BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	81
9. TEST DE HIPEREMIA REACTIVA TRAS ISQUEMIA TRANSITORIA MEDIDA MEDIANTE FLUJIMETRÍA POR LÁSER-DOPPLER	85
10. CUANTIFICACIÓN DE LA GRASA HEPÁTICA Y PANCREÁTICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	88
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	91
12. ASPECTOS ÉTICOS	94

RESULTADOS	95
DISCUSIÓN	135
CONCLUSIONES	151
BIBLIOGRAFÍA	155

ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva
ACol	Acetilcolina
ADOs	Antidiabéticos orales
AGL	Ácidos grasos libres
AH	Área de hiperemia
ARA-2	Antagonista del receptor de angiotensina
ATP	Adenosín trifosfato
cfDNA	DNA libre circulante
DE	Disfunción endotelial
DM	Diabetes mellitus
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
EHGNA	Enfermedad por hígado graso no alcohólico
EMPs	Micropartículas endoteliales
EPGNA	Enfermedad por páncreas graso no alcohólico
EP	Esteatosis pancreática
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal

IRS-1	Sustrato 1 del receptor de insulina
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MP	Micropartículas
ON	Óxido nítrico
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína-C Reactiva
PCRus	Proteína C reactiva ultrasensible
PMPs	Micropartículas plaquetarias
RI	Resistencia a la insulina
RMN	Resonancia nuclear magnética
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SM	Síndrome metabólico
SNS	Sistema nervioso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TA	Tejido adiposo
TAC	Tomografía axial computarizada
TG	Triglicéridos
TNF-alfa	Factor de necrosis tumoral alfa
UP	Unidades de perfusión
VCAM-1	Molécula de citoadhesión vascular-1/ Vascular cell adhesion molecule-1
VDE	Vasorreactividad dependiente de endotelio

ABSTRACT

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

El papel de la grasa pancreática en pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial y su relación con otras formas de adiposidad visceral (como la esteatosis hepática), así como su relación con la disfunción endotelial y alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, ha sido poco estudiado a pesar del interés creciente en los últimos años, por el papel de la adiposidad visceral en la fisiopatología de numerosas enfermedades. De hecho, algunos trabajos sugieren que es la adiposidad visceral, y no la grasa subcutánea, la principal condicionante de las alteraciones metabólicas y aumento del riesgo vascular en estos sujetos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En pacientes con HTA esencial, con y sin síndrome metabólico (SM), el estudio del contenido de grasa pancreática cuantificada mediante RMN podría ser un buen marcador de disfunción endotelial y correlacionarse con la presencia de resistencia a la insulina. El objetivo principal es estudiar la asociación entre el contenido de grasa pancreática y hepática entre sí y en pacientes con y sin SM, su relación con marcadores de adiposidad tradicionales como el índice de masa corporal (IMC) o perímetro abdominal, y determinar la relación de estos depósitos grasos con el estado de la función endotelial (medida por test de hiperemia reactiva a isquemia mediante flujimetría láser-doppler y mediante biomarcadores plasmáticos de disfunción endotelial y daño vascular) y el estado de la resistencia a la insulina.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal con inclusión de 40 pacientes con HTA esencial estable. Se recogieron variables demográficas, antropométricas y clínicas y muestras sanguíneas para determinación de perfil lipídico y glucídico y de resistencia a la insulina, PCRus y marcadores de disfunción endotelial (VCAM-1 y micropartículas endoteliales y plaquetarias) y daño celular (ADN libre circulante). Se realizó test de hiperemia reactiva a la isquemia mediante flujimetría láser-doppler como medida no invasiva de la función endotelial. La cuantificación de grasa hepática y pancreática se llevó a cabo mediante RMN.

RESULTADOS

De los 40 pacientes incluidos, 23 presentaron SM. Los pacientes con SM tenían un perímetro abdominal, IMC, glucemia basal, HbA1c, insulinemia e índice de resistencia a la insulina más elevados y triglicéridos más altos con colesterol HDL más bajo que el grupo sin SM, sin diferencias en el resto de parámetros analizados en relación con el estudio de la función endotelial ni en el porcentaje de grasa pancreática. En términos relativos, el porcentaje de contenido de grasa fue superior en el páncreas (11.9%) que en hígado (7.0%), variando de 3 a 1.5 veces superior en pacientes sin y con SM respectivamente. El contenido de grasa hepática se correlacionó con el contenido de grasa pancreática en los pacientes sin SM ($\sigma=0.683$, $p=0.004$), particularmente a nivel de cabeza y cuerpo pancreáticos, pero no en los pacientes con SM. El número de criterios de SM se correlacionó con mayor contenido de grasa hepática ($\sigma=0.466$, $p=0.003$) pero en el páncreas solo encontramos correlación del contenido graso con el aumento de 1 a 3 criterios del SM, pero no cuando cumplen 4 o 5. En la cohorte completa, tanto la cantidad de grasa hepática como en páncreas se relacionaron de forma directa y significativa con

el IMC y perímetro abdominal de los pacientes, comprobando en el análisis estratificado que dicha correlación fue a expensas de los pacientes sin SM. En ausencia de SM, una mayor cantidad de grasa hepática y pancreática se correlacionaron con un perfil glucídico más desfavorable, en concreto con cifras más elevada de HbA1c ($\sigma=0.514$, $p=0.042$, para grasa en hígado; $\sigma=0.580$, $p=0.018$, para grasa en páncreas) y en el caso de la grasa localizada en cabeza pancreática además encontramos que se correlacionaba con un perfil de resistencia a la insulina también más desfavorable, con una insulinemia más elevada ($\sigma=0.591$, $p=0.033$), una menor sensibilidad a la insulina ($\sigma=-0.586$, $p=0.035$) y un índice de resistencia a la insulina más elevado ($\sigma=0.586$, $p=0.035$). Respecto a los marcadores de función endotelial y daño celular, no se observaron correlaciones significativas entre el contenido de grasa hepática o pancreática con los parámetros del test de hiperemia reactiva por flujimetría láser-doppler ni con los biomarcadores plasmáticos, con la excepción de la VCAM (que se correlacionó de forma moderada, positiva y significativa con el contenido de grasa pancreática en los pacientes con SM). Los pacientes que tomaban IECA o ARA-2 tenían aproximadamente tres veces menos cantidad de grasa en el páncreas comparado con los pacientes que no lo tenían en su tratamiento habitual ($p=0.018$). El área de hiperemia en el test de hiperemia reactiva se correlacionó de forma indirecta con los niveles de micropartículas, pero no con niveles de VCAM; y en relación con otras variables de estudio, destacó la asociación de mayores niveles de VCAM con un perfil más desfavorable de resistencia a la insulina.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio solo fueron reclutados varones para obtener una muestra más homogénea, debido a la desigual cantidad de grasa visceral y perfil de resistencia a la insulina descrita según el sexo, así como el efecto

descrito de las hormonas sexuales. Así como incluimos pacientes con HTA por su relación con la función endotelial.

La mayor cantidad porcentual de grasa encontrada en páncreas comparado con el hígado podría apoyar el papel relevante de este órgano en las complicaciones metabólicas relacionadas con el exceso de adiposidad visceral. Con resultados contradictorios publicados hasta ahora sobre esta posible correlación, nosotros no hemos encontrado asociación entre el contenido graso del hígado y del páncreas, sin embargo, por primera vez hemos descrito que esta correlación sí está presente en el grupo sin SM. No encontramos diferencias en el contenido graso en páncreas al comparar el grupo con SM y el grupo sin SM, posiblemente por el perfil similar de sobrepeso/obesidad de ambos grupos. El tratamiento con IECA/ARA-2 en nuestro estudio se asoció a un porcentaje menor de grasa pancreática, sugiriendo que dicho tratamiento podría tener un efecto beneficioso sobre el depósito de grasa en este órgano.

En nuestro estudio no hemos encontrado relación entre los parámetros del test de hiperemia por flujimetría láser-doppler y el contenido de grasa hepática o pancreática, ni tampoco diferencias en función de la presencia o no de SM. Es posible que estos hallazgos estén en relación con la alta variabilidad interindividual de los valores del test en los sujetos participantes en el estudio. En relación al perfil glucídico, en los pacientes sin SM una mayor cantidad de grasa hepática y pancreática se relacionó con un perfil glucídico más desfavorable, y de forma interesante, el depósito de grasa en cabeza se relacionó de forma significativa con un perfil de resistencia a la insulina también más desfavorable, lo que plantea posibles diferencias entre las distintas regiones del órgano.

CONCLUSIONES

Observamos que el contenido porcentual de grasa pancreática es superior al encontrado en el hígado, particularmente en pacientes sin SM. A diferencia de lo observado con el acúmulo de grasa hepática, en el caso del contenido de grasa pancreática no se observaron diferencias en aquellos con o sin SM.

El contenido de grasa hepática se ha correlacionado de forma directa y significativa con el contenido de grasa pancreática sólo en los pacientes sin SM. Los pacientes que cumplen un mayor número de criterios de SM presentan progresivamente un mayor porcentaje de grasa hepática, mientras que en la grasa pancreática hay un incremento de este contenido graso con el aumento del número de criterios solo en pacientes que cumplen de uno a tres criterios.

En relación a los criterios individuales de SM, tanto la cantidad de grasa hepática como pancreática se han relacionado de forma directa y significativa con el IMC y con el perímetro abdominal.

La grasa depositada en la cabeza pancreática, se ha correlacionado de forma significativa con un perfil de resistencia a la insulina más desfavorable en pacientes sin SM. Los pacientes con mayor contenido de grasa pancreática, independientemente de la presencia de SM, presentaron una mayor hiperfunción de las células beta pancreáticas.

En nuestro estudio los pacientes tratados con un IECA o ARA-2 presentaban aproximadamente tres veces menos contenido de grasa pancreática, lo que sugiere la posibilidad de que estos fármacos pudieran ejercer un efecto protector, o prevenir, el desarrollo de grasa pancreática.

No hemos encontramos relación entre el contenido de grasa visceral en hígado ni páncreas con el estado de la función endotelial medida por

biomarcadores plasmáticos ni por flujimetría láser-doppler, salvo con la VCAM que sí se relacionó con el depósito de grasa pancreática en pacientes con SM. Al estudiar la relación entre los distintos biomarcadores entre sí y con el área de hiperemia por flujimetría, observamos una correlación entre el área de hiperemia y los niveles de micropartículas, pero no de ninguna de éstas con la VCAM.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

1.1 Definición

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países industrializados y su estudio ha permitido identificar una serie de variables, entre las que se encuentran la hipertensión arterial y la obesidad, que suponen factores de riesgo y que son capaces de influenciar en la probabilidad de presentar accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o arteriopatía periférica o aórtica entre otros.

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo que denominamos modificables y es considerado actualmente uno de los principales problemas de Salud Pública en el mundo. Sabemos que más de la mitad de la población entre 60 y 69 años, y casi tres cuartas partes de los mayores de 70 años son hipertensos (1, 2). En España alcanza una prevalencia en población general alrededor del 30-45% y más elevada en población anciana (3, 4). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la prevalencia mundial de la HTA estaría en torno al billón de sujetos, siendo la causa de 7.1 millones de muertes prematuras y constituyendo el 4.5% del gasto por enfermedad. De forma general, los datos reflejan que alrededor del 62% de la enfermedad cerebrovascular y el 49% de la enfermedad isquémica cardíaca, son atribuibles a valores de presión arterial subóptima ($PAS > 115$ mmHg) con una pequeña variación por sexos (5).

Aunque establecer un punto de corte entre la normotensión y la HTA es complicado cuando sabemos que la relación entre las cifras de presión

arterial y el riesgo de presentar un evento vascular es continua (6), este valor de corte o de referencia es necesario para facilitar el proceso diagnóstico y la toma de decisiones sobre el tratamiento. La Guía sobre Hipertensión Arterial (HTA) de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC) (7) establece los siguientes criterios diagnósticos y categorías considerando la presión medida en consulta y fuera de la consulta:

Tabla 1. Definiciones de HTA según los valores de PA en consulta y fuera de consulta.

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA en consulta	≥ 140	y/o	≥ 90
PA ambulatoria			
Diurna (o cuando el paciente está despierto)	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturna (durante el descanso)	≥ 120	y/o	≥ 70
PA media de 24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80
PA media en el domicilio	≥ 135	y/o	≥ 85

Tabla 2. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial en consulta (mmHg).

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-Alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

Entre la hipertensión arterial y la aparición de complicaciones cardiovasculares existe una correlación que además aumenta en presencia de otros factores de riesgo, de manera que todas estas condiciones pueden potenciarse mutuamente y resultar un riesgo total más elevado que el que supondría la suma de cada uno de ellos (1, 8).

La relación de la HTA con factores ambientales y sociales, así como mecanismos endocrinos, genéticos y metabólicos es manifiesta (9). Alguno de estos factores que más frecuentemente aparecen asociados a la hipertensión son la obesidad y la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

1.2 Hipertensión arterial y obesidad

La asociación entre obesidad e hipertensión es conocida desde el siglo pasado cuando se publicaron los primeros trabajos con medidas de presión arterial en grandes grupos poblacionales (10) y fue también demostrada en el estudio Framingham (11). En los años siguientes a estas publicaciones el conocimiento de la relación entre estas dos entidades (12) y del significado clínico de la hipertensión relacionada con la obesidad fue cada vez mayor de manera que en la actualidad la obesidad se considera una de las causas principales de presión arterial elevada y la combinación de ambas un condicionante principal del riesgo cardiovascular del individuo (13).

Para explicar el mecanismo por el que la obesidad contribuye a la aparición de la hipertensión arterial se han planteado diversos mecanismos patogenéticos entre los que destacamos los siguientes:

- Aumento de insulina y de la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS): El aumento de la actividad simpática es un mecanismo de inicio y de mantenimiento de la HTA. Los niveles de insulina sérica en pacientes obesos, hipertensos o no, son más elevados que en individuos sanos (14)

y se asocian a cambios en el metabolismo de las grasas. La estimulación del SNS mediada por insulina podría ser uno de los mecanismos implicados en la hipertensión en la obesidad: la insulina estimula el SNS (15, 16) y sabemos que los obesos tienen una incrementada actividad de este sistema (17, 18). Además, la acción vasoconstrictora del SNS en vasos de músculo esquelético reduce la absorción de glucosa por el músculo, favoreciendo la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia (19, 20). Por otro lado, la insulina también tiene acción directa sobre el riñón estimulando la retención de sodio y agua.

- La leptina es producida en los adipocitos, secretada al plasma donde se considera que su concentración refleja la masa grasa de un individuo, se introduce en los fluidos cerebrospinales y cuando se une a su receptor específico hipotalámico provoca pérdida de apetito, disminución del tejido graso y del peso del individuo gracias a la liberación de neuropéptidos. Los niveles de leptina están aumentados en obesos. La leptina actúa a diferentes niveles en el sistema cardiovascular y renal, aumentando la descarga simpática, la resistencia a la insulina y excreción de sodio y agua. Los resultados obtenidos de la relación que puede existir entre leptina-obesidad y leptina-insulinemia son contradictorios. En humanos, el déficit de leptina sería probablemente secundario a una alteración en su receptor. Además, tiene un efecto estimulador en la secreción de gonadotropinas e insulina, y tanto la hiperinsulinemia como los glucocorticoides poseen, a su vez, un efecto estimulador de la secreción de leptina. Para conocer mejor el papel de la leptina en estos mecanismos, algunos estudios analizan la relación entre presión arterial, IMC, actividad de SNS, resistencia insulínica y leptina. Se objetiva una interacción diferente dependiendo del sexo: la leptina y la resistencia insulínica producen un aumento de la PA por aumento de actividad del SNS en mujeres, pero no así en hombres. Sin embargo, otros autores han

propuesto que no existe tal relación. Para complicar más esta relación, la administración de leptina produce dos efectos distintos: a largo plazo puede incrementar la actividad simpática con efectos vasopresores, mientras que la administración directa en las arterias renales puede inducir natriuresis con retención de sodio y por tanto efecto antivasopresor.

- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Este sistema es un determinante el tono del glomérulo renal eferente y de la reabsorción tubular de sodio, participando de efectos vasoconstrictores y de la homeostasis del volumen líquido extracelular. La obesidad se asocia a un aumento de los niveles de aldosterona y alteración de la relación angiotensina II- aldosterona, que provocaría aumento de la cantidad corporal de sodio y agua, y por tanto aumento de la PA en estos pacientes obesos. Las concentraciones de renina disminuyen progresivamente con la obesidad, e inversamente, las concentraciones de aldosterona en obesos son mayores que en no obesos.
- Sensibilidad al sodio y volumen plasmático: Los mecanismos a través de los cuales se origina la retención de sodio podrían estar en relación con los efectos combinados de la resistencia insulínica con mayor o menor grado de hiperinsulinismo y con la hiperactividad simpática. Así, en la obesidad habría una aumentada reabsorción de sodio por la activación del SNS, por mecanismo hormonal a través de la aldosterona y la insulina y renovascular por la actividad del angiotensinógeno II.
- Entre otros factores que se pudieran considerar implicados en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad se incluyen una disminución de péptidos natriuréticos, el descenso de la adiponectina, la presencia de apnea obstructiva del sueño que provocaría activación del SNS y la disfunción endotelial.

1.3 Hipertensión y disfunción endotelial

El endotelio vascular es una fina capa de células planas que desempeñan un papel fundamental en la regulación del tono vascular, debido a su posición anatómica entre la sangre circulante y las células musculares lisas. Entre las funciones que en la actualidad conocemos del endotelio se encuentran la regulación de la permeabilidad vascular, de la agregación plaquetaria, de la función linfoplasmocitaria, de la expresión de factores de crecimiento y de hormonas locales responsables de influir en procesos como la remodelación vascular, de la respuesta inmunitaria, de la coagulación, de la apoptosis y de la inflamación (21, 22). El endotelio es considerado un órgano autocrino y paracrino que libera una gran diversidad de moléculas vasodilatadores y vasoconstrictoras de las cuales depende el equilibrio del tono vascular normal. Los factores endoteliales vasoconstrictores son la endotelina, el tromboxano A2 y la angiotensina II y dentro de los vasodilatadores se incluyen la prostaciclina, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (23) y el óxido nítrico (ON). En condiciones normales este balance se inclina hacia la vasodilatación mediada por el ON, considerado principal modulador de la función vascular. Esta sustancia tiene una potente acción vasodilatadora e inhibe tanto la agregación plaquetaria como la activación de moléculas de adhesión y frena el crecimiento de las células musculares lisas vasculares. De esta forma, en el sistema cardiovascular el ON actúa como un mecanismo adaptativo por el cual el endotelio responde rápidamente a los cambios de su entorno.

El shear stress o estrés tangencial vascular es el principal factor que determina la producción por el endotelio de diferentes agentes vasoactivos o con acción plaquetaria. Cuando se produce un aumento del flujo, los vasos se dilatan por un mecanismo de autorregulación, lo que se denomina vasodilatación mediada por flujo, que depende en gran medida del óxido

nítrico (ON) endotelial. Este proceso ocurre por apertura de los canales de potasio activados por calcio, localizados en la membrana de la célula endotelial, con lo que la célula se hiperpolariza, aumenta la entrada de calcio y se activa la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), con lo que se produce ON y vasodilatación.

Cuando se produce una lesión de las células endoteliales y estas funciones del endotelio se alteran, se produce disfunción endotelial (DE). La DE se caracteriza, entre otras cosas, por el desequilibrio en la producción de sustancias con acciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras, con predominio de las primeras, lo cual lleva a un estado de disfunción hemodinámica de intensidad variable. Generalmente, este desequilibrio se debe a un deterioro en la producción y biodisponibilidad de factores vasodilatadores, principalmente el óxido nítrico.

La DE da lugar a una adhesión de plaquetas y monocitos a la pared vascular, liberación de factores de crecimiento con tendencia a la proliferación de células musculares lisas y alteración del equilibrio trombótico- trombolítico y además a una regulación anormal del tono vascular. La DE representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el tono vascular y para inhibir los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de neutrófilos y de proliferación celular.

Esta alteración de la función de las células endoteliales puede ser causada por todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus y la dislipemia (24) y también puede ser provocada por la exposición durante periodos prolongados a moléculas proinflamatorias en la luz arterial como la que se produce en la obesidad especialmente abdominal y en las infecciones subclínicas crónicas.

Como ya se ha expuesto, para algunos autores la inflamación crónica está involucrada en la génesis de la HTA: la presencia de marcadores inflamatorios aumentados ocasiona una disminución en la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), una de las isoformas de la enzima óxido nítrico sintetasa que sintetiza el ON producida a nivel endotelial, lo que predispone a un incremento en la resistencia vascular periférica y la aparición de la hipertensión (25). Se ha demostrado que la DE junto a un aumento de los niveles de Proteína-C Reactiva (PCR), preceden a las manifestaciones de la hipertensión inducida por el embarazo. Si embargo, en pacientes con HTA secundaria a hiperaldosteronismo primario, la DE se revierte al lograr el control farmacológico de las cifras de presión arterial, indicando que en dichas formas de HTA la disfunción endotelial es una consecuencia más que una causa del aumento de los valores de presión arterial.

La evaluación de la disfunción endotelial en humanos no es fácil, debido a que actualmente no existen marcadores bioquímicos válidos que puedan ser utilizados en la práctica clínica. Los métodos que han demostrado ser más fiables para evaluar la disfunción endotelial son aquellos que determinan los cambios del tono vasomotor mediante métodos pletismográficos o mediante respuesta a la hiperemia reactiva en arterias superficiales, como la braquial o la femoral. Esta última técnica permite evaluar la vasorreactividad dependiente de endotelio (VDE) en respuesta a fuerzas físicas o estímulos químicos, cuya alteración es utilizada como equivalente de disfunción endotelial.

2. SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad y la hipertensión frecuentemente aparecen en asociación con otros factores de riesgo vascular o manifestaciones metabólicas como son la dislipemia y la resistencia a la insulina, constituyendo lo que conocemos como síndrome metabólico (SM).

A lo largo del siglo pasado, coincidiendo con importantes cambios en los hábitos alimentarios en los países desarrollados que condicionaron un aumento de la prevalencia de la obesidad, numerosos autores hicieron referencia a este síndrome con distintas denominaciones desde que en 1923 se describiera por primera vez como Síndrome X compuesto por la asociación de HTA, obesidad y gota (26). Fue más tarde cuando comenzó a postularse que la resistencia a la insulina (RI) pudiera ser el nexo de unión que explicase fisiopatológicamente la asociación entre los componentes del síndrome y por ello por parte del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) en 1999, se propuso el término de síndrome de resistencia a la insulina (27).

En cuanto a los criterios propuestos a lo largo de estos años para su diagnóstico, también se han ido modificando con lo que ello supone para la estimación de su prevalencia en la población.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud definió que una persona con diabetes presenta SM si cumple 2 o más de los criterios siguientes (28):

- Presión arterial mayor o igual a 160/90 mmHg (reducida a 160/90 mmHg en informe de 1999) o tratamiento farmacológico.
- Dislipemia (triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) menor de 35 mg/dl en varones o menor de 39 mg/dl en mujeres).

- Obesidad central o visceral (IMC mayor de 30 o ICC mayor de 0,9 en varones y mayor de 0,85 en mujeres).
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina mayor o igual a 20 µg/min o cociente albúmina/creatinina mayor de 30 mg/g).

Hay que tener en cuenta que estos criterios predefinen la necesidad de tener cifras de glucemia elevadas.

En 2001 se publicaron por parte del National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel III (ATP-III) (29) una serie de criterios definitorios del síndrome que si bien tienen la ventaja de ser sencillos de aplicar y por tanto facilita el reconocimiento de estos pacientes, no identifica con precisión a los pacientes con RI en la que se basa gran parte de su patogenia. Según esta definición se considera que un paciente cumple criterios de SM cuando reúne tres o más de los siguientes:

- Concentración de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl
- Presión arterial mayor o igual a 135/85 mmHg
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dl
- Perímetro de cintura mayor o igual a 102 cm en varones o mayor o igual a 88 cm en mujeres
- HDL menor de 40 mg/dl en varones o de 50 mg/dl en mujeres

Posteriormente en 2002 el grupo EGIR y el Grupo de Trabajo sobre Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes publicaron nuevos criterios(30) y una revisión de consenso (31) respectivamente. Para estos autores la definición de SM incluiría los siguientes criterios: presencia de RI o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75, y dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas mayor o igual de 110 mg/dl, pero no en rango diabético)
- Presión arterial mayor o igual de 140/90 mmHg o estar recibiendo tratamiento para la HTA
- Dislipemia (concentración de triglicéridos mayor o igual de 180 mg/dl o c-HDL menor de 40mg/dl) o estar recibiendo tratamiento hipolipemiente
- Obesidad central (perímetro de cintura en varones mayor o igual de 94 cm y en mujeres mayor o igual de 80 cm o IMC mayor de 30 kg/m²).

Aunque con componentes sindrómicos parecidos, la propuesta del EGIR puede resultar más problemática en su aplicación ya que apuesta por la demostración biológica de la RI, en contraste con las sugerencias clínicas del NCP-ATP III que por el contrario no identifica con precisión a los pacientes con RI en la que se basa como veremos gran parte de su patogenia.

De todas formas, los criterios del NCP-ATP III merecen consideración puesto que provienen precisamente de poblaciones europeas donde la prevalencia de SM se aproxima más a nuestra realidad.

El nexo de unión entre las diferentes manifestaciones del SM se ha atribuido a la resistencia a la insulina, que en la actualidad se acepta como hipótesis fisiopatológica del síndrome.

3.RESISTENCIA A LA INSULINA

3.1 Definición

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células β del páncreas en respuesta a diversos estímulos, siendo la glucosa el más

relevante. Su principal función es mantener la homeostasis glicémica y de otros sustratos energéticos. En situaciones normales, tras una ingesta los niveles de glucosa en plasma suben y cuando esta elevación es detectada por la célula β del páncreas tiene lugar la secreción de insulina para mantener los niveles de glucosa constantes. La insulina secretada por el páncreas ejerce las siguientes funciones en los tejidos periféricos: 1) estimula la captación de glucosa por parte del tejido muscular esquelético y adiposo, 2) inhibe la producción hepática de glucosa y 3) inhibe la hidrólisis de las grasas del tejido adiposo y estimula la captación de glucosa en el mismo tejido. Todo ello conlleva una bajada de los niveles de glucosa en plasma. La célula β del páncreas tiene la capacidad de adaptarse a cambios en la sensibilidad a la insulina en el resto del organismo. Es decir, tras una pequeña pérdida de sensibilidad a la insulina, la célula β secretará más insulina y viceversa, pero este equilibrio se pierde cuando aparece la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina (RI) se define como un defecto en la acción de la insulina para provocar aumento de la insulina basal y así mantener la glucemia en un rango normal (32). Ello implica que a idéntica insulinemia existe una menor retirada de glucosa circulante y peor rendimiento como combustible metabólico celular en los órganos diana (tejido adiposo, muscular y hepático especialmente) de la acción hormonal (33, 34). Como consecuencia, hay un incremento en la secreción de insulina con el fin de compensar la anterior situación, dando lugar a un hiperinsulinismo que puede ser compatible con una glucemia plasmática normal. Cuando este mecanismo compensador resulta insuficiente se desarrolla la intolerancia a la glucosa o la diabetes mellitus tipo 2.

Teniendo en cuenta las múltiples vías metabólicas que dependen de la insulina, no extraña que haya quedado demostrado que la resistencia a la insulina no es sólo un defecto glucídico, sino que otras muchas anomalías del

metabolismo lipídico y proteico así como entidades como la acantosis nigricans, la hiperuricemia, la hipertensión gestacional, la hipertrofia prostática y ciertas alteraciones en la regulación cardíaca también se han relacionado con la RI (35-42).

3.2 Evaluación de la resistencia insulínica

Para la determinación de la resistencia insulínica, que se realiza fundamentalmente con fines de investigación, pueden utilizarse diversos métodos o técnicas, pero por su simplicidad y buena correlación con mediciones más complejas de sensibilidad a la insulina, el método más utilizado es el cálculo del índice HOMA (Homeostasis Model Assessment).

El HOMA es un modelo matemático ampliamente utilizado desde que fue descrito en 1985 (43), que además de la resistencia a la insulina (HOMA-RI) permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA-B). El cálculo está basado en la relación entre glucemia basal y niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina (44), resultados que son modificados por otros valores numéricos calculados a partir de modelos matemáticos originales. Las fórmulas propuestas para el cálculo del HOMA-IR y el HOMA-B son las siguientes:

$$\text{HOMA-RI} = \text{insulina en ayunas (mU/l)} \times \text{glucosa en ayunas (mmol/l)} / 22,5$$
$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{insulina en ayunas (mU/l)} / (\text{glucosa en ayunas (mmol/l)} - 3,5)$$

Años después los mismos autores que propusieron el uso del HOMA llevaron a cabo una corrección de dichos modelos matemáticos.

El nuevo modelo que se propone (HOMA2) es un modelo más complejo que requiere un programa informático para su cálculo (45). El HOMA2 incluye una serie de modificaciones que tienen en cuenta aspectos como el incremento de la resistencia hepática, el incremento de la curva de secreción de insulina para concentraciones de glucosa por encima de 180 mg/dl, la contribución de la proinsulina circulante y las pérdidas renales de glucemia. El HOMA2 daría un valor de sensibilidad a la insulina en vez del de resistencia a la insulina (HOMA2-%S, donde el 100% es el valor normal), y una valoración de la función de la célula beta (%B). Los cambios introducidos hacen que este nuevo modelo pueda usarse para determinar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta en un rango de 1-300 UI/L para la insulinemia y de 20-450 mg/dL para la glucemia. Es decir, estas modificaciones permiten que pueda usarse el cálculo en situaciones de hiperinsulinemia y/o hiperglucemia bastante elevada.

3.3 Patogenia de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina puede desarrollarse por alguna anomalía en cualquiera de los elementos implicados en la cascada de señalización de insulina (genes, enzimas, moléculas transportadoras...) pero puede producirse también por otros factores que de alguna forma son capaces de interferir o modificar alguna de las moléculas implicadas en esta vía de señalización.

3.3.1 Resistencia a la insulina mediada por inflamación

La inflamación es uno de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se puede condicionar la RI. Desde hace tiempo se sabe de la existencia de datos epidemiológicos que asociaban la resistencia a insulina con marcadores de tipo inflamatorio. En los últimos años, ha quedado demostrado que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas a la obesidad

pueden causar hipoxia y la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el estrés oxidativo, el estrés de retículo endoplasmático y la inflamación. Aunque estas respuestas se han estudiado en muchas ocasiones de forma independiente, cada vez son más los datos que las interrelacionan.

La obesidad se asocia a un estado inflamatorio crónico que se manifiesta a nivel sistémico por un aumento de los factores inflamatorios y los leucocitos circulantes. A nivel tisular y particularmente en el tejido adiposo, se caracteriza por infiltración de células inmunes. A nivel molecular, diversos tipos celulares (adipocitos, células endoteliales, leucocitos, células hepáticas, célula beta pancreática, neuronas, entre otras) manifiestan una mayor unión de factores de transcripción proinflamatorios a elementos de respuesta nuclear (46). En condiciones proinflamatorias, los mediadores inflamatorios se unen a los receptores de las membranas celulares desencadenando la migración de factores de transcripción desde el citosol al núcleo para la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios. El complejo de cinasas IKK (complejo que consiste en dos subunidades cinasas y un componente no enzimático regulador) es uno de los responsables de esta migración de factores al núcleo para la transmisión de la señal inflamatoria y también de la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS1). En condiciones fisiológicas, IRS1 se activa cuando está fosforilado en residuos de tirosina; sin embargo, la fosforilación de IKK ocurre en su residuo serina. Como consecuencia, hay una inhibición de la transducción de la señal insulínica, determinando una menor translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) desde el citosol a la membrana celular, disminuyendo así la captación de la glucosa sanguínea. Como respuesta compensatoria, ocurre una hipersecreción de insulina, lo cual explica la típica hiperinsulinemia de los individuos con RI (46, 47). De esta manera, una célula expuesta a un entorno inflamatorio es una célula resistente a insulina.

3.3.2 Resistencia insulínica mediada por lípidos

La RI está comúnmente asociada a desórdenes del metabolismo lipídico que incluyen la acumulación ectópica de lípidos en células de tejidos específicos como el músculo esquelético entre otras localizaciones (48). Entre los mecanismos propuestos específicamente en el músculo esquelético para explicar esta acumulación de lípidos se ha sugerido la presencia de un desequilibrio entre la captación y oxidación de ácidos grasos y también la existencia de una disfunción mitocondrial o una alteración en la síntesis del ATP (49), aunque aún los resultados de los estudios hasta ahora son contradictorios.

Por otro lado, se conoce que determinadas especies lipídicas pueden interferir en la señal insulínica. Dado que los triglicéridos acumulados en músculo esquelético poseen una actividad biológica neutra, es decir, no interfieren en la actividad de proteínas, otras especies lipídicas debieran estar implicadas en este efecto sobre la señal insulínica. En este sentido, los diglicéridos o ceramidas han mostrado estar aumentados en músculo esquelético de sujetos con RI (50, 51).

Respecto a cómo los lípidos ejercen su acción inhibitoria sobre la señal insulínica, se ha demostrado que los diglicéridos son capaces de influenciar la actividad de proteínas específicas, entre ellas, la proteína quinasa C. Esta proteína posee actividad serín-quinasa, es decir, fosforila a proteínas en sus residuos de serina. Uno de los sustratos para la acción de proteína quinasa C es IRS1, lo que determina una atenuación de la actividad de la señal insulínica, de manera análoga a lo que ocurre en una condición proinflamatoria.

La RI mediada por lípidos también posee un nexo con la inflamación: los ácidos grasos libres circulantes constituyen un estímulo proinflamatorio, dada su capacidad de unirse y activar receptores de membrana como

TLRs (Toll-like receptors) (52) con la consiguiente liberación de citoquinas proinflamatorias. Estos receptores no son exclusivos de células inmunes sino que también se expresan en adipocitos, representando un nexo entre el exceso de nutrientes, en este caso lípidos, la inflamación y la inducción de la RI (53).

3.3.3 Tejido adiposo y resistencia a la insulina

El principal tipo celular que compone el tejido adiposo es el adipocito, célula capaz de almacenar triglicéridos en su citoplasma sin ver afectada su fisiología. El tamaño de la gota lipídica del citoplasma está regulado por múltiples mecanismos, que en general incluyen la lipogénesis y lipólisis (54). En condiciones de balance energético positivo crónico, esta célula es capaz de expandir su volumen hasta 1000 veces. El adipocito hipertrófico tiene una mayor tasa lipolítica, lo cual condiciona una mayor liberación de ácidos grasos no esterificados a la circulación, y con ello mayor riesgo de acumulación ectópica de lípidos. Por otra parte, los adipocitos de gran tamaño poseen una mayor síntesis y liberación de productos de secreción del tejido adiposo (adipoquinas) que pueden deteriorar el metabolismo lipídico y glucídico, tener efectos proinflamatorios o protrombóticos, además de inhibir la diferenciación de preadipocitos en adipocitos (55). Existen múltiples adipoquinas de efectos deletéreos cuya secreción se ha comprobado que está aumentada en los adipocitos hipertróficos, entre las que destacan la leptina, resistina, angiotensina, citoquinas proinflamatorias y quemoquinas. Paralelamente, estos adipocitos de gran tamaño secretan menor cantidad de adiponectina, una de las pocas adipoquinas con efectos antagónicos a los recién descritos. Producto de este ambiente auto/paracrino proinflamatorio, el tejido adiposo (TA) es infiltrado por macrófagos, que a su vez secretan moléculas proinflamatorias, alterando aún más el perfil secretor del TA, lo que perpetúa el fenómeno (56, 57).

En contraposición con lo que se pensaba algunas décadas atrás, el número de adipocitos no es estático. Así, existen células precursoras en el estroma del tejido adiposo que bajo los estímulos adecuados pueden diferenciarse a células adiposas maduras (58). La hiperplasia, es decir, proliferación de precursores y posterior diferenciación a adipocitos, sería beneficiosa en condiciones de obesidad, pues disminuiría la necesidad de hipertrofiar las células adiposas y de esta forma prevenir el depósito ectópico de grasa (59). De esta manera, si el tejido adiposo es capaz de expandirse sin alterar sus características biológicas, podría condicionar una obesidad inocua desde el punto de vista metabólico y cardiovascular.

Todo lo anterior permite plantear que las características de la expansión de la masa adiposa influirán de forma importante en el desarrollo de alteraciones metabólicas propias de la obesidad, entre ellas la RI.

4.DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

La obesidad se puede definir como la acumulación excesiva de grasa corporal que afecta a la salud y el bienestar de las personas (60). La grasa es un componente del cuerpo humano que se acumula en forma de tejido graso o tejido adiposo. Actualmente la obesidad se considera un problema de salud pública que sigue creciendo en todo el mundo, presentando proporciones epidémicas y siendo capaz incluso de disminuir la expectativa de vida de estos individuos (61).

Los efectos causados por la acumulación de grasa corporal son varios, pero es importante destacar que no todos los individuos obesos y no todos los tipos de adiposidad confieren el mismo riesgo cardiovascular y metabólico (62). Dependiendo de la localización de los depósitos de grasa, se observan diferentes respuestas biológicas (63).

4.1 Tipos de tejido adiposo

Nuestra especie presenta varios tipos de TA según la función que realice: el TA o grasa parda, marrón o multilocular y la grasa blanca, amarilla o unilocular, ambos con capacidad para almacenar grandes cantidades de lípidos, pero con diferentes papeles en el metabolismo energético.

El TA marrón, también llamado grasa parda, porque su color varía del dorado al marrón rojizo, se caracteriza por presentar adipocitos o células grasas con un gran núcleo central, amplio citoplasma y mitocondrias muy numerosas, redondeadas con crestas muy juntas y bien desarrolladas.

La función principal de la grasa parda es producir calor, bien para la termorregulación o en relación con la regulación del balance de energía, produciéndose grandes cambios en animales como respuesta al frío. Los ácidos grasos almacenados en la grasa parda se usan directamente por el tejido en el que están almacenados, aunque también pueden ser movilizados y utilizados en situaciones críticas por otros tejidos. Este tipo de grasa se encuentra localizada entre las escápulas, en las axilas, en la nuca, y alrededor de los grandes vasos del tronco. La función principal es termogénica durante el primer año de vida, al final del cual se creía prácticamente desaparecida en su totalidad, transformándose en grasa blanca o amarilla. Sin embargo, hoy ya se acepta su existencia también en la edad adulta pero su actividad es reducida porque se relaciona inversamente con el IMC, y el porcentaje de grasa corporal (64), especialmente en las personas mayores (65).

La grasa blanca recibe esta denominación por contraposición a la grasa de color pardo o marrón. En el TA blanco el color depende en parte de la dieta. Cuando se observa en preparaciones histológicas se caracteriza porque los adipocitos poseen una gran vacuola o espacio vacío en posición central que corresponde a una única y gran gota de ácidos grasos que se ha

disuelto durante la preparación y un citoplasma que queda reducido a una fina película en la parte periférica, con un núcleo de menor tamaño, el número de mitocondrias es reducido y con escasas crestas.

Las funciones de la grasa blanca pueden resumirse en cuatro principales: sintetizar lípidos a partir de excedentes de hidratos de carbono o proteínas; responder a estímulos hormonales y nerviosos; secretar sus propias hormonas y la más clásica de todas, actuar como reservorio de energía, formando, almacenando y descomponiendo ácidos grasos en equilibrio con la concentración correspondiente en el torrente sanguíneo (66).

4.2 Clasificación del tejido adiposo blanco

El término distribución de la grasa se refiere a la cantidad relativa de grasa en los compartimentos principales en donde se almacena TA y grasa en el cuerpo.

Existen varias clasificaciones para nombrar estos compartimentos de TA blanco y una de ellas es la propuesta por Shen y colaboradores (67) que se basa en un criterio anatómico. Como se representa en la tabla 3, es una clasificación muy precisa que diferencia regiones y propiedades funcionales y es especialmente detallada al clasificar el TA visceral.

Tabla 3. Clasificación anatómica del tejido adiposo.

<p>1. Tejido adiposo total: La suma de tejido adiposo, generalmente excluyendo la médula ósea y el tejido adiposo de la cabeza, las manos y los pies.</p>
<p>2. Tejido adiposo subcutáneo: La capa que se encuentra entre la dermis y la aponeurosis y fascia de los músculos. Incluye el tejido adiposo mamario.</p>
<p>2.2.1. Tejido adiposo subcutáneo superficial: La capa que se encuentra entre la piel y un plano de fascia en la parte inferior del tronco y la región de la cadera y glúteos.</p>
<p>2.2.2. Tejido adiposo subcutáneo profundo: la capa que se encuentra entre la fascia muscular y un plano fascial en la parte inferior del tronco y la región de la cadera y glúteos.</p>
<p>3. Tejido adiposo interno: Tejido adiposo total menos tejido adiposo subcutáneo.</p>
<p>3.1. Tejido adiposo visceral: tejido adiposo dentro del tórax, abdomen y pelvis.</p>
<p>3.1.1. Tejido adiposo intratorácico: Intrapericárdico y extrapericárdico.</p>
<p>3.1.2. Tejido adiposo intrabdominopélvico: Intraperitoneal y extraperitoneal.</p>
<p>3.2. Tejido adiposo interno no visceral: tejido adiposo interno menos el tejido adiposo visceral.</p>
<p>3.2.1. Tejido adiposo intramuscular: tejido adiposo dentro de un músculo (dentro de las fascias).</p>
<p>3.2.2. Tejido adiposo perimuscular: tejido adiposo dentro de la fascia del músculo (fascia profunda), excluyendo el tejido adiposo intramuscular. – Tejido adiposo intermuscular: tejido adiposo entre los músculos. – Tejido adiposo paraóseo: Tejido adiposo en la interface entre músculo y hueso.</p>
<p>3.2.3. Otros tejidos adiposos no viscerales: Tejido adiposo de la órbita, tejido adiposo aberrante asociado a condiciones patológicas.</p>

Tabla adaptada de Shen W et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res.* 2003;11(1):5-16.

4.3 Distribución de la grasa abdominal

Los depósitos de TA en el abdomen se clasifican según su localización topográfica en tres grandes grupos: TA subcutáneo y TA interno, subdividido en visceral y muscular. Estos grupos presentan diferencias morfológicas y funcionales que confieren riesgos diferenciados sobre las alteraciones metabólicas y hemodinámicas (68).

4.3.1 Tejido adiposo subcutáneo

El TA subcutáneo se ha estudiado clásicamente a través de las técnicas antropométricas (pliegues cutáneos) y se subdivide a su vez en tejido adiposo subcutáneo superficial y tejido adiposo subcutáneo profundo. En cuanto a su papel en el riesgo metabólico, algunos autores han sugerido que el TA subcutáneo de la región abdominal es el que mejor se correlaciona con los valores de insulina plasmáticos y de triglicéridos (69, 70) aunque no existe consenso sobre si la subdivisión de TA subcutáneo abdominal está relacionada con el riesgo metabólico.

4.3.2 Tejido adiposo muscular

La grasa muscular se refiere a distintos depósitos de almacenamiento de lípidos en el tejido músculo esquelético y son por un lado los lípidos que están dentro de los adipocitos localizados entre las fibras musculares (lípidos extramiocelulares o extramiocitarios) y los lípidos que se encuentran dentro de las fibras musculares (lípidos intramiocelulares o intramiocitarios). La relevancia de la localización de estos depósitos radica en que los lípidos intramiocelulares, y no los extramiocelulares, están relacionados con la resistencia a la insulina (71). Aunque es el hígado el órgano que mayor cantidad de ácidos grasos recibe, junto con el páncreas también los músculos están sometidos a un flujo incrementado de ácidos grasos en situaciones de

obesidad en las que el músculo esquelético disminuye su captación de glucosa, contribuyendo a la hiperglucemia.

4.3.3 Tejido adiposo visceral o perivisceral

A nivel del abdomen la grasa visceral se puede a su vez dividir en TA intraperitoneal que corresponde al territorio tributario de la vena porta-hepática y TA extraperitoneal que corresponde al territorio tributario de las venas cavas. En general, las personas obesas tienen más grasa visceral que las personas delgadas. Para algunos autores, el TA visceral difiere entre sexos, mientras que los varones tienen mayor cantidad de grasa visceral que las mujeres, éstas últimas presentan un aumento marcado de la grasa visceral principalmente durante la menopausia (72, 73). Por el contrario, para otros autores el sexo no es una variable predictora de la grasa visceral, siendo la edad el factor fundamental responsable del incremento de los depósitos grasos viscerales que se producen con el envejecimiento.

El concepto “grasa ectópica” hace referencia al acúmulo de tejido adiposo visceral dentro o alrededor de órganos específicos abdominales como el hígado o el páncreas y también al acumulado en otros tejidos como el riñón o el corazón.

El reconocimiento del tejido adiposo como un órgano endocrino sumamente complejo, capaz de secretar una serie de biomoléculas conocidas como adipocitoquinas (o adipoquinas) con un impacto en diversos procesos como regulación de mecanismos de hambre y saciedad (y por tanto balance energético), sensibilidad a la insulina, respuesta inmune, metabolismo lipídico, entre otros, le confiere un papel protagonista en la génesis de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad.

A nivel abdominal, el TA visceral es que se considera más metabólicamente activo y es responsable de una serie de alteraciones que incrementan significativamente el riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Se ha planteado como principal responsable la disfunción del tejido adiposo visceral un fenómeno conocido como adipocitopatía, que ocurre en todas las localizaciones del tejido adiposo pero tiende a ser más significativa en el tejido adiposo visceral. Entre los mecanismos propuestos de disfunción adipocitaria se señalan tres fundamentalmente: la alteración en la adipogénesis que limita la capacidad expansora del tejido adiposo subcutáneo, favoreciendo la hipertrofia de depósitos viscerales con expresión subsiguiente de su potencial proinflamatorio (74, 75), la hipoxia por angiogénesis limitada (76, 77) y la acumulación intraorganelar de productos intermediarios del metabolismo lipídico (lipotoxicidad) (78, 79), con la consecuente resistencia a la insulina y sus efectos deletéreos.

En relación con este último fenómeno denominado lipotoxicidad destaca que el páncreas y el tejido vascular son particularmente sensibles a su acción lo que conlleva a disfunción de las células beta pancreáticas y aterosclerosis respectivamente (78, 80).

5. ESTEATOSIS PANCREÁTICA

5.1 Definición

La esteatosis pancreática (EP) es una entidad clínica poco frecuente caracterizada por la infiltración grasa del parénquima pancreático en ausencia de consumo de alcohol, infecciones virales, tóxicos o trastornos congénitos del metabolismo. A diferencia de lo que ocurre en el hígado, donde se observa un acúmulo de grasa predominantemente intrahepatocitario, la grasa en el

páncreas se deposita dentro de adipocitos (81), respetando los acinos y los islotes pancreáticos y localizándose en los septos intersticiales (82).

El concepto de esteatosis pancreática fue descrito por primera vez en 1933 cuando Ogilvie (83) observó que la cantidad de grasa en el páncreas era aproximadamente el doble en individuos obesos que en individuos no obesos. Años después, Olsen (84) encontró en un estudio llevado a cabo con 394 autopsias, una relación directa entre edad y cantidad de grasa en el páncreas. Posteriormente, Stamm (85) encontró también una relación significativa entre esteatosis pancreática y riesgo de DM tipo 2 y de aterosclerosis cuando el contenido graso del páncreas era superior al 25%.

Desde entonces para definir este acúmulo de grasa pancreática se han usado términos como páncreas graso, lipomatosis pancreática, atrofia lipomatosa del páncreas, adiposidad pancreática o infiltración grasa del páncreas además de esteatosis pancreática (86, 87). En los últimos años se ha propuesto el término de enfermedad por páncreas graso no alcohólico (EPGNA) para hacer referencia al acúmulo de grasa en el páncreas en relación con obesidad y SM en ausencia de ingesta de alcohol (88).

Es una causa inusual de insuficiencia pancreática exocrina y en el pasado, esta condición era considerada como un hallazgo frecuente en una gran variedad de enfermedades subyacentes como síndromes congénitos, hemocromatosis o incluso infecciones virales. Sin embargo, en los últimos años se ha publicado evidencia de que puede estar también fuertemente asociada con la resistencia a la insulina, la obesidad, el SM, la edad avanzada, la fibrosis pancreática y el cáncer de páncreas.

5.2 Factores de riesgo y etiología de la esteatosis pancreática

Se ha descrito la asociación del acúmulo de grasa pancreática con diversas condiciones médicas así como su relación con ciertos parámetros metabólicos o antropométricos.

5.2.1 Obesidad y síndrome metabólico

La alta ingesta de energía, así como un estilo de vida sedentario pueden conducir a exceso de grasa corporal que con el paso del tiempo llega a acumularse en órganos viscerales y/o vasos sanguíneos (89) generando la denominada “grasa ectópica”. Se sabe que la obesidad está ligada al depósito de grasa en los adipocitos causando hipertrofia e hiperplasia, pero cuando hay almacenamiento excesivo de energía, los triglicéridos se acumulan y las células adiposas infiltran diferentes órganos, entre ellos el páncreas (86, 90).

5.2.2 Edad

Se sabe que el proceso de envejecimiento induce cambios en el organismo, que impactan de manera directa en la función de los órganos a nivel celular y sistémico, condicionando una disminución en la capacidad compensatoria y homeostática. Un ejemplo de ello son las alteraciones anatómicas descritas en el páncreas que incluyen atrofia, infiltración grasa y fibrosis (84, 91). Según algunos autores el porcentaje de contenido graso en el páncreas irían aumentando desde la infancia hasta la edad media de la vida acompañándose de un aumento en el volumen del parénquima pancreático. A partir de los 60 años este volumen de parénquima iría disminuyendo y resultando en una mayor proporción de contenido graso en individuos mayores que en jóvenes (91) y siendo por tanto esta sustitución de parénquima por contenido graso un proceso fisiológico con la edad.

5.2.3 Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)

Existe una clara relación entre la EHGNA y la obesidad, entre el SM y la DM tipo2.

Se ha sugerido que el acúmulo de lípidos hepáticos podría ser uno de los condicionantes de la esteatosis pancreática. Según esta hipótesis, un aumento de los triglicéridos hepáticos llevaría a un acúmulo de grasa en el páncreas, lo que afectaría a una adecuada secreción de insulina (92, 93). El aumento de la grasa pancreática observado en situaciones de resistencia a la insulina, apoyaría esta posible relación.

5.2.4 Otros factores

Se ha sugerido que otros factores como el consumo incluso moderado de alcohol (94), las hormonas sexuales (95) o el bajo peso al nacer (96) podrían estar también relacionados con los mecanismos que producen el acúmulo de grasa en el páncreas.

5.3 Fisiopatología de la esteatosis pancreática

La patogénesis de la esteatosis hepática y los fundamentos que puedan respaldar la asociación entre los factores de riesgo descritos y esta entidad no son bien conocidos. Debido a la escasez de datos respecto a la patogénesis de esta entidad, se han propuesto múltiples hipótesis para entender el desarrollo de la disfunción pancreática.

Una de las hipótesis sugiere que en estados de balance energético positivo, el exceso de ácidos grasos libres (AGL) es almacenado en el tejido celular subcutáneo. Una de las causas del incremento en la liberación de AGL sería una alteración en la expresión de la perilipina, una fosfoproteína que se

encuentra en los adipocitos y que evita que las lipasas lo hidrolicen y se facilite la liberación de AGL. Los individuos con obesidad presentan una deficiencia de perilipinas lo que condiciona un aumento en la tasa basal de la lipólisis. Una vez que se supera la capacidad de reserva del tejido adiposo subcutáneo, estas moléculas lipídicas se trasladan a otras localizaciones ectópicas como el tejido visceral, el corazón y los vasos sanguíneos. La alteración en la capacidad de almacenamiento de los AGL adicionales termina provocando un fracaso en la proliferación y diferenciación de los adipocitos que genera hipertrofia adiposa subcutánea (89, 97). Estudios muestran que existe una correlación inversa entre el depósito de grasa ectópica y el depósito de grasa subcutánea, de manera que los individuos que almacenan grasa preferentemente subcutánea tienen menos cantidad de grasa ectópica y viceversa (82).

A diferencia del tejido hepático, la infiltración de grasa en el páncreas ocurre de manera intercelular, de manera que los adipocitos se depositan en la región intralobular, tanto en las células acinares como en los islotes pancreáticos, y condicionan una disfunción de los mismos por “lipotoxicidad” de células β . Dicho concepto se ha definido como la exposición sostenida de estas células a concentraciones elevadas de ácidos grasos no esterificados que provocan un aumento en el contenido de triglicéridos que resulta en una disminución de la secreción de insulina así como la posterior apoptosis celular que se ha asociado con el inicio de diabetes mellitus tipo 2 (82, 98).

Por otro lado, se ha propuesto que la concentración de metabolitos lipídicos y adipocinas probablemente sea alta en la proximidad de los islotes, contribuyendo a la disfunción de éstos por los efectos paracrinos que estas sustancias (98) pudieran desempeñar. Se han identificado múltiples adipocinas que forman parte de una red de comunicación con otros tejidos y órganos y participan en diferentes funciones como el equilibrio de energía, regulación del apetito, inmunidad, metabolismo lipídico y sensibilidad a la

insulina. Una de ellas es la leptina, conocida por su participación en la reducción de los niveles de lípidos intracelulares en el músculo esquelético, hígado y células beta pancreáticas. Sin embargo, en pacientes obesos se ha observado que un aumento en su concentración está relacionado con la resistencia a las acciones de la misma (97, 99).

Aunque el conocimiento hasta ahora de esta entidad no ha permitido describir con certeza su historia natural, se ha sugerido que el estado inflamatorio crónico que esto conlleva probablemente está mediado por un aumento del estrés oxidativo, producido por el metabolismo de los AGL, lo cual induce la activación de vías proinflamatorias condicionando la muerte progresiva de las células acinares, neoplasias y/o pancreatitis aguda (82).

5.4 Medida y cuantificación de la grasa pancreática

Actualmente no existen criterios claramente definidos para el diagnóstico de la esteatosis pancreática y es éste uno de los motivos por los que su incidencia y prevalencia son desconocidas (86).

En los últimos años se ha considerado el examen histológico mediante biopsia como el estándar de oro para la evaluación del contenido de grasa en el páncreas. Aunque se han definido categorías para clasificar la EP en función de las áreas afectadas (90), existe evidencia de que la distribución de la grasa en el páncreas puede ser homogénea o heterogénea y por tanto se pueden producir errores de muestreo durante la clasificación histológica de la EP (86, 90). Por este motivo y por tratarse de una técnica invasiva con coste más elevado, antes que la toma de biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico, las técnicas de imagen abdominal son utilizadas como herramientas de investigación en el estudio de la presencia de grasa pancreática.

Las técnicas de imagen permiten la detección y cuantificación del acúmulo de grasa en el páncreas de manera no invasiva. Aunque existen diferencias en aspectos como la sensibilidad, especificidad, disponibilidad y reproducibilidad, las pruebas utilizadas hasta ahora son la ecografía, la ecografía endoscópica, la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RMN).

La ultrasonografía abdominal se ha considerado una técnica útil para la valoración de la infiltración grasa del páncreas, accesible, de menor coste y no invasiva y con la ventaja de permitir obtener una biopsia por aspiración con aguja fina con la ultrasonografía endoscópica, pero tiene la desventaja de que no siempre se puede observar el páncreas, sobre todo en pacientes con obesidad, debido a la interposición del intestino y del estómago (82, 90). Su sensibilidad y especificidad dependen del observador y también por tanto de las características del paciente.

La TAC es la modalidad de imagen más comúnmente utilizada para la visualización de órganos abdominales. Su uso es limitado dada la exposición a la radiación, y aunque su sensibilidad y especificidad superan a la de la ultrasonografía (91) y se ha observado que existe una buena correlación entre sus resultados y la cuantificación de grasa en estudios histológicos (100), un grado leve de reemplazo grasa focal del páncreas puede no ser diagnosticado por la TAC (101).

La RMN es uno de los métodos más comúnmente utilizados y actualmente se considera la mejor técnica de imagen para evaluar la presencia de tejido grasa en el páncreas (102, 103) ya que combina de manera precisa el uso de datos espaciales, anatómicos y cuantitativos proporcionando mecanismos sensibles para diferenciar la grasa de los tejidos magros, así como mayor seguridad alcanzando casi su precisión diagnóstica según algunos

autores a la evaluación histológica (82, 90). Además, tiene la ventaja de no utilizar radiación ionizante.

La aplicación de la técnica Dixon que consiste en obtener secuencias de eco gradiente en fase y fuera de fase en las que se utilizan distintos tiempos de eco para adquirir las imágenes, permite mediante RMN cuantificar el porcentaje de grasa pancreática con una alta sensibilidad y especificidad (104).

No obstante, como otras técnicas de imagen tiene también limitaciones como su accesibilidad, elevado coste de la exploración y el ser dependientes del explorador. La elección del área donde va a llevarse a cabo la medida es de gran importancia debido a que la distribución de tejido graso en el páncreas puede no ser homogénea y que además está descrito que existen diferencias en el acúmulo de grasa entre cabeza, cuerpo y cola pancreáticas (102, 105).

5.5. Implicaciones clínicas de la esteatosis pancreática

5.5.1 Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda abarca un amplio espectro en relación a la severidad, desde trastornos leves y autolimitados con edema intersticial, hasta enfermedad fulminante de progresión rápida con extensa necrosis y complicaciones a nivel sistémico. La patogenia de la pancreatitis aguda incluye factores relacionados como cálculos biliares, alcohol, neoplasias, hiperlipidemia y también se ha propuesto que el reemplazo en el páncreas de tejido graso posterior a la apoptosis de las células acinares podría producir un efecto tóxico con daño parenquimatoso que predispondría al desarrollo de una pancreatitis aguda grave (82, 90, 106).

En la obesidad, la distribución de grasa visceral ha sido determinada como un factor predictor de gravedad de este tipo de pancreatitis. Se considera que los triglicéridos son el componente principal de los adipocitos. Durante los episodios de pancreatitis aguda, estos pueden ser hidrolizados por las lipasas liberadas en la superficie basolateral, lo cual se ha demostrado que empeora los resultados (34,35) de la pancreatitis aguda agravando el desenlace. Otros estudios sugieren que un aumento en la respuesta inflamatoria de los adipocitos, mediada por citocinas como la leptina, IL-6, interleucina 1 beta y TNF α , hacen al páncreas más susceptible a esta entidad (90).

5.5.2 Cáncer de páncreas

Así como se ha relacionado la presencia de grasa en el parénquima pancreático con la obesidad, hay hipótesis que sugieren que la EP está involucrada en el desarrollo de cáncer pancreático.

Los dos tipos de tumores más frecuentes en el páncreas, el adenocarcinoma ductal y el tumor mucinoso intraductal son más frecuentes en pacientes con obesidad y DM tipo 2 que en individuos metabólicamente sanos (107) y varios estudios han sugerido que, en presencia de obesidad, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, y la secreción de adipocinas pueden precipitar el desarrollo de esta enfermedad (86, 90). Similar al carcinoma hepatocelular existe una fuerte asociación entre el cáncer de páncreas y la obesidad (108), de manera que hasta un 20 % de todos los tipos de cáncer de páncreas pueden ser atribuidos a dicha entidad (109).

Un posible mecanismo que permitiría explicar la asociación entre acúmulo de grasa en el páncreas y las lesiones malignas o premalignas en dicho órgano es que la grasa pancreática condicionaría una producción aumentada de citoquinas creando un ambiente inflamatorio local que podría

predisponer a la transformación maligna de las células del páncreas (110). Este estado inflamatorio local estaría agravado por la inflamación subclínica a nivel sistémico, con altos niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias observados en pacientes con SM (111).

5.5.3 Diabetes Mellitus tipo 2

A pesar de que el páncreas también juega un papel importante en el metabolismo, los efectos de la infiltración grasa de este órgano han sido menos estudiados que en el hígado (112). Sabemos que tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 están asociadas de manera directa con la resistencia a la insulina, sin embargo, no todos los individuos con obesidad desarrollan hiperglicemia (113).

Varios estudios han analizado la relación entre grasa pancreática y DM tipo 2 y aunque la mayoría de autores encuentran porcentajes elevados de contenido grasa en el páncreas de pacientes con DM tipo 2 (114-116), en otros trabajos esta relación no resulta significativa (91, 117, 118).

La patogénesis de la disfunción de las células β no está clara pero se ha propuesto que la glucotoxicidad así como la lipotoxicidad desempeñan un papel importante. En condiciones normales, dichas células aumentan la liberación de insulina lo suficiente como para superar la reducción en la eficacia de la acción de la misma, manteniendo así la tolerancia normal a la glucosa (82, 113). Una de las hipótesis sugiere que la lipotoxicidad resultante de la acumulación de TG en las células β condiciona una alteración en el metabolismo de la glucosa, lo cual conduce a apoptosis celular y posterior remplazo de grasa en el parénquima pancreático (86, 115). Por otro lado, se ha hipotetizado que los adipocitos intrapancreáticos pueden generar un efecto paracrino negativo sobre las células β , perturbando así su función (112). Dicha disfunción celular da como resultado un aumento en la necesidad de la

insulina por mantener un control glucémico óptimo que en combinación con la resistencia a la insulina en la periferia, contribuye al desarrollo de hiperglucemia a largo plazo. Estudios recientes en humanos demostraron que el contenido de grasa pancreática era significativamente mayor en individuos con un metabolismo de glucosa alterado, así como en aquellos con DM2. Sin embargo, no se encontró una relación clara con la disfunción de las células β (112, 119, 120).

Este trabajo forma parte de un Proyecto de Investigación titulado “Grasa pancreática, función endotelial y remodelado endotelial en varones con síndrome metabólico” (PI13/01917) que recibió financiación en convocatoria competitiva por el Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias, FIS).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con hipertensión arterial esencial tienen un riesgo cardiovascular aumentado. Dicho riesgo viene determinado en gran medida por el estado de la función endotelial, así como por otros condicionantes de riesgo vascular presentes frecuentemente en estos individuos e interrelacionados entre sí, como son la obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (SM).

El estado de la función endotelial puede ser medido de forma no invasiva mediante técnicas de imagen o mediante determinación en sangre de diversos marcadores de disfunción endotelial e inflamación vascular.

Si bien la obesidad/adiposidad de un individuo se ha estimado tradicionalmente mediante la medida del índice de masa corporal, distintos trabajos sugieren que es la adiposidad visceral (aumento y distribución de la misma), y no necesariamente la grasa subcutánea, la principal condicionante de las alteraciones metabólicas y aumento del riesgo cardiovascular en estos sujetos. En este sentido, la cuantificación de la grasa pancreática puede ser un método de valoración útil para el estudio de la obesidad visceral y alteraciones metabólicas asociadas, particularmente teniendo en cuenta el papel principal que juega el páncreas endocrino en la regulación del metabolismo glucídico.

El estudio de la grasa pancreática en general, y en pacientes con hipertensión arterial esencial en particular, como marcador de adiposidad visceral, su relación con otras formas de adiposidad visceral (como esteatosis hepática), así como su relación con la disfunción endotelial y alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, está poco estudiado.

En nuestro estudio hipotetizamos que en pacientes con hipertensión arterial esencial, con y sin SM, el estudio de la cuantificación de la grasa pancreática mediante RMN, como marcador de adiposidad visceral, (i) podría relacionarse con el estado de la función endotelial (determinada por técnicas de imagen y marcadores de función endotelial), y (ii) podría correlacionarse directamente con la presencia y severidad de la resistencia a la insulina.

OBJETIVOS

En pacientes con hipertensión arterial esencial estabilizada:

1. Objetivos principales:

1.1 Estudiar la asociación y correlación del contenido de grasa pancreática y hepática cuantificada mediante RMN abdominal entre ambos compartimentos de grasa visceral entre sí y en pacientes con y sin síndrome metabólico (SM), así como el contenido de las mismas en función del número de criterios de SM presentes y con marcadores de adiposidad tradicionales como el IMC o perímetro abdominal.

1.2 Determinar la relación entre el contenido de grasa pancreática y hepática con diferentes parámetros asociados a riesgo vascular, en concreto:

(i) el estado de la función endotelial, determinada de forma no invasiva mediante test de hiperemia reactiva a la isquemia mediante flujimetría láser-doppler y mediante biomarcadores plasmáticos de disfunción endotelial y daño vascular (micropartículas endoteliales y plaquetarias y DNA libre circulante),

(ii) el estado de resistencia a la insulina, determinada mediante cuantificación de la función de las células beta pancreáticas, índice de sensibilidad a la insulina e índice de resistencia a la insulina (determinados de forma no invasiva mediante el modelo HOMA2).

2. Objetivos secundarios:

2.1 Estudiar la correlación entre el grado de función endotelial determinado mediante flujimetría láser-doppler y mediante los marcadores plasmáticos de función endotelial.

2.2 Estudiar la relación entre el grado de función endotelial, determinado por flujimetría láser-doppler y por marcadores plasmáticos, y el grado de resistencia a la insulina.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal, en pacientes diagnosticados de hipertensión arterial (HTA) esencial en seguimiento en las Consultas de la Unidad de Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

Se incluyeron 40 pacientes (23 con síndrome metabólico (SM) y 17 sin SM) que cumplían todos los criterios de inclusión, no presentaban ningún criterio de exclusión y aceptaron participar en el estudio. La inclusión se realizó mediante un muestreo de casos consecutivos en el momento de acudir a la cita de revisión en las consultas antes mencionadas, hasta completar el número de pacientes que se había previsto.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes varones de edad igual o mayor a 40 años diagnosticados de hipertensión arterial de origen esencial y en situación estable (definida como no modificación del tratamiento hipotensor en los últimos tres meses), conforme a los criterios de la Guía sobre Hipertensión Arterial (HTA) de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC) (121).

El diagnóstico de HTA, así como la consideración de situación estable de dicha hipertensión, se realizaron teniendo en cuenta las cifras de automedida domiciliar de presión arterial aportadas por el paciente en consulta, las cifras de presión arterial tomadas en consulta y, en caso necesario, la realización de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) de 24 horas. Para considerar estabilizada la presión arterial, el

paciente debía mantener cifras controladas de presión arterial sin cambios en la medicación antihipertensiva durante los últimos 3 meses.

De acuerdo a las guías mencionadas, se consideraron cifras normales de presión arterial las descritas en la siguiente tabla:

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Presión arterial en consulta	≥ 140	y/o	≥ 90
Automedida domiciliar de presión arterial	≥ 135	y/o	≥ 85
MAPA 24 horas:			
Presión arterial media diurna (o cuando el paciente está despierto)	≥ 135	y/o	≥ 85
Presión arterial media nocturna (durante el descanso)	≥ 120	y/o	≥ 70
Presión arterial media de 24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica

Las causas de hipertensión secundaria fueron descartadas en el momento del diagnóstico de HTA tras un estudio clínico completo, incluyendo anamnesis exhaustiva, exploración clínica por aparatos y las pruebas complementarias establecidas según protocolo de estudio de la Unidad de Riesgo Vascular de nuestro hospital, añadiéndose además las indicadas en función de sospecha clínica concreta por los hallazgos clínicos o de laboratorio.

Los pacientes se estratificaron en función de la presencia o ausencia de diagnóstico de SM. El diagnóstico de SM se llevó a cabo de acuerdo a los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult

Treatment Panel III (ATP-III) (29). De acuerdo a los mismos, un paciente es diagnosticado de SM si cumple al menos tres de los siguientes criterios:

- Concentración de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl
- Presión arterial mayor o igual a 135/85 mmHg
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dl
- Perímetro de cintura mayor o igual a 102 cm en varones o mayor o igual a 88 cm en mujeres
- Nivel de HDL menor de 40 mg/dl en varones o de 50 mg/dl en mujeres

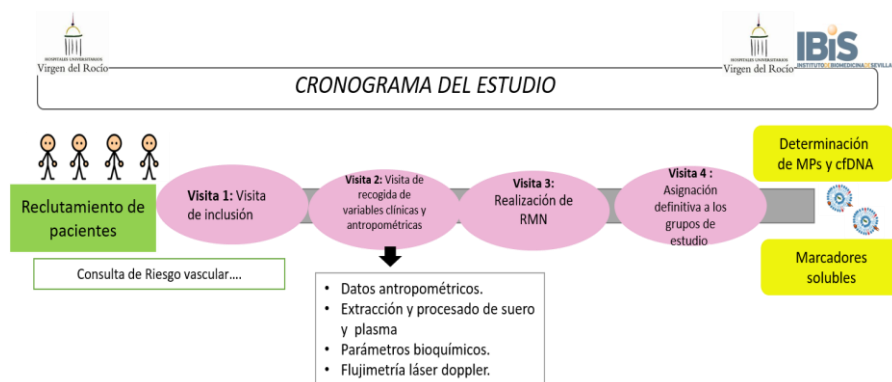
Se consideraron criterios de exclusión para la participación en el estudio:

- a) Hipertensión arterial no controlada, definida como cifras de presión arterial por encima de los límites considerados de normotensión y/o necesidad de cambio de medicación antihipertensiva en los últimos 3 meses.
- b) En sujetos con enfermedad vascular establecida cualquier inestabilización de la misma en los últimos seis meses.
- c) Modificación de tratamiento farmacológico antihipertensivo en los últimos tres meses.
- d) Índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 35 kg/m² calculado según la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$$

- e) Valores de triglicéridos iguales o superiores a 400 mg/dl en ayunas.
- f) Diabetes mellitus mal controlada definida como HbA1c mayor de 7.5%.
- g) DM en el grupo de pacientes con HTA sin SM.

- h) Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular (Cockcroft – Gault) inferior o igual a 30 cc/min.
- i) Ingesta de alcohol excesiva.
- j) Presencia de enfermedad bilio-pancreática, excepto presencia de litiasis biliar asintomática, o de enfermedad hepática.
- k) Sujetos con sobrecarga y depósito de hierro en relación a trastornos hereditarios o secundarios a enfermedades hepáticas crónicas o enfermedades hematológicas que precisen transfusiones periódicas.
- l) Infección activa o reciente (en el último mes).
- m) Enfermedad neoplásica activa, o cualquier tipo de enfermedad terminal o enfermedad crónica que a criterio de los investigadores supusiese una contraindicación para su inclusión en el estudio.
- n) Presencia de cualquiera de las condiciones o dispositivos que contraindicasen la realización de la resonancia nuclear magnética.
- o) Incapacidad para comprender la naturaleza del estudio o para acudir a las distintas citas previstas.
- p) No otorgar el consentimiento informado.



2. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

2.1. Variables demográficas, antropométricas y clínicas:

- Edad (años)
- Peso (kg)
- Talla (cm)
- Presión arterial (mmHg)
- Frecuencia cardíaca (spm)
- Perímetro abdominal (cm)
- Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m²), calculado según la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso en kg} / (\text{talla en metros})^2$$

2.2. Antecedentes personales:

- Tabaquismo: clasificando al paciente en no fumador (nunca ha fumado), exfumador (definido como abstinencia de tabaco de al menos 6 meses) y fumador actual (cualquier número de cigarrillos).
- Síndrome metabólico, según criterios NCEP ATP-III (29). Además de recogerse si el paciente cumple o no criterios y por tanto si se incluye en uno u otro grupo de estudio, se recogió el número de criterios presentes independientemente de que cumplieren o no requisitos para el diagnóstico del síndrome.
- Presencia de enfermedad vascular clínica con afectación a nivel cerebral, coronario o enfermedad arterial periférica.
- Tratamiento farmacológico habitual, registrando si el paciente toma algún medicamento incluido en los siguientes grupos farmacológicos: Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina (IECAs), betabloqueantes, antagonistas del Receptor de Angiotensina 2 (ARA-2), diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas, ezetimiba, fibratos, insulina, metformina u otros antidiabéticos orales.

2.3. Parámetros bioquímicos:

- Perfil glucídico y resistencia a la insulina: glucemia (mg/dl), insulinemia ($\mu\text{U/ml}$) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%). Parámetros de resistencia a la insulina obtenidos según la ecuación HOMA2 (Homeostasis Model Assessment-2) (122): función celular beta ($\%\beta$), sensibilidad a la insulina ($\%S$) y resistencia a la insulina (RI).
- Perfil lipídico: colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos, lipoproteína a (Lp (a)), apolipoproteína A (Apo A) y apolipoproteína B (Apo B) (mg/dl).
- Función renal: creatinina plasmática (mg/dl).
- Proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) (mg/l).

2.4. Marcadores de daño endotelial:

- Moléculas de adhesión: vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) (ng/ml)
- DNA libre circulante (cfDNA) (ng/ml)
- Micropartículas endoteliales (EMPs) y plaquetarias (PMPs) (MP/ μL)

2.5. Test de Hiperemia Reactiva a la Isquemia medida mediante Flujiometría láser-doppler: valor máximo (Unidades de Perfluación, UP), área bajo la curva (ABC, UP/seg), pendiente (UP/seg), pico de flujo (UP), tiempo hasta la mitad antes de la máxima hiperemia (seg), tiempo hasta la máxima hiperemia (seg), tiempo hasta la mitad después de la máxima hiperemia (seg) y área de hiperemia (UP/seg).

2.6. Cuantificación de grasa hepática y pancreática mediante resonancia magnética nuclear: porcentaje de grasa en hígado, porcentaje de grasa en cabeza, cuerpo y cola pancreáticas y porcentaje total pancreático

(calculado como la media de las anteriores mediciones y expresadas en porcentajes).

3. EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y ÁMBITO DE TRABAJO

El estudio se llevó a cabo por un equipo multidisciplinar compuesto por médicos especialistas en Medicina Interna (Unidad de Riesgo Vascular), Radiodiagnóstico y Bioquímica Clínica, biólogos, enfermería y técnicos de laboratorio. El estudio se realizó en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Radiología de Abdomen del Servicio de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear), en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital y en el Laboratorio de Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular del Instituto de Biomedicina de Sevilla (Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla).

4. VALORACIÓN DE LOS PACIENTES Y PROTOCOLO DE VISITAS

La valoración de los pacientes y la recogida de variables y estudios se llevaron a cabo en tres visitas programadas según el siguiente esquema:

- Visita 1: Visita de inclusión.

Tras confirmar que el paciente cumplía los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se le informó verbalmente y por escrito de los objetivos del estudio, las pruebas que se llevarían a cabo y los posibles riesgos y en caso de aceptar se firmó el consentimiento informado. En función de la historia conocida del paciente y los datos disponibles en ese momento, se asignó provisionalmente a cada paciente a uno de los grupos de estudio:

- A. Pacientes hipertensos sin SM no diabéticos
- B. Pacientes hipertensos con SM

- Visita 2: Visita de recogida de variables clínicas y antropométricas.

En esta visita se llevó a cabo:

-La realización de una historia clínica completa recogiendo información sobre estilo de vida, hábitos tóxicos, antecedentes personales de factores de riesgo vascular o enfermedad vascular clínica manifestada como enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica o enfermedad arterial periférica, así como todo el tratamiento farmacológico actualizado.

-Una exploración física general recogiendo las variables antropométricas y clínicas.

-Una evaluación en la Consulta de Enfermería en la que se realizó la extracción de muestra sanguínea venosa para las determinaciones de laboratorio.

-El estudio de Flujiometría láser-doppler para valoración de la hiperemia reactiva tras isquemia.

- Visita 3: Realización de RMN

Esta visita fue acordada conjuntamente con el personal de Radiología participante en el proyecto y en ella se realizó la resonancia nuclear magnética abdominal.

- Visita 4: Asignación definitiva a los grupos de estudio.

Por último, una vez revisados los datos de la exploración física realizada en consulta y los resultados de las determinaciones analíticas, se confirmaba la asignación de cada participante al grupo de HTA sin SM o al grupo de HTA con SM.

5. OBTENCIÓN, PROCESAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS

La extracción de las muestras se llevó a cabo en Consulta de Enfermería de la Unidad de Riesgo Vascular (visita 2) y el procesamiento y conservación de las mismas por el técnico de laboratorio: extracción de muestra sanguínea venosa en la mañana tras al menos 8 horas de ayuno para determinación de parámetros habituales y experimentales, mediante aguja Venoject® (Terumo™) y empleando tubos conteniendo 1 mg de EDTA, citrato sódico al 3,8% (Vacutainer®) y suero, según los parámetros a determinar. Inmediatamente después de cada extracción sanguínea se procedió a la separación del plasma, citrato y suero mediante centrifugación (2500 rpm, 4°C, 10 minutos). Las muestras se guardaron a -80°C hasta la realización de las determinaciones.

Las determinaciones de los parámetros bioquímicos convencionales se llevaron a cabo en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital siguiendo los procedimientos y metodología ya establecidos para su determinación en el Hospital de cara a la práctica clínica habitual. La determinación de los marcadores experimentales se llevó a cabo en los Laboratorios experimentales de Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular y de Neuroinmunoendocrinología Molecular del Instituto de Biomedicina de Sevilla y la medida de cfDNA en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital.

6. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE LABORATORIO CLÍNICO CONVENCIONAL

La glucosa se determinó mediante espectrofotometría enzimática con glucosa oxidasa y la hemoglobina glicada (HbA1c) por cromatografía líquida de alta resolución (high resolution liquid chromatography, HPLC). La insulinemia se analizó por método de electroquimioluminiscencia (ECLIA) automatizado en Modular Analytics E-170 (Roche Diagnostics, GmbHTM).

Respecto al perfil lipídico, el colesterol total, HDL y triglicéridos se analizaron mediante método espectrofotométrico enzimático (“Colesterol CHOD-PAP”, “HDL-C-plus” y “GPO-PAP” respectivamente, de Roche Diagnostics GmbHTM) en autoanalizador multicanal Cobas 8000 (Roche DiagnosticsTM). El colesterol LDL se determinó a partir de los anteriores mediante la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{HDL} + \text{Triglicéridos} / 5)$$

La determinación cuantitativa de la lipoproteína (a), apolipoproteína A y apolipoproteína B se llevó a cabo mediante técnica inmunoturbidimétrica potenciada con partículas usando los sistemas “Cobas c” (Roche/Hitachi).

La creatinina plasmática se determinó por método espectrofotométrico enzimático (Reacción de Jaffé) (“CREJ2”, de Roche Diagnostics GmbHTM), realizado en autoanalizador multicanal Beckman Coulter AU640 (Beckmann Coulter Biomedical Ltd.).

La determinación de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) se llevó a cabo por inmunonefelometría.

7. ESTUDIO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

El estudio de resistencia a la insulina se llevó a cabo siguiendo el modelo HOMA2 (Homeostasis Model Assessment, versión 2), uno de los métodos de evaluación de la resistencia insulínica basados en medidas basales plasmáticas de glucosa e insulina.

Los cálculos se realizaron mediante la introducción de los datos en un aplicación informática (calculadora HOMA2) obtenida desde la página web oficial para el cálculo de este índice de la Diabetes Trials Unit de la Universidad de Oxford (The Oxford Center For Diabetes, Endocrinology and Metabolism) (122).

8. BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

- Moléculas de adhesión: VCAM-1

La determinación de la concentración plasmática de las moléculas de adhesión VCAM-1 se llevó a cabo en 100µl de suero por duplicado usando el kit comercial Human sVCAM-1 Immunoassay (R&D Systems, Inc, MN, USA).

- DNA libre circulante (cfDNA)

La extracción de DNA libre circulante (circulating cell-free DNA, cfDNA) en suero se llevó a cabo a partir de 400 µl de suero del paciente, usando el dispositivo “MagNaPure Compact Instrument” (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) y el kit para aislamiento de ácidos nucleicos “MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I” (Roche, Mannheim, Germany), siguiendo el protocolo "Total Plasma NA 100 400 V3 1".

La medición de la concentración de cDNA en suero se llevó a cabo mediante ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa a tiempo real (real-time quantitative PCR) para el gen de la β -globina (gen

presente en todas las células nucleadas del organismo), usando el dispositivo “Light-Cycler 480 Real-Time PCR instrument (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)” para el ensayo 5’ nucleasa (Taqman assay). Para ello se tomaron 2 µl de DNA que fueron amplificados en un volumen final de 20 µl usando el kit “LC480 Probes Master Kit” (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) de acuerdo al protocolo recomendado por el fabricante.

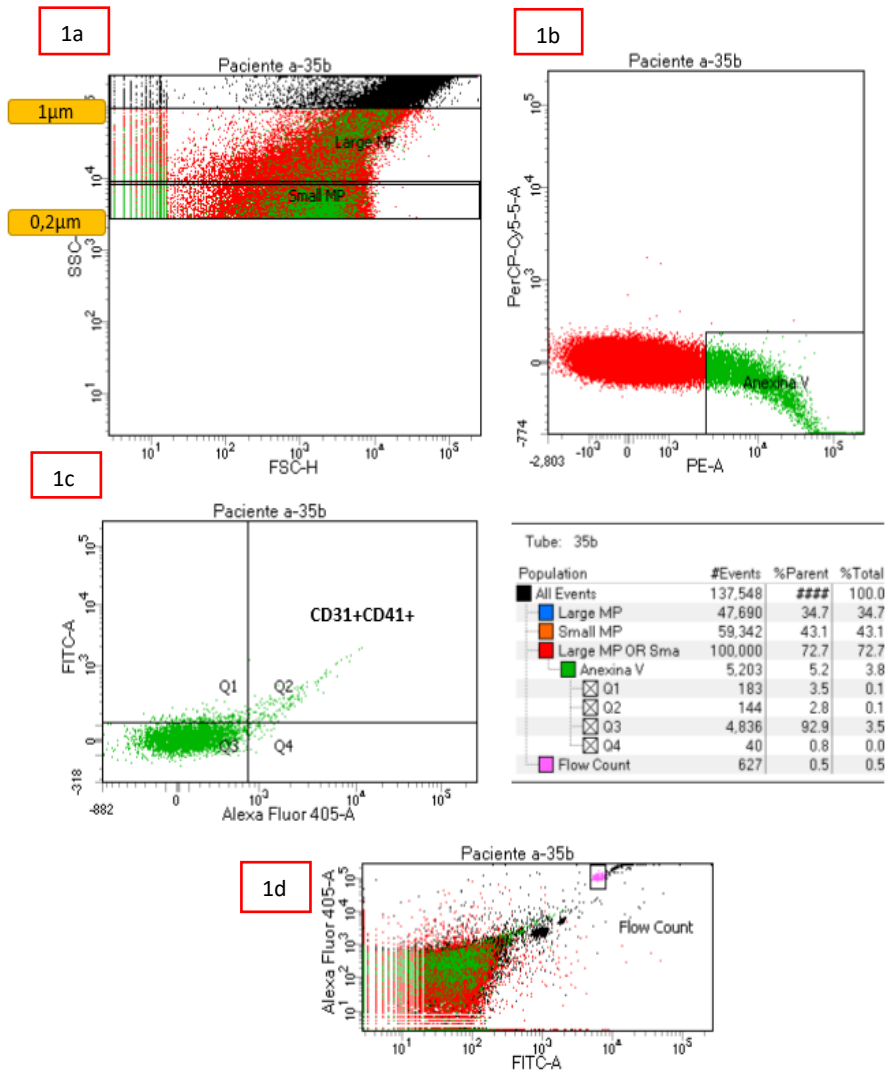
El sistema de la β-globina Taqman PCR* consiste en la amplificación de los cebadores (“primers”) β-globina-354F (5’-GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG A-3’), β-globina-455R (5’-CCT TGA TAC CAA CCT GCC CAG-3’) y una sonda fluorescente de doble marcado beta-globina-402T (5’-(FAM) TCT GGC CAA GTT TCA ACT CTG CTC GCT (TAMRA)-3’); dicha amplificación se llevó a cabo en termociclador con un primer ciclo a 95°C durante 5 seg, seguido de 48 ciclos de 62°C durante 20 segundos. El tamaño final de la amplificación fue de 102 bp.

Se utilizaron controles para comprobar la adecuada realización de las pruebas. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado y la media entre ambas determinaciones fue tomada como resultado final.

- Micropartículas apoptóticas endoteliales (EMPs: CD31+CD41-) y plaquetarias (PMPs:CD31+CD41+)

La determinación de MPs se llevó a cabo mediante técnica de citometría de flujo. Para nuestro estudio usamos el citómetro (BD LSR Fortessa BD Bioscience, CA).

Figura 1. Representación de un plot de citometría de flujo de detección de micropartículas.



En la figura 1a se representan por tamaño (0,2-1 micra). Posteriormente se discriminan por la expresión de Anexina V (fig 1b) y finalmente en la figura 1c se representan las microvesículas plaquetarias que son doble positivas. En la figura 1d se representan las flow count.

En primer lugar, se usaron unas bolitas de tamaño de 0.2 a 1 μ m (Megamix Plus SSC, Biocytex) para, como se representa en la figura 1a, establecer el tamaño donde encontraremos las microvesículas.

La determinación se realizó en una muestra de plasma heparina previamente centrifugada y congelada para la buena conservación de la misma. La muestra fue sometida a una segunda centrifugación a 13000 rpm durante 35 minutos a temperatura ambiente para eliminar los restos plaquetarios. Del sobrenadante de la muestra se tomaron 100 μ l que se pasaron a un tubo de citometría para empezar con la tinción correspondiente, se añadieron 5 μ l de anti-CD31-FITC (BD Biosciences PharmigenTM, CA, USA.), se homogeneizó y se dejó incubar en oscuridad 15 minutos a temperatura ambiente.

Posteriormente se añadieron 5 μ l de anti-CD41 Alexa405 (BD Biosciences PharmigenTM, CA, USA.) y se dejó incubar otros 15 minutos. En un siguiente paso se añadieron 95 μ l de buffer de Anexina (diluido en agua destilada 1:10) y 5 μ l de Anexina V-PE (BD Biosciences PharmigenTM, CA, USA), se homogeneizó y se dejó incubar en oscuridad 15 minutos a temperatura ambiente.

Previo a la lectura se añadieron 100 μ l de solución de fluoroesferas Flow CountTM (suspensión de fluoroesferas de tamaño e intensidad uniformes y de concentración conocida utilizadas como referencia para determinar el contaje absoluto de micropartículas), y se procedió a pasar las muestras por el citómetro. Como control negativo se usaron los isotipos de los anticuerpos y para cada paciente el experimento se llevó a cabo por duplicado y se tomó la media de ambas determinaciones como resultado final.

9. TEST DE HIPEREMIA REACTIVA TRAS ISQUEMIA TRANSITORIA MEDIDA MEDIANTE FLUJIMETRÍA POR LÁSER-DOPPLER

Este estudio se realizó en la consulta de enfermería de la Unidad de Riesgo Vascular durante la segunda de las visitas programadas a cada paciente. Este test permite de manera no invasiva el estudio de la función endotelial mediante la determinación del flujo sanguíneo capilar y la vasodilatación dependiente del endotelio microvascular tras la inducción de una isquemia transitoria. Como se ha mencionado previamente, en situaciones de disfunción endotelial la producción de ON está disminuida lo que provocará una menor relajación endotelial y por tanto una menor respuesta hiperémica a la isquemia.

Para el estudio se utilizó el dispositivo laser-doppler lineal modelo Periflux System 5000 Laser-Doppler Flowmeter® (Perimed, Järfalla, Stockholm, Sweden) y el protocolo que se llevó a cabo para las determinaciones fue el que había sido descrito previamente por nuestro grupo (123).

Las pruebas se llevaron a cabo en una habitación con el paciente en posición de decúbito supino, en un ambiente relajado y tranquilo, con una temperatura estable de 22°C, y la presencia sólo del investigador y enfermera, en horario de mañana y tras al menos 8 horas de ayuno. Antes de realizar la prueba los pacientes recibieron información detallada del protocolo de la prueba así como posibles molestias que pudieran presentarse (sensación de hormigueo distal o de calor, eventualmente algún hematoma local).

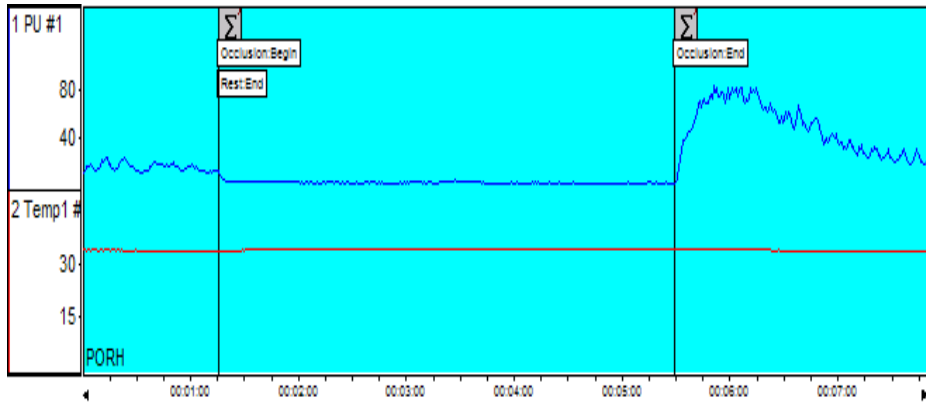
El esfigmomanómetro para la medida de la presión arterial era colocado en el brazo del paciente y la sonda doppler (HG Erkameter 300TM, Alemania) a nivel de la superficie anterior del antebrazo, unos 15 cm por encima de la muñeca. Tras 15-20 minutos de reposo, el manguito de presión

arterial era inflado por encima de la presión arterial sistólica, y esta presión era mantenida durante 4 minutos, provocando un descenso rápido de las unidades de perfusión (UP). Tras este periodo de 4 minutos el manguito era desinflado de forma rápida con el consiguiente aumento de las UP por encima de los valores basales. Este flujo post-isquemia se registró hasta su vuelta a la situación basal. El registro recogido, sobre el que el investigador señalaba el punto de comienzo de la isquemia y el punto de finalización del estudio, fue almacenado por el programa PeriSoft® para Windows, que tras análisis de los resultados facilita los valores de las diferentes variables (figura 2).

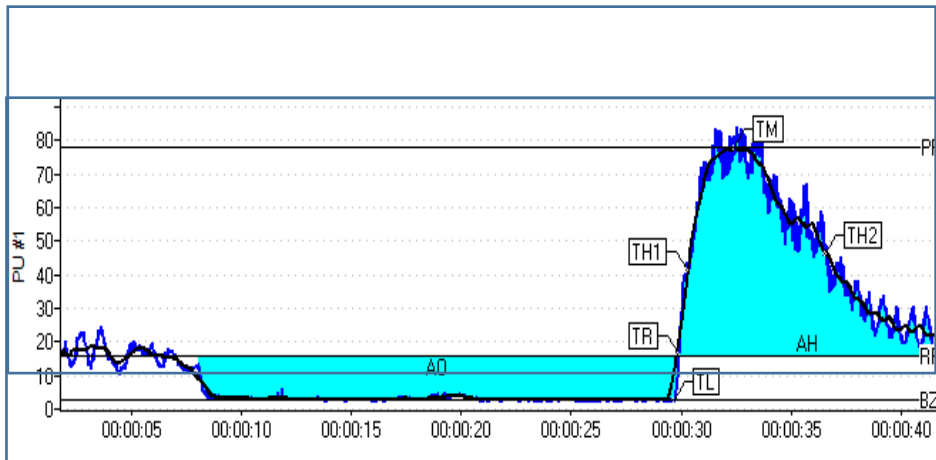
Este análisis de resultados proporciona por un lado un análisis general (figura 2-A), con los valores de Unidades de Perfusión iniciales, valor máximo alcanzado, valor al final del estudio, porcentaje de cambio del primer valor al máximo y al último, pendiente de ascenso de la curva (UP/seg) y área bajo la curva (ABC, UP/seg) y por otro lado un análisis ajustado (“smothering”) del anterior (figura 2-B), donde obtenemos los siguientes parámetros: área de oclusión (UP/seg), tiempo de latencia (seg), pico de flujo y máxima hiperemia (UP), porcentaje de cambio hasta el pico de flujo, tiempo hasta alcanzar la mitad de la máxima hiperemia (seg), tiempo hasta la máxima hiperemia (seg), tiempo hasta la mitad después de la máxima hiperemia (seg), tiempo de recuperación(seg) y área de hiperemia (UP/seg).

De todas estas variables, el área de hiperemia (AH) es considerada la más interesante ya que aporta mayor información, por integrar en sí misma la rapidez, intensidad y duración de la respuesta hiperémica tras la isquemia transitoria (123).

Figura 2. Ejemplo de Registro de Test de Hiperemia Reactiva tras isquemia transitoria mediante Flujiometría láser-doppler.



(A) Análisis general, línea azul (la línea roja señala el registro de la temperatura, que en nuestro caso no se llevó a cabo).



(B) Análisis ajustado o “smothering”. AH: área de hiperemia. AO: área de oclusión. BZ: “cero biológico”. TH1: tiempo hasta la mitad antes de la máxima hiperemia. TH2: tiempo hasta la mitad después de la máxima hiperemia. TL: tiempo de latencia. TM: máxima hiperemia. PF: pico de flujo. PORH: hiperemia reactiva postoclusiva. PU: unidades de perfusión. RF: tiempo de recuperación.

10. CUANTIFICACIÓN DE GRASA HEPÁTICA Y PANCREÁTICA.

La RMN abdominal se realizó en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Virgen del Rocío siguiente el siguiente protocolo de estudio:

- Todos los pacientes fueron informados para estar en ayuno previo de 4 horas y sometidos a un cuestionario para descartar contraindicaciones para realizar el estudio de RMN.
- La metodología empleada para calcular la PDFF (proton density fat fraction) pancreática se basó en la realización de la secuencia mDixonQuant (Philips) utilizando un equipo de RMN de 3T (Philips Ingenia, reléase 5.1.7.2).
- La secuencia mDixon Quant se realiza en apnea de 20 segundos, obteniendo 20 cortes de 7 mm de espesor que incluyen hígado y páncreas. Cada uno de los cortes proporciona cinco imágenes; imagen de agua, de grasa, y mapas paramétricos de cuantificación de grasa, T2* y R2* (Figura 3).
- Sobre el mapa paramétrico de cuantificación grasa se dibujaron 3 regiones de interés (ROIs, “regions of interest”) contorneando cabeza, cuerpo y cola del páncreas. Se llevó a cabo sobre la imagen de agua (figura 3-B) y sobre la imagen de grasa (figura 3-A) y se registraron los valores promedio de IS en cada uno de los ROIs. Finalmente se aplicó la siguiente fórmula:

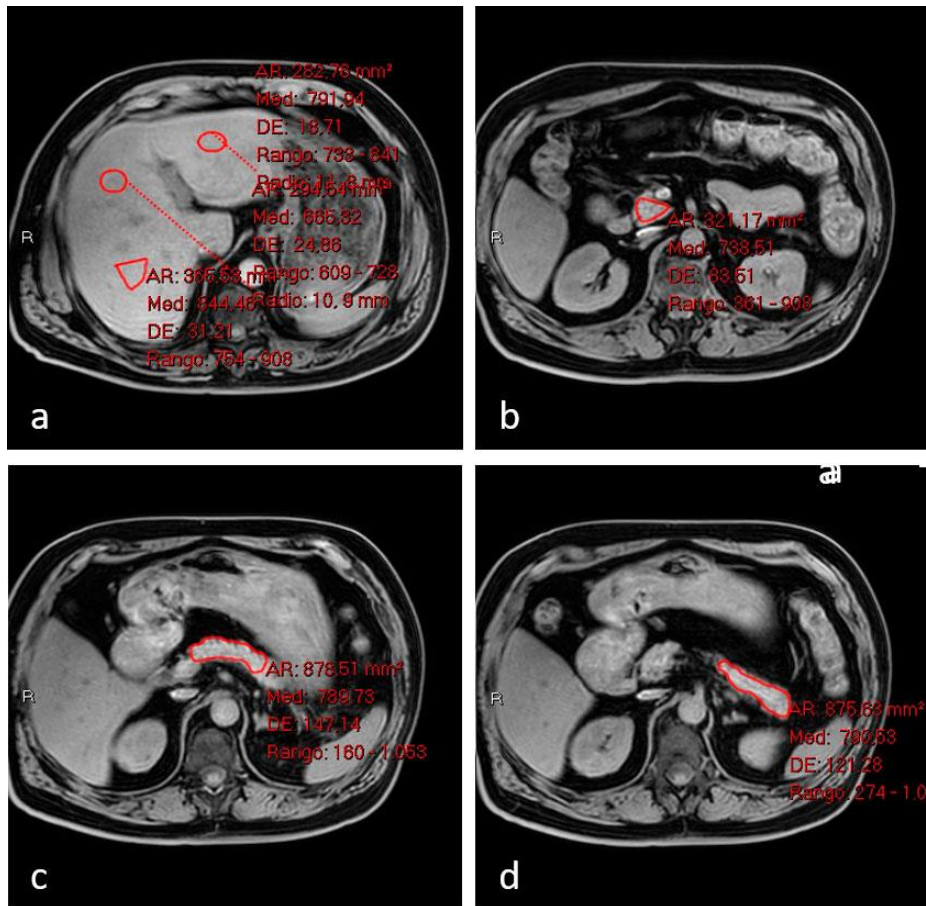
$$\text{IS imagen de grasa} / \text{IS imagen de agua} + \text{IS imagen de grasa}$$

El valor obtenido representó el porcentaje de grasa pancreática en el área seleccionada (PDFF).

- El método no permite corregir T2*, de forma que los valores pueden verse afectados si existe depósito de hierro en el tejido.

Figura 3. Cuantificación en RMN de contenido grasa en hígado y páncreas.

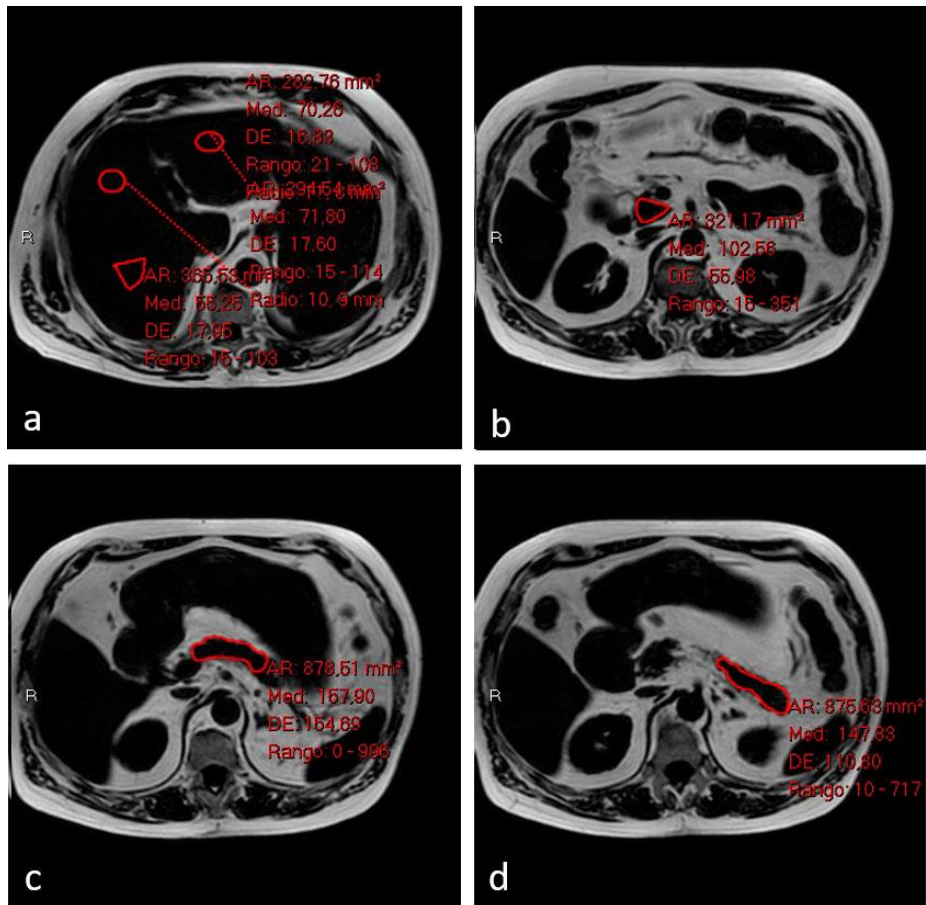
(A)



Secuencia mDixon T1 (imagen de grasa y de agua) para cuantificación de contenido de grasa en hígado y páncreas. 3-A: ROIs (regiones de interés) en imagen de agua sobre a) hígado, b) cabeza, c) cuerpo y d) cola pancreáticas.

Figura 3. Cuantificación en RMN de contenido grasa en hígado y páncreas.

(B)



Secuencia mDixon T1 (imagen de grasa y de agua) para cuantificación de contenido de grasa en hígado y páncreas. 3-B: ROIs (regiones de interés) en imagen de grasa sobre a) hígado, b) cabeza, c) cuerpo y d) cola pancreáticas.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron y codificaron en una base de datos Excel. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el software IBM SPSS Statistics® versión 26.

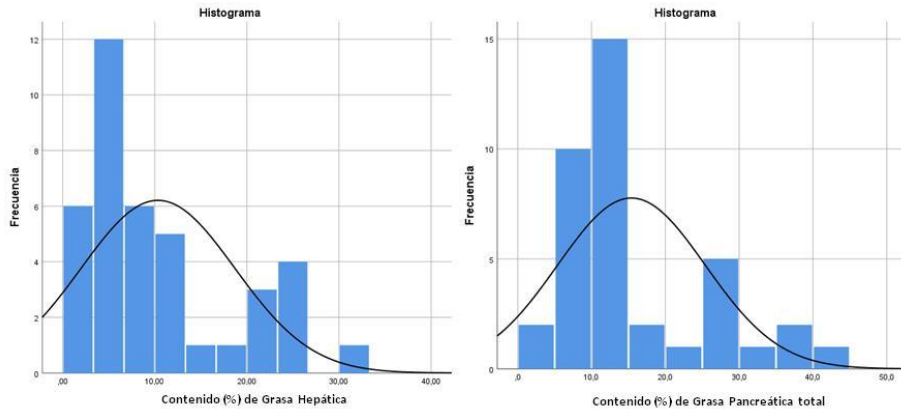
En primer lugar, se llevó a cabo valoración de la distribución de las variables consideradas en el estudio para comprobar si se ajustaban a una distribución normal o no. Ello se llevó a cabo mediante test estadístico de Shapiro-Wilk gráficamente. A modo de ejemplo, se muestra aquí dicha valoración para los parámetros de grasa hepática y de grasa pancreática como dos variables principales del estudio (Tabla 4 y Figura 4). Dado los resultados obtenidos en estas valoraciones, la variabilidad de los valores en numerosas variables y el tamaño muestral, se decidió expresar los datos cuantitativos descriptivos mediante la mediana y rango intercuartílico y utilizar tests no paramétricos en los análisis.

Tabla 4. Pruebas de normalidad para las variables de contenido de grasa hepática y pancreática por RMN.

	Prueba de Shapiro-Wilk	
	Estadístico	Valor p
Contenido (%) de Grasa Hepática	0.843	<0.0001
Contenido (%) de Grasa Pancreática total	0.844	<0.0001

En la prueba de Shapiro-Wilk de normalidad la hipótesis nula (H_0) considera la homogeneidad de la distribución (distribución normal de la variable en la muestra); un valor de p significativo, inferior a 0.05, supone rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa (H_1), en este caso que la distribución no es homogénea para la variable de estudio (distribución no normal).

Figura 4. Estudio gráfico de la distribución de las variables de contenido de grasa hepática y pancreática por RMN.



La curva representa cual sería la distribución normal. Como se puede ver en las figuras, la distribución de ambas variables no se ajusta a una distribución normal.

Los datos descriptivos se muestran como frecuencias absolutas y relativas [n (%)] para las variables cualitativas, y como mediana y rango intercuartílico (percentil 25 – percentil 75) para las variables cuantitativas. Los resultados se obtuvieron para la cohorte total y estratificada según la presencia o ausencia de SM. Las diferencias entre subgrupos para variables cuantitativas se muestran como diferencia media e intervalo de confianza al 95% para la diferencia media (IC95%). La comparación entre subgrupos se llevó a cabo mediante los siguientes tests: en caso de variables categóricas se usó el test de la chi-cuadrado (χ^2), o alternativamente el test exacto de Fisher (en caso de que la frecuencia esperada en alguna de las celdas de la tabla 2x2 fuese menor de 5); para las variables cuantitativas se usaron los test no paramétricos de la U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis para muestras independientes, en función de que el número de grupos a comparar fuese de 2 o superior a 2, respectivamente. En este último caso, se aplicó la corrección de Bonferroni para tener en cuenta las comparaciones múltiples entre los >2

grupos comparados. En todos estos tests, la hipótesis nula (H_0) considera la igualdad de los grupos que se comparan; si el valor de p resulta significativo, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa (H_1), es decir, que los grupos que se comparan son diferentes en relación a la variable estudiada. En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

A continuación, se llevó a cabo estudio de correlaciones bivariadas en la cohorte completa y en los subgrupos con y sin SM, estimándose mediante el test no paramétrico de Spearman (que nos proporciona un coeficiente de correlación [ρ - σ - de Spearman] y el valor de p) y visualmente mediante gráficos de dispersión con interpolación de línea de correlación lineal con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. El coeficiente de correlación nos establece el grado de correlación (con valores próximos a +1 o -1 indicando un mayor grado de correlación, y cuanto más próximos a 0 un menor grado o ausencia de correlación entre las variables) y la dirección de dicha correlación (valores positivos nos indican una correlación directa [el incremento de una variable se correlaciona con un incremento de la otra variable] y valores negativos indican una correlación indirecta [el incremento de una variable se correlaciona con el descenso de la otra variable]). En caso de que el estudio de correlación lineal no fuese significativo, se valoró gráficamente, mediante el diagrama de dispersión, la posibilidad de que existiesen valores atípicos que pudieran influir en gran medida en el resultado del coeficiente de correlación o bien la posibilidad de una relación no lineal evidente.

Finalmente, ciertas variables principales del estudio (por ejemplo, el contenido [%] de grasa hepática y de grasa pancreática mediante RMN) se estratificaron en función de sus terciles para estudiar si los valores más elevados de las mismas (intervalo mayor, T3) se asociaba con las distintas

variables del estudio en comparación con valores inferiores (para lo que los intervalos inferiores, T1 y T2, se consideraron juntos). Las comparaciones entre intervalos (T1-2 vs T3) se realizaron utilizando los mismos tests mencionados anteriormente.

12. ASPECTOS ÉTICOS

Durante el desarrollo de este proyecto de tesis doctoral se han aplicado los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial en la Declaración de Helsinki (Finlandia, 1964), en su actualización más reciente (62ª Asamblea General, Brasil, 2013).

Todos los pacientes candidatos recibieron información verbal y escrita sobre el objetivo del estudio, las pruebas que se llevarían a cabo y los posibles riesgos, así como un teléfono de contacto y dirección de correo electrónico por si precisaran información adicional. En caso de aceptación otorgaron su consentimiento por escrito para las extracciones sanguíneas, así como para la realización de la flujimetría láser-doppler y la resonancia magnética nuclear.

Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (Código CEI: 2014PI/156).

RESULTADOS

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes varones con hipertensión arterial esencial que se encontraban en seguimiento en las Consultas de Riesgo Vascular del Hospital Universitario Virgen del Rocío y en situación de estabilidad, sin necesidad de modificaciones de tratamiento hipotensor en los tres últimos meses. De ellos, 23 pacientes (57.5%) cumplían criterios de síndrome metabólico (SM) según definición ATP-III y 17 pacientes (42.5%) no tenían criterios de dicho síndrome. Todos los pacientes presentaron al menos 1 criterio de SM, con una mediana de 3.00 criterios en la cohorte total (Tabla 3); sólo 3 pacientes cumplían los 5 criterios de SM. Aparte del criterio de hipertensión arterial (presente en todos los casos al ser la hipertensión un criterio de inclusión del estudio), el criterio de SM más prevalente en la cohorte fue el de perímetro abdominal (≥ 102 cm en varones) (64.1%); en el subgrupo con SM, los criterios de perímetro abdominal y de triglicéridos fueron igualmente prevalentes (82.6%), como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Criterios de Síndrome Metabólico, cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte completa	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)			
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Diferencia media subgrupos con SM vs sin SM	Valor p
Síndrome Metabólico	23 (57.5%)	0 (0%)	23 (100%)	-	-
Número de criterios de Síndrome Metabólico	3.00 (2.00 – 4.00)	2.00 (1.00 – 2.00)	4.00 (3.00 – 4.00)	2.18 (IC95% 1.77, 2.59)	<0.001
Criterios:	-	-	-	-	-
▪ Presión arterial	40 (100%)	17 (100%)	23 (100%)	-	-
▪ Perímetro abdominal	25 (64.1%)	6 (37.5%)	19 (82.6%)	-	0.004
▪ Glucosa	13 (32.5%)	0 (0%)	13 (56.5%)	-	<0.001
▪ Colesterol HDL	14 (35.0%)	2 (11.8%)	12 (52.2%)	-	0.008
▪ Triglicéridos	20 (50.0%)	1 (5.9%)	19 (82.6%)	-	<0.001

Datos cuantitativos descriptivos presentados como mediana y rango intercuartílico, y como diferencia media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la comparación entre subgrupos. El valor p corresponde a la comparación entre subgrupos con y sin síndrome metabólico. HDL, lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein); SM, síndrome metabólico.

Las características generales de los pacientes, para la cohorte total y estratificada en subgrupos sin y con SM, están recogidas en detalle en la Tabla 6.

De forma resumida, los pacientes presentaron una mediana de edad de 62 años, similar en los subgrupos con y sin SM ($p=0.914$). Un 20% de los pacientes tenía diagnóstico de diabetes mellitus (todos ellos tipo2) y todos presentaban SM. La mayoría de los pacientes (77.5%) no tenían hábito tabáquico en el momento del estudio. Los pacientes del estudio presentaron una baja prevalencia de enfermedad vascular clínica, ya que sólo 7 pacientes tenían antecedentes de enfermedad coronaria ($n=2$), cerebrovascular ($n=4$) o arterial periférica ($n=1$), distribuidos sin diferencias entre los grupos con y sin SM ($p>0.57$). Los pacientes presentaban un índice de masa corporal (IMC) elevado (mediana 31.0 kg/m^2), estando más de la mitad de ellos (53.8%) en rango de obesidad; sólo 1 paciente presentaba normopeso ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$).

Como era de esperar, los pacientes con SM eran más frecuentemente obesos (69.6%) y presentaba un perímetro abdominal superior (mediana 110 cm) comparado con los pacientes sin SM (obesidad: 31.3%; perímetro abdominal: 100 cm) (valor en ambos casos $p \leq 0.030$). No se observaron diferencias estadística o clínicamente significativas en las cifras de presión arterial medidas en consulta entre los grupos con y sin SM. Finalmente, en relación a la función renal, la creatinina presentaba una mediana de normalidad (0.94 mg/dL), si bien se observó una tendencia estadísticamente no significativa ($p=0.085$) a cifras ligeramente más elevadas en el grupo de pacientes con SM comparados con aquellos sin SM (Tabla 6).

Tabla 6. Características generales de los participantes, cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte completa	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)				
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Diferencia media subgrupos con SM vs sin SM	Valor p	
	n=40	n=17 (42.5%)	n=23 (57.5%)	-	-	
Edad (años)	62.0 (51.0 – 67.0)	62.0 (49.0 – 70.0)	62.0 (54.5 – 64.5)	-0.76 (IC95% -7.08, 5.56)	0.914	
Hombres	40 (100%)	17 (100%)	23 (100%)	-	-	
Hipertensión	40 (100%)	17 (100%)	23 (100%)	-	-	
Diabetes	8 (20.0%)	0 (0%)	8 (34.8%)	-	0.006	
Fumador actual	9 (22.5%)	3 (17.6%)	6 (26.1%)	-	0.406	
	No fumador	25 (62.5%)	13 (76.5%)	12 (52.2%)	-	0.238
	Ex-fumador	6 (15.0%)	1 (5.9%)	5 (21.7%)	-	
	Fumador	9 (22.5%)	3 (17.6%)	6 (26.1%)	-	
Enf. coronaria	2 (5.0%)	1 (5.9%)	1 (4.3%)	-	0.676	
Enf. cerebrovascular	4 (10.0%)	2 (11.8%)	2 (8.7%)	-	0.574	
Enf. arterial periférica	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (4.3%)	-	0.575	
Peso (kg)	91.5 (80.2 – 98.2)	83.0 (78.0 – 95.5)	94.0 (83.4 – 100.1)	7.41 (IC95% -0.26, 15.08)	0.040	
Talla (m)	1.71 (1.68 – 1.75)	1.69 (1.67 – 1.73)	1.72 (1.69 – 1.76)	0.03 (IC95% -0.01, 0.07)	0.135	
IMC (kg/m ²)	31.0 (27.7 – 33.2)	29.7 (27.2 – 33.4)	31.3 (28.1 – 33.3)	1.47 (IC95% -0.89, 3.84)	0.177	
	IMC <30 kg/m ²	18 (46.2%)	11 (68.8%)	7 (30.4%)	-	0.018
	IMC ≥30 kg/m ²	21 (53.8%)	5 (31.3%)	16 (69.6%)	-	
Perímetro Abdominal (PA) (cm)	107.0 (99.5 – 114.5)	100.0 (94.5 – 109.5)	110.0 (104.0 – 115.5)	7.40 (IC95% -1.16, 15.96)	0.030	
	PA ≥102 cm	25 (64.1%)	6 (37.5%)	19 (82.6%)	-	0.004
Presión arterial sistólica(mmHg)	136.5 (127.5 – 144.0)	138.0 (130.0 – 143.0)	135.0 (125.5 – 145.5)	-3.87 (IC95% -13.49, 5.74)	0.645	
Presión arterial diastólica(mmHg)	80.0 (75.5 – 88.5)	83.0 (78.0 – 88.0)	79.0 (75.0 – 89.0)	-1.31 (IC95% -7.76, 5.14)	0.685	
Creatinina (mg/dL)	0.94 (0.80 – 1.07)	0.89 (0.78 – 0.96)	1.01 (0.83 – 1.30)	0.22 (IC95% 0.05, 0.39)	0.085	

Datos cuantitativos descriptivos presentados como mediana y rango intercuartílico, y como diferencia media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la comparación entre subgrupos. El valor p corresponde a la comparación entre subgrupos con y sin síndrome metabólico. IMC, índice de masa corporal; PA, perímetro abdominal; SM, síndrome metabólico.

El tratamiento farmacológico que recibían los pacientes en el momento del estudio se muestra en la Tabla 7. Destaca que el 90% de los pacientes recibía un fármaco del grupo de los IECA/ARA II, con similares proporciones en los casos con y sin SM. Para el control de las dislipemias, las estatinas estaban presentes en el tratamiento de más de la mitad de los pacientes (60.0%) y los fibratos en un 15% de ellos; sólo tomaba ezetimiba un paciente. Como era esperable por las características del SM (resistencia a insulina, diabetes), los pacientes de este grupo tomaban más frecuentemente fármacos hipoglucemiantes como metformina (34.8%) y otros antidiabéticos orales (21.7%), mientras que ningún paciente sin SM estaba en tratamiento con estos fármacos. Sólo un paciente estaba recibiendo tratamiento con insulina.

Tabla 7. Medicación en el momento del estudio, cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte completa	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)		
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Valor p
IECA/ARA-II	36 (90.0%)	15 (88.2%)	21 (91.3%)	0.574
▪ IECA	12 (30.0%)	6 (35.3%)	6 (26.1%)	0.530
▪ ARA-II	24 (60.0%)	9 (52.9%)	15 (65.2%)	0.433
Diuréticos	27 (67.5%)	12 (70.6%)	15 (65.2%)	0.720
Beta-bloqueantes	14 (35.0%)	6 (35.3%)	8 (34.8%)	0.973
Antagonistas del calcio	14 (35.0%)	6 (35.3%)	8 (34.8%)	0.973
Estatinas	24 (60.0%)	9 (52.9%)	15 (65.2%)	0.433
Ezetimiba	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0.575
Fibratos	6 (15.0%)	1 (5.9%)	5 (21.7%)	0.175
Metformina	8 (20.0%)	0 (0%)	8 (34.8%)	0.006
Otros ADOs	5 (12.5%)	0 (0%)	5 (21.7%)	0.051
Insulina	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0.575

La tabla 8 recoge los resultados correspondientes al perfil lipídico para la cohorte total, así como estratificada según presencia de SM. Los pacientes presentaban de promedio un colesterol LDL en torno a 100 mg/dL, similar en ambos subgrupos con y sin SM ($p=0.141$). En el grupo de pacientes con SM se observaron niveles significativamente inferiores de colesterol HDL y superiores de triglicéridos comparados con los pacientes sin SM ($p<0.001$ en ambos casos), sugiriendo una mayor frecuencia de dislipemia aterogénica en los casos con SM, si bien no se observaron diferencias en colesterol no-HDL o apolipoproteína B, Tabla 8.

Tabla 8. Perfil lipídico, cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte total	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)			
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Diferencia media subgrupos con SM vs sin SM	Valor p
Colesterol total (mg/dL)	179.5 (155.5 – 203.0)	179.0 (159.0 – 205.0)	180.0 (155.0 – 200.0)	-2.92 (IC95% -25.53, 19.68)	0.914
Colesterol LDL (mg/dL)	100.3 (78.4 – 124.8)	111.0 (91.0 – 132.4)	96.0 (75.9 – 116.8)	-14.87 (IC95% -34.74, 5.00)	0.141
Colesterol No-HDL (mg/dL)	138.0 (107.0 – 157.5)	135.0 (101.0 – 153.0)	142.0 (116.5 – 165.0)	12.04 (IC95% -12.59, 36.67)	0.329
Colesterol HDL (mg/dL)	44.5 (37.0 – 49.5)	50.0 (45.0 – 58.0)	38.0 (32.5 – 45.0)	-14.96 (IC95% -22.39, -7.54)	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	135.5 (91.0 – 229.0)	92.0 (74.0 – 103.0)	190.0 (158.5 – 275.5)	137.0 (IC95% 82.6, 191.3)	<0.001
Apolipoproteína A (mg/dl)*	140.5 (122.5 – 159.0)	156.0 (140.0 – 172.5)	135.0 (122.0 – 150.0)	-19.6 (IC95% -35.1, -4.10)	0.030
Apolipoproteína B (mg/dl)*	107.5 (88.5 – 123.0)	102.0 (90.0 – 118.0)	116.0 (90.0 – 126.0)	8.25 (IC95% -9.79, 26.29)	0.357
Lipoproteína (a) (mg/dl)**	6.00 (4.00 – 13.00)	5.00 (2.50 – 39.00)	6.00 (4.00 – 12.00)	-4.12 (IC95% -34.61, 26.36)	0.762

Datos cuantitativos descriptivos presentados como mediana y rango intercuartílico, y como diferencia media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la comparación entre subgrupos. El valor p corresponde a la comparación entre subgrupos con y sin síndrome metabólico.

* Pacientes con valores medidos de Apolipoproteínas A y B: n=36 (sin SM: n=15; con SM: n=21). ** Pacientes con valores medidos de Lipoproteína (a): n=33 (sin SM: n=15; con SM: n=18). HDL, lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein); LDL, lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein); SM, síndrome metabólico.

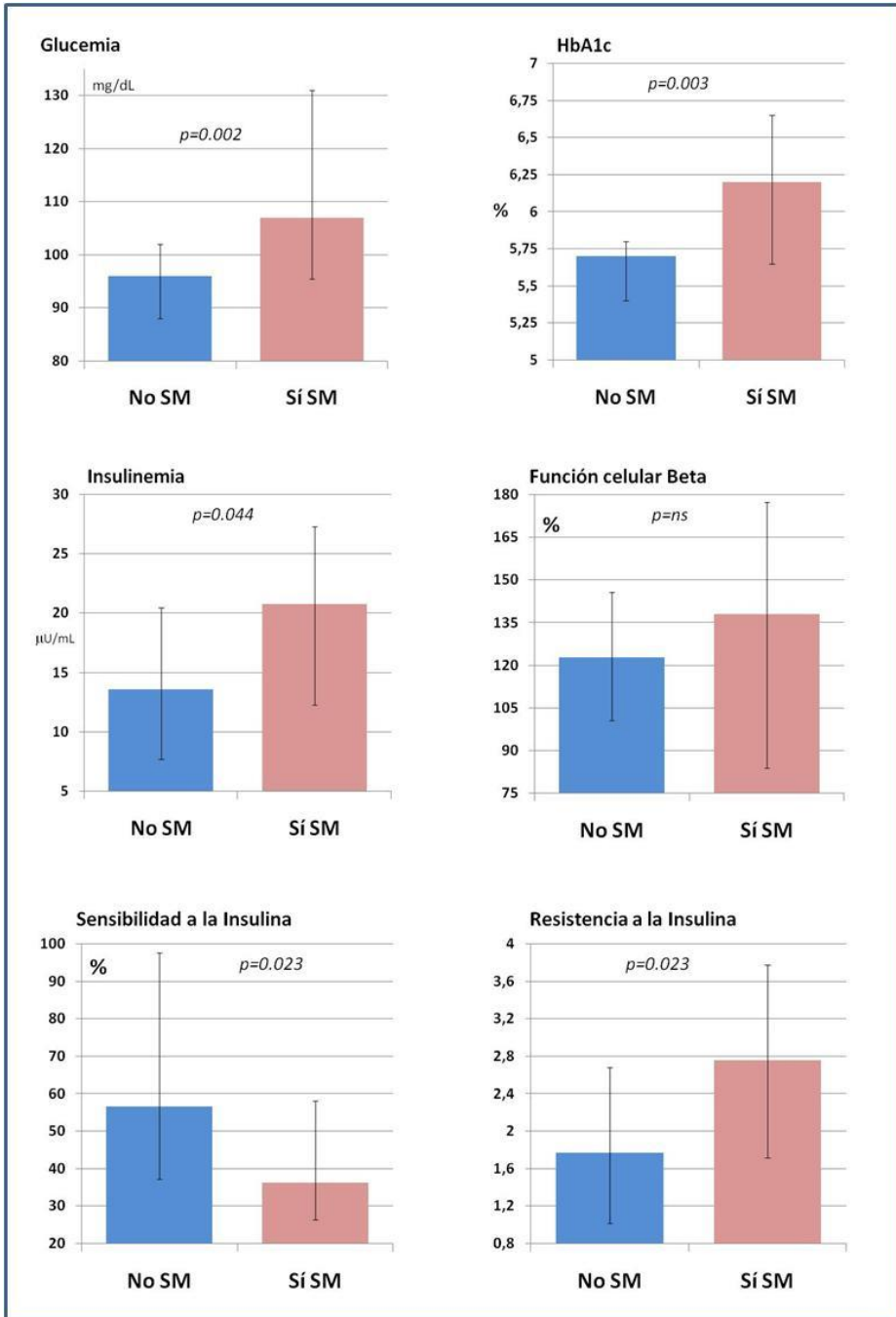
Los parámetros relacionados con el metabolismo glucídico y resistencia a la insulina se muestran en la Tabla 9 y Figura 5. Los niveles de glucemia basal y HbA1c (medianas 107 mg/dL y 6.20%, respectivamente) se encontraron más elevados en los pacientes con SM comparado con los pacientes sin SM (96.0 mg/dL y 5.70%, respectivamente; valor $p \leq 0.003$). Entre los pacientes diabéticos ($n=8$), los niveles de HbA1c fueron 6.80% (rango intercuartílico 6.35–7.05). En relación con los datos de resistencia a la insulina, y como era esperable dada la conocida asociación de la misma con el SM, los participantes con SM presentaron niveles superiores de insulinemia y un perfil de resistencia a la insulina más desfavorable, con un porcentaje menor de sensibilidad a la insulina (mediana 36.3%, vs 56.6% en el grupo sin SM, $p=0.023$) y un mayor índice de resistencia a la insulina (mediana 2.76, vs 1.77 en los casos sin SM, $p=0.023$).

Tabla 9. Metabolismo glucídico y Resistencia la Insulina (modelo HOMA2), cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte completa	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)			
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Diferencia media subgrupos con SM vs sin SM	Valor p
Glucosa (mg/dL)	102.0 (91.0 – 112.5)	96.0 (88.0 – 102.0)	107.0 (95.5 – 131.0)	20.3 (95% CI 8.1, 32.6)	0.002
HbA1c (%)	5.80 (5.50 – 6.20)	5.70 (5.40 – 5.80)	6.20 (5.65 – 6.65)	0.58 (95% CI 0.26, 0.90)	0.003
Insulinemia (μ U/mL)	18.3 (10.1 – 25.1)	13.6 (7.7 – 20.5)	20.8 (12.3 – 27.3)	6.52 (95% CI 0.52, 12.51)	0.044
Función celular β (%)	124.4 (89.0 – 164.4)	122.7 (100.7 – 145.7)	138.0 (83.8 – 177.4)	-12.2 (95% CI -24.2, 48.6)	0.641
Sensibilidad a la Insulina (%)	39.6 (28.2 – 71.9)	56.6 (37.3 – 97.6)	36.3 (26.4 – 58.1)	-24.1 (95% CI -47.5, -0.64)	0.023
Resistencia a la Insulina	2.53 (1.39 – 3.55)	1.77 (1.02 – 2.68)	2.76 (1.72 – 3.78)	0.98 (95% CI 0.21, 1.75)	0.023

Para la valoración de la insulinemia, función celular beta y sensibilidad y resistencia a la insulina se ha excluido el caso en tratamiento con insulina. Datos cuantitativos descriptivos presentados como mediana y rango intercuartílico, y como diferencia media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la comparación entre subgrupos. El valor p corresponde a la comparación entre subgrupos con y sin síndrome metabólico. HbA1c, hemoglobina glicada; SM, síndrome metabólico.

Figura 5. Metabolismo glucídico y parámetros de resistencia a la insulina en pacientes con y sin síndrome metabólico.



Los valores corresponden a mediana y rango intercuartílico.

En el estudio de biomarcadores plasmáticos (Tabla 10) incluyendo PCR ultrasensible, marcadores de daño endotelial (VCAM, micropartículas totales, endoteliales y plaquetarias) y daño celular (ADN libre circulante), no encontramos diferencias significativas en función de la presencia o no de SM, salvo en los niveles de micropartículas plaquetarias que fue superior en el grupo de pacientes sin SM, Tabla 10. No obstante, es de destacar la gran variabilidad interindividual en los niveles de micropartículas, tanto global como según el tipo de micropartículas y en ambos grupos con y sin SM; por ejemplo, los niveles de micropartículas plaquetarias presentaron unos niveles en rango variable entre 26.3 y 18078.8 MP/ μ L, más acentuado en el grupo sin SM que en el grupo con SM, lo que puede afectar a los resultados y a la interpretación de los resultados de estos análisis, Tabla 10.

Tabla 10. Biomarcadores plasmáticos, cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte completa	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)			
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Diferencia media subgrupos con SM vs sin SM	Valor P
PCR ultrasensible (mg/l)	1.70 (1.00 – 3.20)	1.65 (0.80 – 3.30)	1.70 (1.10 – 3.10)	-2.46 (IC95% -7.85, 2.93)	0.965
VCAM (ng/ml)	439.1 (257.0 – 597.9)	388.6 (253.5 – 498.0)	563.3 (310.9 – 747.7)	192.7 (IC95% -40.4, 425.8)	0.106
Micropartículas, Total (MP/ μ L)	2736.2 (1320.9 – 5471.1)	4989.8 (2242.3 – 7506.4)	2277.9 (1261.9 – 3275.0)	-4411.9 (IC95% -10270.7, 1446.8)	0.060
Micropartículas Endoteliales	64.9 (46.7 – 97.9)	56.6 (33.3 – 87.6)	72.5 (52.3 – 100.7)	4.76 (IC95% -63.3, 72.8)	0.356
Micropartículas Plaquetarias	632.0 (172.9 – 2733.3)	2966.2 (711.3 – 5521.2)	514.2 (116.5 – 1401.1)	-3732.6 (IC95% -6754.3, -710.9)	0.003
ADN libre circulante (ng/ml)	505.5 (202.0 – 912.0)	607.0 (344.5 – 1396.0)	392.5 (187.0 – 818.0)	-398.2 (IC95% -973.5, 177.0)	0.181

Datos cuantitativos descriptivos presentados como mediana y rango intercuartílico, y como diferencia media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la comparación entre subgrupos. El valor p corresponde a la comparación entre subgrupos con y sin síndrome metabólico. PCR, proteína C reactiva; SM, síndrome metabólico; VCAM, molécula de adhesión vascular-celular.

De los parámetros analizados en el test de hiperemia por flujimetría láser-doppler, como recoge la Tabla 11, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, destacando de nuevo una alta variabilidad interindividual, particularmente en el área de hiperemia (área de hiperemia total: mínimo 2.01, máximo 4170.1 PU/seg), particularmente en el grupo con SM.

Tabla 11. Estudio de la función endotelial mediante test de hiperemia post-oclusiva por flujimetría láser-doppler, cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte completa	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)			
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Diferencia media subgrupos con SM vs sin SM	Valor p
Área de hiperemia, total (PU/seg)	406.5 (78.7 – 1083.2)	143.9 (26.1 – 703.8)	727.7 (152.5 – 1180.3)	523.6 (95% CI -126.3, 1173.6)	0.109
Área de hiperemia, a los 45 seg (PU/seg)	316.9 (78.7 – 746.5)	124.7 (26.1 – 381.7)	473.9 (152.5 – 795.6)	316.7 (95% CI -71.8, 705.2)	0.086
Pico de flujo (PU)	27.0 (20.1 – 50.7)	23.4 (16.9 – 47.8)	36.3 (23.9 – 51.7)	11.8 (95% CI -3.89, 27.5)	0.158

Datos cuantitativos descriptivos presentados como mediana y rango intercuartílico, y como diferencia media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la comparación entre subgrupos. El valor p corresponde a la comparación entre subgrupos con y sin síndrome metabólico. PU, perfusión units; SM, síndrome metabólico.

La cuantificación del contenido de grasa hepática y de grasa pancreática mediante RMN abdominal se muestra en la Tabla 12. El estudio resultó en un porcentaje del 7% (rango intercuartílico [RIC]: 3.90 – 14.10) de para grasa hepática en la cohorte total, siendo dicho porcentaje aproximadamente el doble en los pacientes con SM (8.40%, RIC: 4.90 – 21.76) comparado con los pacientes que no presentaban SM (4.20%, RIC: 3.35 – 9.00;

p=0.022). El contenido de grasa en el páncreas fue porcentualmente superior al del hígado, con un 11.90% (RIC: 9.30 – 21.35) de forma global y porcentajes similares si consideramos selectivamente las distintas partes del páncreas: cabeza, cuerpo y cola. A diferencia de lo observado con la grasa hepática, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con y sin SM en contenido de grasa pancreática (Tabla 12).

Tabla 12. Contenido de grasa hepática y pancreática cuantificados mediante RMN, en la cohorte total y estratificada según presencia de síndrome metabólico.

	Cohorte total	Cohorte estratificada según presencia de Síndrome Metabólico (SM)			
		Subgrupo SIN Síndrome Metabólico	Subgrupo CON Síndrome Metabólico	Diferencia media subgrupos con SM vs sin SM	Valor p
Grasa hepática (%)	7.00 (3.90 – 14.10)	4.20 (3.35 – 9.00)	8.40 (4.90 – 21.75)	6.42 (95% CI -1.82, 11.03)	0.022
Grasa pancreática total (%)	11.90 (9.30 – 21.35)	11.55 (8.30 – 20.80)	12.00 (9.80 – 21.35)	-0.72 (95% CI -7.41, 5.97)	0.855
Cabeza (%)	12.30 (9.00 – 21.50)	12.15 (9.00 – 23.45)	13.00 (9.00 – 18.50)	-0.16 (95% CI -7.14, 7.45)	0.855
Cuerpo (%)	10.80 (8.95 – 14.80)	11.05 (8.95 – 21.50)	10.00 (8.75 – 14.30)	-2.60 (95% CI -9.07, 3.87)	0.582
Cola (%)	11.10 (8.00 – 19.35)	11.55 (8.00 – 20.40)	11.00 (8.50 – 19.35)	-1.63 (95% CI -9.28, 6.03)	0.944

Datos cuantitativos descriptivos presentados como mediana y rango intercuartílico, y como diferencia media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la comparación entre subgrupos. El valor p corresponde a la comparación entre subgrupos con y sin síndrome metabólico. SM, síndrome metabólico.

A continuación, estudiamos si existía alguna correlación entre el contenido de grasa hepática y el de grasa pancreática entre ellos y con las distintas variables cuantitativas de interés incluidas en el estudio, tanto en la cohorte completa (Tabla 13) como estratificada según ausencia (Tabla 14) o presencia (Tabla 15) de SM. E igualmente la posible asociación de diferentes variables categóricas con el contenido de grasa hepática y de grasa pancreática (Tabla 16).

El contenido de grasa hepática se correlacionó positivamente y de manera significativa con el contenido de grasa pancreática en los pacientes sin SM ($\sigma=0.683$, $p=0.004$), particularmente a nivel de la cabeza y el cuerpo pancreáticos ($\sigma=0.840$, $p<0.001$, y $\sigma=0.721$, $p=0.002$, respectivamente), pero no de la cola pancreática (Figura 5, Tabla 14). A diferencia de lo observado en los pacientes sin SM, en los pacientes con SM no se observó una correlación significativa entre el contenido de grasa hepática y el de grasa pancreática (todas $p>0.21$) (Tabla 15, Figura 6).

Respecto al número de criterios presentes de SM, la presencia de un mayor número de criterios se correlacionó de forma moderada con un mayor contenido de grasa hepática ($\sigma=0.466$, $p=0.003$). En relación al contenido de grasa pancreática, si bien el estudio de correlaciones no mostró una correlación significativa de ésta con el número de criterios de SM ($p=0.849$) (Figura 7, Tabla 16), un análisis estratificado por el número de criterios de SM (Figura 8, Tabla 16) mostró un comportamiento diferencial en función del número de criterios presentes: se observa un aumento del contenido de grasa pancreática con el aumento de criterios de SM en aquellos pacientes que cumplen de 1 a 3 criterios, pero dicha tendencia no se observa en aquellos pacientes con 4 o 5 criterios de SM, como se muestra en la Figura 8 y Tabla 16.

Figura 6. Estudio de correlaciones entre el contenido de grasa hepática y de grasa pancreática en función de la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

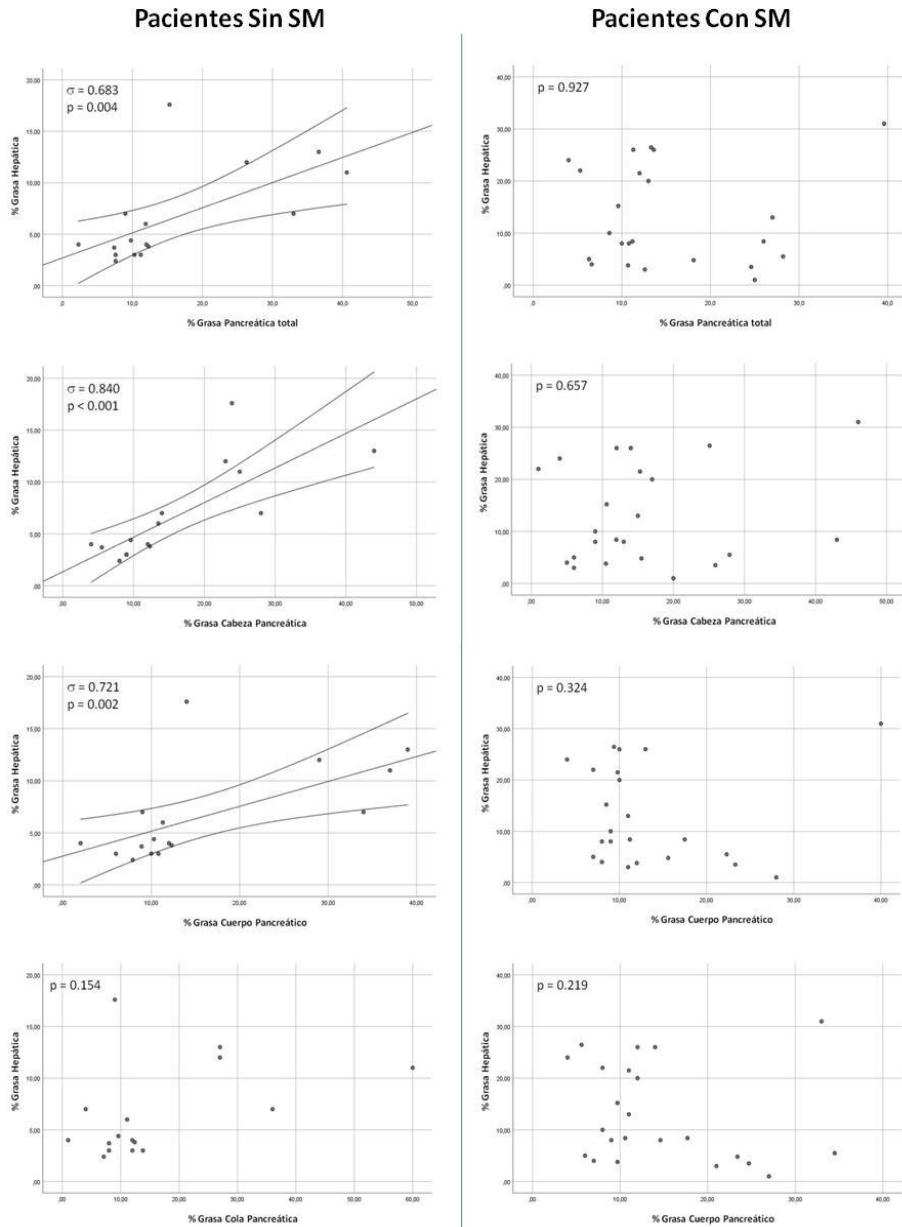


Figura 7. Correlación entre el contenido de grasa hepática y pancreática con el número de criterios de síndrome metabólico.

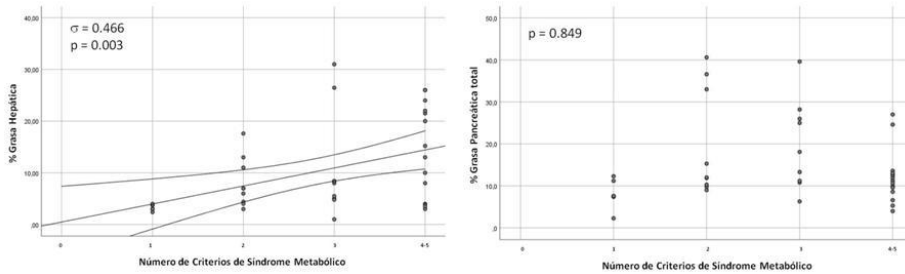
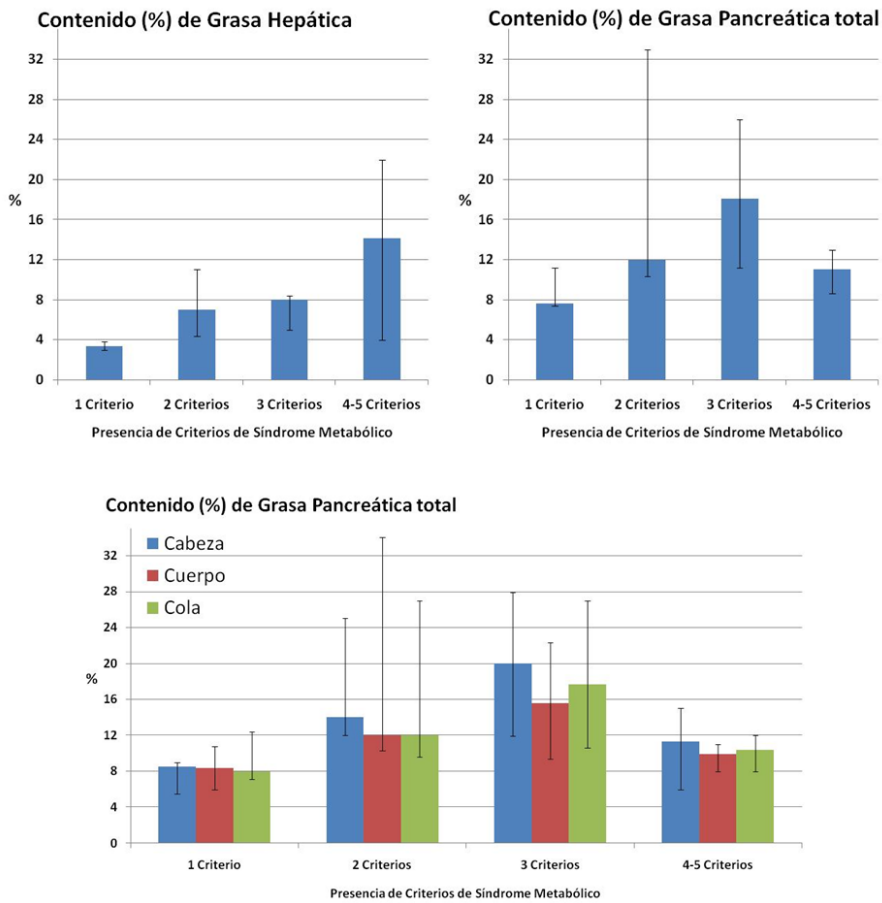
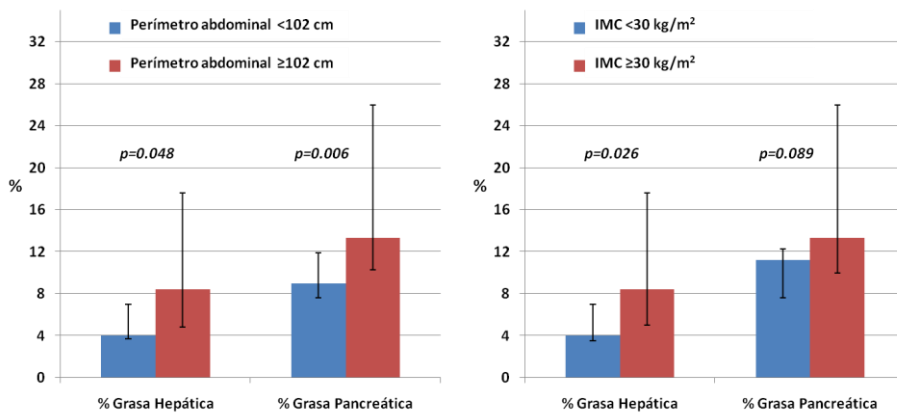


Figura 8. Contenido de grasa hepática y pancreática estratificado en función del número de criterios de síndrome metabólico.



En la cohorte completa, tanto la cantidad de grasa hepática como en el páncreas se correlacionaron de forma directa y significativa con el IMC y con el perímetro abdominal de los pacientes (Figura 9, Tablas 13 y 16); sin embargo, en el estudio estratificado según presencia o ausencia de SM, se observó que dicha correlación fue a expensas de los pacientes sin SM, no encontrándose una correlación significativa en los pacientes con SM (Figura 10, Tablas 13-15).

Figura 9. Contenido de grasa hepática y pancreática estratificado en función del perímetro abdominal y del índice de masa corporal (IMC).



En ausencia de SM, una mayor cantidad de grasa hepática y pancreática se correlacionaron con un perfil glucídico más desfavorable, en concreto con cifras más elevada de HbA1c ($\sigma=0.514$, $p=0.042$, para grasa en hígado; $\sigma=0.580$, $p=0.018$, para grasa en páncreas) (Figura 11, Tabla 14); y en el caso de la grasa localizada en cabeza pancreática además encontramos que se correlacionaba de forma significativa con un perfil de resistencia a la insulina también más desfavorable, con una insulinemia más elevada ($\sigma=0.591$, $p=0.033$), una menor sensibilidad a la insulina ($\sigma=-0.586$, $p=0.035$) y un índice de resistencia a la insulina más elevado ($\sigma=0.586$, $p=0.035$) (Figura

12, Tabla 14). En el grupo de pacientes con SM, por el contrario, no se observaron correlaciones significativas en relación con el perfil glucídico o de resistencia a la insulina (Tabla 15). No se observó asociación entre el contenido de grasa hepática o pancreática con la presencia de diabetes (Tabla 16).

En la cohorte completa, los niveles de triglicéridos se correlacionaron directamente con un mayor porcentaje de grasa hepática ($r=0.459$, $p=0.003$), sin observarse una relación significativa con el contenido de grasa pancreática (Tablas 13 y 16). No se observaron otras correlaciones significativas del contenido de grasa hepática o pancreática en relación a otros criterios individuales de SM (aparte del perímetro abdominal ya comentado previamente), Tablas 13 y 16.

Figura 10. Estudio de correlaciones entre el contenido de grasa hepática y pancreática con el índice de masa corporal y con el perímetro abdominal, en función de la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

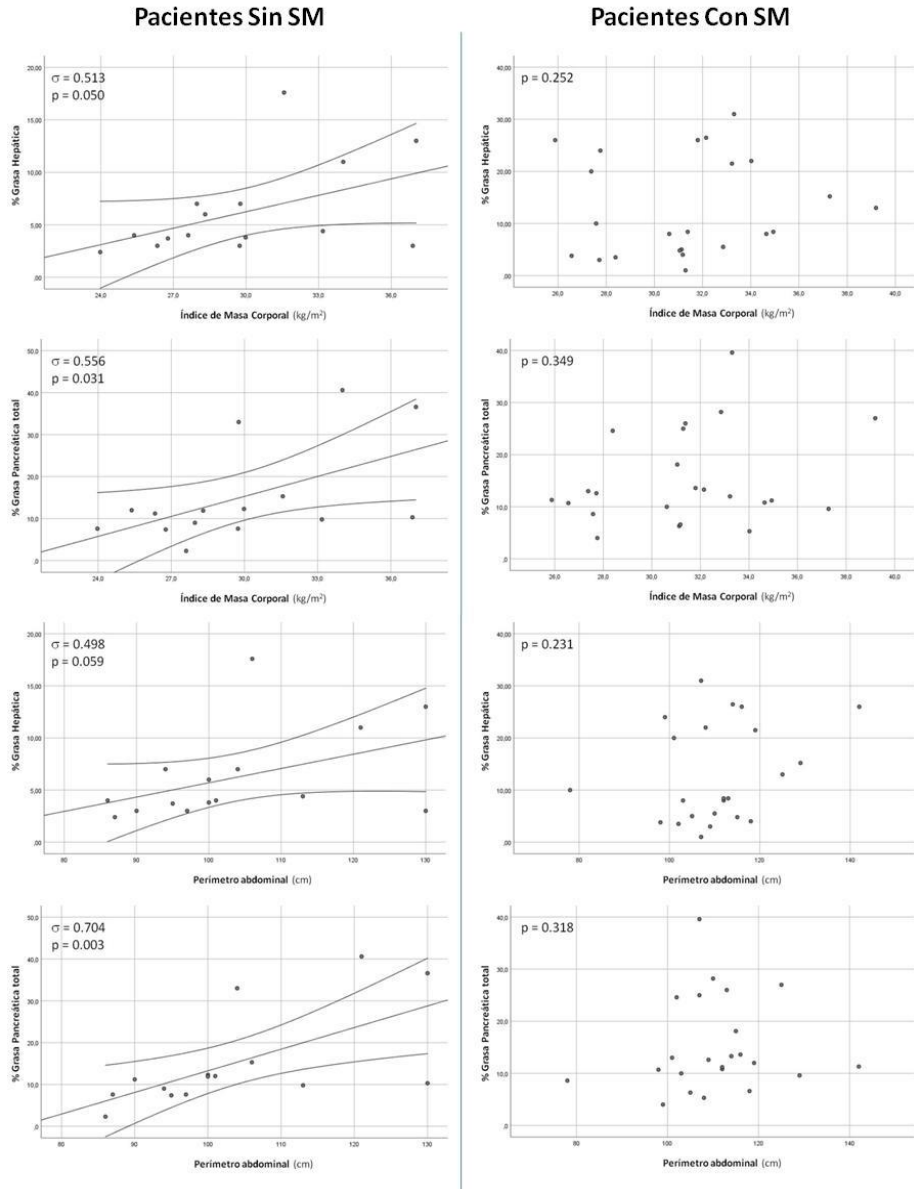


Figura 11. Estudio de correlaciones entre el contenido de grasa hepática y pancreática con la hemoglobina glicada, en función de la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

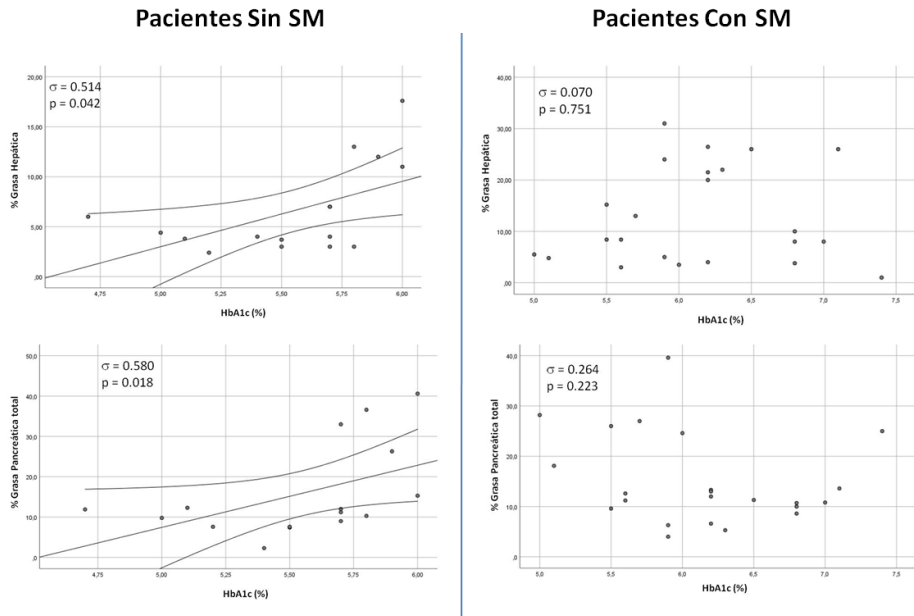
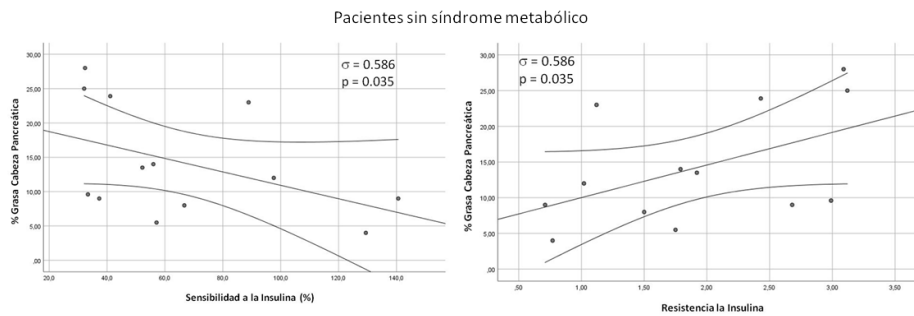


Figura 12. Correlaciones entre el contenido de grasa de la cabeza pancreática y los parámetros de sensibilidad y resistencia a la insulina en pacientes sin síndrome metabólico.



Respecto a los marcadores de función endotelial y daño celular, no se observaron correlaciones significativas entre el contenido de grasa hepática o pancreática con los parámetros del test de hiperemia reactiva por flujimetría láser-doppler (Tablas 13-15) ni con los biomarcadores plasmáticos, con la excepción de la VCAM (que se correlacionó de forma moderada, positiva y significativa con el contenido de grasa pancreática en los pacientes con SM) y el ADN libre circulante (correlación indirecta con el contenido de grasa hepática en los pacientes con SM).

Tabla 13. Correlaciones entre el contenido de grasa hepática y de grasa pancreática con diferentes variables de interés, cohorte completa.

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
Grasa pancreática total	$\sigma = 0.236$ $p = 0.147$	--	--	--	--
Grasa cabeza pancreática	$\sigma = 0.342$ $p = 0.033$	$\sigma = 0.899$ $p < 0.001$	--	--	--
Grasa cuerpo pancreático	$\sigma = 0.073$ $p = 0.661$	$\sigma = 0.917$ $p < 0.001$	$\sigma = 0.810$ $p < 0.001$	--	--
Grasa cola pancreática	$\sigma = -0.005$ $p = 0.977$	$\sigma = 0.847$ $p < 0.001$	$\sigma = 0.654$ $p < 0.001$	$\sigma = 0.864$ $p < 0.001$	--
Edad	$\sigma = 0.070$ $p = 0.670$	$\sigma = 0.140$ $p = 0.395$	--	--	--
Índice de masa corporal	$\sigma = 0.390$ $p = 0.016$	$\sigma = 0.320$ $p = 0.0499$	$\sigma = 0.307$ $p = 0.061$	$\sigma = 0.225$ $p = 0.174$	$\sigma = 0.242$ $p = 0.144$
Perímetro abdominal	$\sigma = 0.405$ $p = 0.012$	$\sigma = 0.422$ $p = 0.008$	$\sigma = 0.329$ $p = 0.043$	$\sigma = 0.302$ $p = 0.065$	$\sigma = 0.379$ $p = 0.019$
Nº de criterios de SM	$\sigma = 0.466$ $p = 0.003$	$\sigma = 0.032$ $p = 0.849$	--	--	--
Presión arterial sistólica	$\sigma = -0.240$ $p = 0.141$	$\sigma = -0.024$ $p = 0.885$	--	--	--
Presión arterial diastólica	$\sigma = 0.030$ $p = 0.856$	$\sigma = 0.202$ $p = 0.219$	--	--	--
Colesterol total	$\sigma = 0.034$ $p = 0.839$	$\sigma = 0.000$ $p = 0.998$	--	--	--
Colesterol HDL	$\sigma = -0.198$ $p = 0.227$	$\sigma = 0.084$ $p = 0.610$	--	--	--
Colesterol LDL	$\sigma = -0.162$ $p = 0.326$	$\sigma = -0.023$ $p = 0.887$	--	--	--
Colesterol No-HDL	$\sigma = 0.072$ $p = 0.664$	$\sigma = -0.078$ $p = 0.637$	--	--	--

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
Triglicéridos	$\sigma = 0.459$ $\rho = 0.003$	$\sigma = -0.036$ $\rho = 0.830$	--	--	--
Apolipoproteína A	$\sigma = 0.008$ $\rho = 0.963$	$\sigma = 0.076$ $\rho = 0.666$	--	--	--
Apolipoproteína B	$\sigma = 0.170$ $\rho = 0.328$	$\sigma = -0.029$ $\rho = 0.868$	--	--	--
Lipoproteína (a)	$\sigma = -0.138$ $\rho = 0.451$	$\sigma = 0.195$ $\rho = 0.286$	--	--	--
Creatinina	$\sigma = 0.151$ $\rho = 0.357$	$\sigma = -0.058$ $\rho = 0.725$	--	--	--
Glucosa	$\sigma = 0.264$ $\rho = 0.105$	$\sigma = 0.003$ $\rho = 0.984$	--	--	--
HbA1c	$\sigma = 0.372$ $\rho = 0.020$	$\sigma = 0.033$ $\rho = 0.841$	--	--	--
Insulina plasmática	$\sigma = 0.306$ $\rho = 0.078$	$\sigma = 0.043$ $\rho = 0.809$	--	--	--
Función celular β	$\sigma = 0.099$ $\rho = 0.584$	$\sigma = 0.239$ $\rho = 0.180$	--	--	--
Sensibilidad a la insulina	$\sigma = -0.234$ $\rho = 0.189$	$\sigma = -0.074$ $\rho = 0.684$	--	--	--
Resistencia a la insulina	$\sigma = 0.234$ $\rho = 0.189$	$\sigma = 0.074$ $\rho = 0.684$	--	--	--
Área de hiperemia, total	$\sigma = 0.267$ $\rho = 0.121$	$\sigma = -0.062$ $\rho = 0.721$	--	--	--
Área de hiperemia, a 45 seg.	$\sigma = 0.252$ $\rho = 0.150$	$\sigma = -0.107$ $\rho = 0.548$	--	--	--
Pico de flujo	$\sigma = 0.197$ $\rho = 0.256$	$\sigma = 0.011$ $\rho = 0.948$	--	--	--
PCR-us	$\sigma = -0.032$ $\rho = 0.852$	$\sigma = -0.176$ $\rho = 0.298$	--	--	--
VCAM	$\sigma = 0.194$ $\rho = 0.312$	$\sigma = 0.125$ $\rho = 0.519$	--	--	--
Micropartículas, total	$\sigma = 0.034$ $\rho = 0.841$	$\sigma = 0.052$ $\rho = 0.760$	--	--	--
Micropartículas endoteliales	$\sigma = 0.166$ $\rho = 0.326$	$\sigma = 0.136$ $\rho = 0.421$	--	--	--
Micropartículas plaquetarias	$\sigma = -0.059$ $\rho = 0.727$	$\sigma = -0.060$ $\rho = 0.724$	--	--	--
ADN libre circulante	$\sigma = -0.226$ $\rho = 0.178$	$\sigma = 0.197$ $\rho = 0.242$	--	--	--

Tabla 14. Correlaciones entre el contenido de grasa hepática y de grasa pancreática con diferentes variables de interés, en pacientes SIN síndrome metabólico.

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
Grasa pancreática total	$\sigma = 0.683$ $p = 0.004$	--	--	--	--
Grasa cabeza pancreática	$\sigma = 0.840$ $p < 0.001$	$\sigma = 0.897$ $p < 0.001$	--	--	--
Grasa cuerpo pancreático	$\sigma = 0.721$ $p = 0.002$	$\sigma = 0.985$ $p < 0.001$	$\sigma = 0.894$ $p < 0.001$	--	--
Grasa cola pancreática	$\sigma = 0.374$ $p = 0.154$	$\sigma = 0.881$ $p < 0.001$	$\sigma = 0.662$ $p = 0.005$	$\sigma = 0.868$ $p < 0.001$	--
Edad	$\sigma = 0.454$ $p = 0.077$	$\sigma = 0.586$ $p = 0.017$	$\sigma = 0.590$ $p = 0.016$	$\sigma = 0.587$ $p = 0.017$	$\sigma = 0.566$ $p = 0.022$
Índice de masa corporal	$\sigma = 0.513$ $p = 0.050$	$\sigma = 0.556$ $p = 0.031$	$\sigma = 0.570$ $p = 0.027$	$\sigma = 0.539$ $p = 0.038$	$\sigma = 0.479$ $p = 0.071$
Perímetro abdominal	$\sigma = 0.498$ $p = 0.059$	$\sigma = 0.704$ $p = 0.003$	$\sigma = 0.630$ $p = 0.012$	$\sigma = 0.699$ $p = 0.004$	$\sigma = 0.644$ $p = 0.010$
Presión arterial sistólica	$\sigma = 0.076$ $p = 0.779$	$\sigma = 0.062$ $p = 0.820$	--	--	--
Presión arterial diastólica	$\sigma = 0.210$ $p = 0.434$	$\sigma = 0.403$ $p = 0.122$	--	--	--
Colesterol total	$\sigma = 0.026$ $p = 0.924$	$\sigma = 0.097$ $p = 0.720$	--	--	--
Colesterol HDL	$\sigma = -0.074$ $p = 0.785$	$\sigma = -0.053$ $p = 0.845$	--	--	--
Colesterol LDL	$\sigma = -0.055$ $p = 0.841$	$\sigma = -0.022$ $p = 0.935$	--	--	--
Colesterol No-HDL	$\sigma = -0.009$ $p = 0.974$	$\sigma = -0.003$ $p = 0.991$	--	--	--
Triglicéridos	$\sigma = 0.306$ $p = 0.249$	$\sigma = 0.157$ $p = 0.560$	--	--	--
Apolipoproteína A	$\sigma = 0.111$ $p = 0.704$	$\sigma = 0.075$ $p = 0.799$	--	--	--
Apolipoproteína B	$\sigma = 0.354$ $p = 0.214$	$\sigma = 0.395$ $p = 0.163$	--	--	--
Lipoproteína (a)	$\sigma = -0.185$ $p = 0.526$	$\sigma = 0.365$ $p = 0.200$	--	--	--
Creatinina	$\sigma = 0.195$ $p = 0.469$	$\sigma = -0.143$ $p = 0.598$	--	--	--
Glucosa	$\sigma = 0.467$ $p = 0.068$	$\sigma = 0.471$ $p = 0.066$	$\sigma = 0.476$ $p = 0.062$	$\sigma = 0.503$ $p = 0.047$	$\sigma = 0.291$ $p = 0.274$
HbA1c	$\sigma = 0.514$ $p = 0.042$	$\sigma = 0.580$ $p = 0.018$	$\sigma = 0.527$ $p = 0.036$	$\sigma = 0.543$ $p = 0.030$	$\sigma = 0.470$ $p = 0.067$
Insulina plasmática	$\sigma = 0.414$ $p = 0.160$	$\sigma = 0.434$ $p = 0.138$	$\sigma = 0.591$ $p = 0.033$	$\sigma = 0.445$ $p = 0.128$	$\sigma = 0.338$ $p = 0.258$
Función celular β	$\sigma = 0.287$ $p = 0.342$	$\sigma = 0.225$ $p = 0.459$	$\sigma = 0.451$ $p = 0.122$	$\sigma = 0.231$ $p = 0.448$	$\sigma = 0.179$ $p = 0.559$
Sensibilidad a la insulina	$\sigma = -0.422$ $p = 0.151$	$\sigma = -0.440$ $p = 0.133$	$\sigma = -0.586$ $p = 0.035$	$\sigma = -0.451$ $p = 0.122$	$\sigma = -0.344$ $p = 0.250$
Resistencia a la insulina	$\sigma = 0.422$ $p = 0.121$	$\sigma = 0.440$ $p = 0.133$	$\sigma = 0.586$ $p = 0.035$	$\sigma = 0.451$ $p = 0.122$	$\sigma = 0.344$ $p = 0.250$

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
Área de hiperemia, total	$\sigma = 0.289$ $\rho = 0.297$	$\sigma = -0.013$ $\rho = 0.965$	--	--	--
Área de hiperemia, a 45 seg.	$\sigma = 0.276$ $\rho = 0.340$	$\sigma = -0.110$ $\rho = 0.708$	--	--	--
Pico de flujo	$\sigma = 0.081$ $\rho = 0.775$	$\sigma = 0.064$ $\rho = 0.820$	--	--	--
PCR-us	$\sigma = -0.223$ $\rho = 0.425$	$\sigma = -0.163$ $\rho = 0.562$	--	--	--
VCAM	$\sigma = -0.135$ $\rho = 0.647$	$\sigma = -0.095$ $\rho = 0.748$	--	--	--
Micropartículas, total	$\sigma = -0.213$ $\rho = 0.446$	$\sigma = -0.054$ $\rho = 0.849$	--	--	--
Micropartículas endoteliales	$\sigma = 0.122$ $\rho = 0.666$	$\sigma = 0.265$ $\rho = 0.341$	--	--	--
Micropartículas plaquetarias	$\sigma = -0.093$ $\rho = 0.741$	$\sigma = -0.120$ $\rho = 0.671$	--	--	--
ADN libre circulante	$\sigma = 0.466$ $\rho = 0.080$	$\sigma = 0.259$ $\rho = 0.351$	--	--	--

Tabla 15. Correlaciones entre el contenido de grasa hepática y de grasa pancreática con diferentes variables de interés, en pacientes CON síndrome metabólico.

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
Grasa pancreática total	$\sigma = -0.020$ $\rho = 0.927$	--	--	--	--
Grasa cabeza pancreática	$\sigma = 0.098$ $\rho = 0.657$	$\sigma = 0.890$ $\rho < 0.001$	--	--	--
Grasa cuerpo pancreático	$\sigma = -0.215$ $\rho = 0.324$	$\sigma = 0.885$ $\rho < 0.001$	$\sigma = 0.778$ $\rho < 0.001$	--	--
Grasa cola pancreática	$\sigma = -0.267$ $\rho = 0.219$	$\sigma = 0.811$ $\rho < 0.001$	$\sigma = 0.653$ $\rho = 0.001$	$\sigma = 0.859$ $\rho < 0.001$	--
Edad	$\sigma = -0.230$ $\rho = 0.292$	$\sigma = -0.315$ $\rho = 0.143$	--	--	--
Índice de masa corporal	$\sigma = 0.249$ $\rho = 0.252$	$\sigma = 0.205$ $\rho = 0.349$	--	--	--
Perímetro abdominal	$\sigma = 0.260$ $\rho = 0.231$	$\sigma = 0.218$ $\rho = 0.318$	--	--	--
Presión arterial sistólica	$\sigma = -0.421$ $\rho = 0.046$	$\sigma = -0.019$ $\rho = 0.930$	--	--	--
Presión arterial diastólica	$\sigma = -0.006$ $\rho = 0.977$	$\sigma = -0.031$ $\rho = 0.888$	--	--	--

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
Colesterol total	$\sigma = 0.059$ $p = 0.790$	$\sigma = -0.029$ $p = 0.897$	--	--	--
Colesterol HDL	$\sigma = 0.031$ $p = 0.888$	$\sigma = 0.228$ $p = 0.295$	--	--	--
Colesterol LDL	$\sigma = -0.123$ $p = 0.577$	$\sigma = -0.019$ $p = 0.932$	--	--	--
Colesterol No-HDL	$\sigma = 0.008$ $p = 0.970$	$\sigma = -0.119$ $p = 0.590$	--	--	--
Triglicéridos	$\sigma = 0.265$ $p = 0.221$	$\sigma = -0.216$ $p = 0.322$	--	--	--
Apolipoproteína A	$\sigma = 0.099$ $p = 0.668$	$\sigma = 0.042$ $p = 0.858$	--	--	--
Apolipoproteína B	$\sigma = -0.004$ $p = 0.985$	$\sigma = -0.216$ $p = 0.346$	--	--	--
Lipoproteína (a)	$\sigma = -0.123$ $p = 0.626$	$\sigma = 0.034$ $p = 0.892$	--	--	--
Creatinina	$\sigma = 0.013$ $p = 0.953$	$\sigma = -0.035$ $p = 0.875$	--	--	--
Glucosa	$\sigma = -0.177$ $p = 0.419$	$\sigma = -0.235$ $p = 0.281$	--	--	--
HbA1c	$\sigma = 0.070$ $p = 0.751$	$\sigma = -0.264$ $p = 0.223$	--	--	--
Insulina plasmática	$\sigma = 0.123$ $p = 0.596$	$\sigma = -0.097$ $p = 0.674$	--	--	--
Función celular β	$\sigma = 0.002$ $p = 0.995$	$\sigma = 0.235$ $p = 0.319$	--	--	--
Sensibilidad a la insulina	$\sigma = 0.029$ $p = 0.902$	$\sigma = 0.015$ $p = 0.950$	--	--	--
Resistencia a la insulina	$\sigma = -0.029$ $p = 0.902$	$\sigma = -0.015$ $p = 0.950$	--	--	--
Área de hiperemia, total	$\sigma = 0.164$ $p = 0.490$	$\sigma = -0.182$ $p = 0.443$	--	--	--
Área de hiperemia, a 45 seg.	$\sigma = 0.093$ $p = 0.698$	$\sigma = -0.304$ $p = 0.193$	--	--	--
Pico de flujo	$\sigma = 0.094$ $p = 0.693$	$\sigma = -0.195$ $p = 0.410$	--	--	--
PCR-us	$\sigma = 0.076$ $p = 0.735$	$\sigma = -0.167$ $p = 0.457$	--	--	--
VCAM	$\sigma = 0.229$ $p = 0.412$	$\sigma = 0.468$ $p = 0.079$	$\sigma = 0.682$ $p = 0.005$	$\sigma = 0.286$ $p = 0.301$	$\sigma = 0.000$ $p = 1.000$
Micropartículas, total	$\sigma = 0.371$ $p = 0.090$	$\sigma = 0.215$ $p = 0.336$	--	--	--
Micropartículas endoteliales	$\sigma = 0.175$ $p = 0.436$	$\sigma = 0.116$ $p = 0.608$	--	--	--
Micropartículas plaquetarias	$\sigma = 0.258$ $p = 0.246$	$\sigma = 0.055$ $p = 0.809$	--	--	--
ADN libre circulante	$\sigma = -0.467$ $p = 0.029$	$\sigma = 0.111$ $p = 0.622$	--	--	--

Tabla 16. Relación entre el contenido de grasa hepática y de grasa pancreática con diferentes variables categóricas de interés.

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
Criterios de SM					
1 criterio	3.35 (3.00 – 3.80)	7.60 (7.40 – 11.20)	8.50 (5.50 – 9.00)	8.40 (6.00 – 10.80)	8.00 (7.10 – 12.40)
2 criterios	7.00 (4.40 – 11.00)	12.00 (10.30 – 33.00)	14.00 (12.00 – 25.00)	12.00 (10.30 – 34.00)	12.00 (9.60 – 27.00)
3 criterios	8.00 (5.00 – 8.40)	18.10 (11.20 – 26.00)	20.00 (11.96 – 27.90)	15.60 (9.38 – 22.30)	17.70 (10.58 – 27.00)
4-5 criterios ¹	14.10 (4.00 – 22.00)	11.00 (8.60 – 13.00)	11.30 (6.00 – 15.00)	9.90 (8.00 – 11.00)	10.35 (8.00 – 12.00)
Valor p	p = 0.014	“1 criterio” vs “3 criterios”, p=0.071	1 vs 2 criterios, p=0.060 1 vs 3 criterios, p=0.037	1 vs 2 criterios, p=0.066	p = 0.176
Perímetro abdominal					
<102 cm	4.00 (3.70 – 7.00)	9.00 (7.60 – 11.90)	9.00 (8.00 – 12.30)	9.00 (7.90 – 11.30)	8.00 (7.10 – 12.00)
≥102 cm	8.40 (4.80 – 17.60)	13.30 (10.30 – 26.00)	15.00 (9.60 – 25.10)	11.00 (9.38 – 22.30)	12.00 (9.60 – 24.70)
Valor p	p = 0.048	p = 0.006	p = 0.020	p = 0.035	p = 0.012
Índice de Masa Corporal					
IMC ² <30 kg/m ²	4.00 (3.50 – 7.00)	11.20 (7.60 – 12.30)	10.50 (8.00 – 13.50)	10.00 (8.90 – 12.00)	11.10 (8.00 – 12.40)
IMC ≥30 kg/m ²	8.40 (5.00 – 17.60)	13.30 (10.00 – 26.00)	15.00 (9.60 – 25.00)	11.00 (9.00 – 17.50)	11.00 (9.00 – 23.40)
Valor p	p = 0.026	p = 0.089	p = 0.078	p = 0.243	p = 0.281
Criterio Glucosa Síndrome Metabólico					
No cumple criterio	5.50 (3.70 – 12.00)	11.95 (9.00 – 24.60)	--	--	--
Cumple criterio	10.00 (5.50 – 21.50)	11.30 (10.00 – 13.60)	--	--	--
Valor p	p = 0.150	p = 0.826	--	--	--
Diabetes					
No diabetes	7.00 (3.90 – 13.00)	12.00 (8.80 – 25.30)	--	--	--
Diabetes	8.00 (3.90 – 23.00)	11.05 (10.35 – 13.30)	--	--	--
Valor p	p = 0.720	p = 0.772	p = 0.746	p = 0.695	p = 0.798
Índice de Resistencia a la Insulina (RI)					
RI < Tercil ³ 1	4.40 (3.50 – 12.00)	12.50 (8.60 – 18.10)	--	--	--
RI Tercil ³ 1 a 2	5.50 (3.75 – 19.55)	11.00 (9.40 – 12.30)	--	--	--

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
RI > Tercil ³ 2	8.40 (7.50 – 14.10)	10.80 (8.10 – 27.60)	--	--	--
Valor p	p = 0.290	p = 0.842	--	--	--
Criterio Colesterol HDL Síndrome Metabólico					
No cumple criterio	7.00 (3.80 – 12.00)	12.00 (9.80 – 26.00)	--	--	--
Cumple criterio	9.00 (4.00 – 20.00)	11.30 (8.60 – 13.00)	--	--	--
Valor p	p = 0.460	p = 0.239	--	--	--
Criterio Triglicéridos Síndrome Metabólico					
No cumple criterio	4.40 (3.35 – 8.00)	11.90 (9.90 – 25.65)	--	--	--
Cumple criterio	11.50 (4.90 – 23.00)	11.65 (8.80 – 15.85)	--	--	--
Valor p	p = 0.005	p = 0.627	--	--	--
Tabaquismo					
No fumador	5.50 (3.25 – 15.30)	11.95 (9.20 – 24.80)	-	-	-
Exfumador	8.20 (8.00 – 8.40)	11.75 (10.80 – 26.00)	-	-	-
Fumador actual	7.00 (4.00 – 22.00)	9.60 (6.60 – 13.30)	-	-	-
Valor p					

(1) No hay pacientes con 0 criterios de síndrome metabólico. El número de pacientes con 5 criterios de síndrome metabólico es pequeño, n=3, motivo por el que se han agrupado los pacientes con 4 y 5 criterios.

(2) El número de pacientes con IMC <25 kg/m² es n=1, motivo por el que se han agrupado IMC <25 e IMC 25 - <30 en una única categoría.

(3) Terciles resistencia a la insulina: 1.710; 3.023.

No encontramos relación entre el contenido de grasa hepática ni pancreática con el hábito tabáquico en los pacientes (Tabla 16).

En cuanto al tratamiento farmacológico que estaban recibiendo los pacientes en el momento del estudio, como refleja la Tabla 17 y Figura 12, encontramos que los pacientes que tomaban un fármaco del grupo de los IECA/ARA-2 tenían aproximadamente tres veces menos cantidad de grasa en el páncreas comparado con los pacientes que no lo tenían en su tratamiento habitual (p=0.018), tanto cuando se estudió el contenido de grasa pancreática en su totalidad, como al considerar selectivamente la grasa en cabeza, cuerpo

y cola. Esta asociación con los IECA/ARA-2 no se observó con el contenido de grasa hepática ($p=0.497$).

En el caso de la grasa hepática, por el contrario, la cantidad de grasa cuantificada fue aproximadamente cuatro veces superior en los pacientes en tratamiento con metformina comparado con aquellos que no recibían este antidiabético oral ($p=0.023$) (Tabla 17, Figura 12). Esta asociación no se observó con el contenido de grasa pancreática ($p=0.483$).

No hubo diferencias significativas en el resto de fármacos o grupos de fármacos estudiados (Tabla 17).

Figura 13. Contenido de grasa hepática y de grasa pancreática y tratamiento con IECA/ARA-2 y con Metformina.

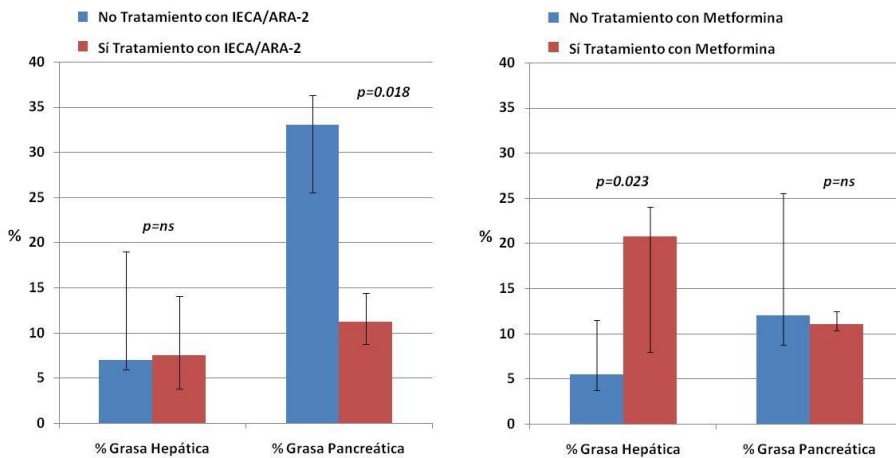


Tabla 17. Relación entre el contenido de grasa hepática y de grasa pancreática con el tratamiento con diferentes tipos de medicación en la cohorte completa.

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
IECA/ARA-2					
No	7.00 (5.90 – 19.00)	33.00 (25.55 – 36.30)	28.00 (21.75 – 37.00)	34.00 (24.80 – 37.00)	33.00 (28.20 – 34.50)
Sí	7.50 (3.80 – 14.10)	11.25 (8.80 – 14.45)	12.00 (9.00 – 18.50)	10.15 (8.70 – 12.65)	11.00 (8.00 – 14.30)
<i>Valor p</i>	p = 0.497	p = 0.018	p = 0.022	p = 0.012	p = 0.012
Diuréticos					
No	8.40 (6.00 – 15.20)	12.30 (11.20 – 26.30)	-	-	-
Sí	5.25 (3.70 – 13.00)	10.95 (7.60 – 15.30)	-	-	-
<i>Valor p</i>	p = 0.208	p = 0.168	p = 0.384	p = 0.168	p = 0.093
Beta-bloqueantes					
No	8.00 (4.00 – 15.20)	11.25 (9.00 – 18.10)	-	-	-
Sí	5.50 (3.00 – 13.00)	12.30 (10.30 – 25.00)	-	-	-
<i>Valor p</i>	p = 0.294	p = 0.546	p = 0.941	p = 0.895	p = 0.670
Calcio-antagonistas					
No	8.40 (4.40 – 15.20)	11.90 (9.60 – 15.30)	-	-	-
Sí	4.50 (3.00 – 13.00)	11.35 (7.60 – 25.00)	-	-	-
<i>Valor p</i>	p = 0.206	p = 0.965	p = 0.392	p = 0.851	p = 0.761
Estatinas					
No	7.70 (4.00 – 16.40)	11.20 (7.80 – 16.70)	-	-	-
Sí	7.00 (3.60 – 11.50)	12.00 (10.15 – 24.80)	-	-	-
<i>Valor p</i>	p = 0.437	p = 0.388	p = 0.404	p = 0.746	p = 0.187
Fibratos					
No	6.00 (3.80 – 13.00)	12.00 (9.60 – 25.00)	-	-	-
Sí	14.20 (7.00 – 26.00)	11.25 (9.00 – 13.00)	-	-	-
<i>Valor p</i>	p = 0.126	p = 0.530	p = 0.835	p = 0.556	p = 0.391
Metformina					

	Contenido de grasa hepática	Contenido de grasa pancreática: total	Contenido de grasa pancreática: cabeza	Contenido de grasa pancreática: cuerpo	Contenido de grasa pancreática: cola
No	5.50 (3.75 – 11.50)	12.00 (8.80 – 25.50)	-	-	-
Sí	20.75 (8.00 – 24.00)	11.05 (10.35 – 12.50)	-	-	-
Valor p	p = 0.023	p = 0.483	p = 0.597	p = 0.249	p = 0.905
Otros antidiabéticos orales					
No	6.50 (3.80 – 13.00)	11.95 (8.60 – 24.60)	-	-	-
Sí	8.00 (8.00 – 20.00)	11.30 (10.80 – 13.00)	-	-	-
Valor p	p = 0.610	p = 0.887	p = 0.760	p = 0.610	p = 0.424

Ezetimiba e Insulina: no incluidos ya que sólo un paciente está en tratamiento con cada uno de estos fármacos.

En un siguiente paso se procedió a estratificar las variables de contenido de grasa hepática y de grasa pancreática por sus respectivos terciles, para estudiar si el presentar los niveles más elevados de contenido de grasa (intervalo superior, T3) se asociaba con determinadas características o marcadores de los pacientes respecto a aquellos con menores porcentajes de grasa (intervalos medio e inferior, T1-T2). Estos resultados se muestran en las Tablas 18 a 25.

Como se observa en la Tabla 18, si bien las comparaciones no fueron estadísticamente significativas, hay una tendencia a presentar un mayor contenido de grasa hepática en aquellos pacientes que presentan niveles superiores (T3) de grasa pancreática, comparado con los pacientes con menor contenido de esta última (T1-2), particularmente a nivel de la cabeza pancreática.

En relación al resto de resultados obtenidos, de forma resumida, mayores niveles de grasa hepática (T3) se asociaron a la presencia de un mayor número de criterios de SM, un mayor IMC y perímetro abdominal, y con

niveles superiores de triglicéridos, HbA1c y de micropartículas totales; Tablas 19-25.

En el caso de niveles superiores de grasa pancreática (T3), estos se asociaron con un mayor IMC y perímetro abdominal, menor frecuencia de tratamiento con IECA/ARA-2, y una mayor sobrefunción de las células beta; Tablas 19-25.

Tabla 18. Contenido de grasa hepática estratificado según terciles de contenido de grasa pancreática total.

	Grasa Pancreática total (%)		T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	-
Grasa hepática (%)	5.50 (3.80 – 15.20)	11.00 (5.50 – 13.00)	p = 0.243
	Grasa Pancreática: cabeza (%)		-
	Terciles 1-2	Tercil 3	-
Grasa hepática (%)	5.50 (3.80 – 13.00)	11.00 (5.50 – 17.60)	p = 0.187
	Grasa Pancreática: cuerpo (%)		-
	Terciles 1-2	Tercil 3	-
Grasa hepática (%)	6.50 (3.80 – 15.20)	8.40 (4.80 – 13.00)	p = 0.546
	Grasa Pancreática: cola (%)		-
	Terciles 1-2	Tercil 3	-
Grasa hepática (%)	6.50 (3.80 – 17.60)	8.00 (4.80 – 12.00)	p = 0.872

Puntos de corte para terciles de grasa pancreática total: 10.100 y 13.500.

Puntos de corte para terciles de grasa pancreática, cabeza: 9.20 y 15.43.

Puntos de corte para terciles de grasa pancreática, cuerpo: 9.13 y 12.20.

Puntos de corte para terciles de grasa pancreática, cola: 9.20 y 13.93.

Tabla 19. Características generales de los pacientes estratificados según terciles de contenido de grasa hepática (A) y de grasa pancreática total (B).

(A)	Contenido de Grasa Hepática total		Valor p para la comparación entre T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Edad (años)	62.0 (54.0 – 68.0)	58.0 (50.0 – 64.0)	p = 0.368
Diabetes mellitus	5 (19.2%)	3 (23.1%)	p = 1.0
Fumador actual	5 (19.2%)	4 (30.8%)	p = 0.447
▪ No fumador	16 (61.5%)	8 (61.5%)	p = 0.535
▪ Ex-fumador	5 (19.2%)	1 (7.7%)	
▪ Fumador actual	5 (19.2%)	4 (30.8%)	
Enf. coronaria	1 (3.8%)	0 (0%)	p = 1.0
Enf. cerebrovascular	4 (15.4%)	0 (0%)	p = 0.281
Enf. arterial Periférica	1 (3.8%)	0 (0%)	p = 1.0
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	29.9 (27.6 – 31.4)	32.7 (29.7 – 35.5)	p = 0.045
▪ IMC <30 kg/m ²	14 (53.8%)	3 (25.0%)	p = 0.096
▪ IMC ≥30 kg/m ²	12 (46.2%)	9 (75.0%)	
Perímetro abdominal (PA) (cm)	103.5 (97.0 – 112.0)	115.0 (106.5 – 127.0)	p = 0.011
▪ PA ≥102 cm	15 (57.7%)	10 (83.3%)	p = 0.158
Presión arterial sistólica (mmHg)	136.5 (130.0 – 150.0)	133.0 (125.0 – 140.0)	p = 0.281
Presión arterial diastólica (mmHg)	80.0 (76.0 – 86.0)	88.0 (75.0 – 90.0)	p = 0.219
Creatinina (mg/dL)	0.93 (0.78 – 1.06)	0.99 (0.93 – 1.21)	p = 0.338

(B)	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación entre T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Edad (años)	60.0 (50.0 – 65.0)	63.0 (52.0 – 68.0)	p = 0.471
Diabetes mellitus	6 (23.1%)	2 (15.4%)	p = 0.694
Fumador actual	7 (26.9%)	2 (15.4%)	p = 0.689
▪ No fumador	15 (57.7%)	9 (69.2%)	p = 0.709
▪ Ex-fumador	4 (15.4%)	2 (15.4%)	
▪ Fumador actual	7 (26.9%)	2 (15.4%)	
Enf. coronaria	0 (0%)	1 (7.7%)	p = 0.333

(B)	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación entre T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Enf. cerebrovascular	4 (15.4%)	0 (0%)	p = 0.281
Enf. arterial Periférica	1 (3.8%)	0 (0%)	p = 1.0
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	29.0 (27.4 – 33.2)	31.7 (31.2 – 33.7)	p = 0.025
▪ IMC <30 kg/m ²	15 (57.7%)	2 (16.7%)	p=0.018
▪ IMC ≥30 kg/m ²	11 (42.3%)	10 (83.3%)	
Perímetro abdominal (PA) (cm)	102.0 (97.0 – 113.0)	111.5 (106.5 – 118.5)	p = 0.042
▪ PA ≥102 cm	13 (50.0%)	12 (100%)	p = 0.003
Presión arterial sistólica (mmHg)	135.0 (126.0 – 143.0)	138.0 (130.0 – 143.0)	p = 1.0
Presión arterial diastólica (mmHg)	80.0 (76.0 – 88.0)	81.0 (75.0 – 90.0)	p = 0.527
Creatinina (mg/dL)	0.94 (0.78 – 1.20)	0.96 (0.82 – 1.03)	p = 0.826

Puntos de corte para terciles de grasa hepática: 4.13, 11.67.

Puntos de corte para terciles de grasa pancreática total: 10.100 y 13.500.

Tabla 20. Toma de medicación estratificada según terciles de contenido de grasa hepática (A) y de grasa pancreática total (B).

(A)	Contenido de Grasa Hepática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1 y 2	Tercil 3	
IECA/ARA-II	24 (92.3%)	12 (92.3%)	p = 1.0
Diuréticos	19 (73.1%)	7 (53.8%)	p = 0.290
Beta-bloqueantes	9 (34.6%)	4 (30.8%)	p = 1.0
Antagonistas del calcio	10 (38.5%)	4 (30.8%)	p = 0.733
Estatinas	17 (65.4%)	6 (46.2%)	p = 0.250
Ezetimiba	0 (0%)	1 (7.7%)	p = 0.333
Fibratos	3 (11.5%)	3 (23.1%)	p = 0.380
Metformina	3 (11.5%)	5 (38.5%)	p = 0.090
Otros ADOs	3 (11.5%)	2 (15.4%)	p = 1.0
Insulina	1 (3.8%)	0 (0%)	p = 1.0

(B)	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1 y 2	Tercil 3	
IECA/ARA-II	26 (100%)	10 (79.6%)	p = 0.031
Diuréticos	19 (73.1%)	7 (53.8%)	p = 0.290
Beta-bloqueantes	9 (34.6%)	4 (30.8%)	p = 1.0
Antagonistas del calcio	9 (34.6%)	5 (38.5%)	p = 1.0
Estatinas	15 (57.7%)	8 (61.5%)	p = 0.818
Ezetimiba	1 (3.8%)	0 (0%)	p = 1.0
Fibratos	5 (19.2%)	1 (7.7%)	p = 0.643
Metformina	7 (26.9%)	1 (7.7%)	p = 0.229
Otros ADOs	4 (15.4%)	1 (7.7%)	p = 0.648
Insulina	0 (0%)	1 (7.7%)	p = 0.333

Tabla 21. Parámetros de Síndrome Metabólico estratificados según terciles de contenido de grasa hepática (A) y de grasa pancreática total (B).

(A)	Contenido de Grasa Hepática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Síndrome Metabólico	13 (50.0%)	10 (76.9%)	p = 0.107
Número de criterios de SM	2.5 (2.0 – 3.0)	4.0 (3.0 – 4.0)	p = 0.009
Criterios:	-	-	-
▪ Perímetro abdominal	15 (57.7%)	10 (83.3%)	p = 0.158
▪ Glucosa	7 (26.9%)	6 (46.2%)	p = 0.290
▪ Colesterol HDL	8 (30.8%)	6 (46.2%)	p = 0.482
▪ Triglicéridos	10 (38.5%)	10 (76.9%)	p = 0.023

(B)	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Síndrome Metabólico	15 (57.7%)	8 (61.5%)	p = 0.818
Número de criterios de SM	3.0 (2.0 – 4.0)	3.0 (2.0 – 3.5)	p = 0.676
Criterios:	-	-	-
▪ Perímetro abdominal	13 (50%)	12 (100%)	p = 0.003
▪ Glucosa	9 (34.6%)	4 (30.8%)	p = 1.0
▪ Colesterol HDL	11 (42.3%)	3 (23.1%)	p = 0.304
▪ Triglicéridos	14 (53.8%)	6 (46.2%)	p = 0.651

Tabla 22. Perfil lipídico estratificado según terciles de contenido de grasa hepática (A) y de grasa pancreática total (B).

(A)

	Contenido de Grasa Hepática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Colesterol total (mg/dL)	178.5 (148.0 – 199.0)	184.0 (177.0 – 207.0)	p = 0.208
Colesterol LDL (mg/dL)	101.7 (78.8 – 126.4)	100.6 (84.8 – 123.2)	p = 0.780
Colesterol No-HDL (mg/dL)	138.0 (101.0 – 153.0)	143.0 (128.0 – 178.0)	p = 0.126
Colesterol HDL (mg/dL)	44.5 (38.0 – 49.0)	41.0 (32.0 – 49.0)	p = 0.268
Triglicéridos (mg/dL)	109.5 (80.0 – 159.0)	190.0 (161.0 – 268.0)	p = 0.004
Apolipoproteína A (I)	140.0 (124.5 – 156.5)	142.5 (117.5 – 158.0)	p = 0.694
Apolipoproteína B (I)	107.0 (86.0 – 119.0)	121.0 (101.5 – 130.5)	p = 0.141
Lipoproteína (a) (I)	6.0 (4.0 – 13.0)	4.0 (4.0 – 53.0)	p = 0.411

(B)

	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Colesterol total (mg/dL)	179.5 (149.0 – 205.0)	184.0 (176.0 – 196.0)	p = 0.670
Colesterol LDL (mg/dL)	100.3 (81.0 – 128.0)	105.0 (78.8 – 122.0)	p = 1.0
Colesterol No-HDL (mg/dL)	138.0 (106.0 – 161.0)	142.0 (128.0 – 152.0)	p = 0.872
Colesterol HDL (mg/dL)	44.0 (37.0 – 49.0)	44.0 (40.0 – 49.0)	p = 0.691
Triglicéridos (mg/dL)	141.5 (90.0 – 235.0)	146.0 (99.0 – 161.0)	p = 0.988
Apolipoproteína A (I)	140.0 (121.5 – 155.5)	145.0 (131.0 – 161.0)	p = 0.420
Apolipoproteína B (I)	108.0 (91.0 – 121.5)	113.0 (95.5 – 124.5)	p = 0.824
Lipoproteína (a) (I)	6.0 (2.5 – 43.5)	5.5 (4.0 – 10.0)	p = 0.863

Tabla 23. Metabolismo glucídico y Resistencia a la Insulina, estratificados según terciles de contenido de grasa hepática (A) y de grasa pancreática total (B).

(A)	Contenido de Grasa Hepática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Glucosa (mg/dL)	100.0 (90.0 – 115.0)	105.0 (96.0 – 110.0)	p = 0.294
HbA1c (%)	5.70 (5.40 – 6.00)	6.00 (5.90 – 6.20)	p = 0.037
Insulinemia (μU/mL)	18.2 (11.7 – 24.2)	20.7 (11.1 – 28.1)	p = 0.537
Función celular β (%)	122.7 (89.0 – 163.2)	133.2 (102.9 – 170.4)	p = 0.665
Sensibilidad a la Insulina (%)	40.3 (32.1 – 66.7)	38.0 (26.9 – 71.9)	p = 0.749
Resistencia a la Insulina	2.48 (1.50 – 3.12)	2.63 (1.47 – 3.72)	p = 0.749

(B)	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Glucosa (mg/dL)	102.0 (91.0 – 123.0)	103.0 (91.0 – 110.0)	p = 0.941
HbA1c (%)	5.75 (5.50 – 6.20)	5.90 (5.70 – 6.00)	p = 0.826
Insulinemia (μU/mL)	18.2 (10.1 – 24.2)	20.7 (12.0 – 27.8)	p = 0.363
Función celular β (%)	110.0 (80.1 – 147.9)	165.9 (133.2 – 219.7)	p = 0.009
Sensibilidad a la Insulina (%)	42.7 (30.8 – 74.6)	35.2 (24.8 – 61.3)	p = 0.253
Resistencia a la Insulina	2.34 (1.36 – 3.27)	2.86 (1.63 – 4.03)	p = 0.253

*Para la valoración de la función celular beta y sensibilidad y resistencia a la insulina se ha excluido el caso en tratamiento con insulina.

Tabla 24. Función endotelial mediante test de hiperemia post-oclusiva por flujimetría láser-doppler, estratificados según terciles de contenido de grasa hepática (A) y de grasa pancreática total (B).

(A)

	Contenido de Grasa Hepática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Área de hiperemia, total (PU/sec)	358.1 (46.9 – 1083.2)	688.2 (114.5 – 1200.9)	p = 0.612
Área de hiperemia, a los 45 seg (PU/sec)	230.1 (46.9 – 791.7)	572.1 (114.5 – 699.5)	p = 0.637
Pico de flujo (PU)	25.1 (19.2 – 50.7)	35.1 (22.5 – 49.9)	p = 0.713

(B)

	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
Área de hiperemia, total (PU/sec)	574.3 (119.5 – 996.3)	152.5 (46.9 – 1361.1)	p = 0.771
Área de hiperemia, a los 45 seg (PU/sec)	325.7 (114.1 – 792.8)	152.5 (46.9 – 746.5)	p = 0.683
Pico de flujo (PU)	28.1 (20.3 – 50.7)	27.2 (18.3 – 50.1)	p = 0.745

Tabla 25. Biomarcadores plasmáticos, estratificados según terciles de contenido de grasa hepática (A) y de grasa pancreática total (B).

(A)	Contenido de Grasa Hepática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
PCR-us	1.70 (0.85 – 3.50)	1.70 (1.40 – 3.10)	p = 0.718
VCAM	454.1 (262.4 – 571.9)	448.0 (257.0 – 634.8)	p = 0.769
Micropartículas, total	2273.0 (1028.2 – 4368.5)	5358.2 (2268.2 – 5950.5)	p = 0.053
Micropartículas Endoteliales	56.5 (43.8 – 88.4)	77.3 (52.9 – 140.8)	p = 0.179
Micropartículas Plaquetarias	572.4 (117.3 – 2141.3)	1668.3 (955.2 – 3462.3)	p = 0.141
ADN libre circulante	566.5 (283.5 – 941.0)	331.0 (172.0 – 818.0)	p = 0.561

(B)	Contenido de Grasa Pancreática total		Valor p para la comparación T1-2 vs T3
	Terciles 1-2	Tercil 3	
PCR-us	1.90 (1.40 – 3.70)	1.35 (1.05 – 2.25)	p = 0.227
VCAM	470.0 (282.5 – 590.2)	332.7 (255.9 – 764.8)	p = 0.945
Micropartículas, total	2707.6 (1473.9 – 5444.0)	2633.6 (1091.1 – 5669.3)	p = 0.814
Micropartículas Endoteliales	62.98 (47.45 – 99.32)	61.80 (46.75 – 77.31)	p = 0.937
Micropartículas Plaquetarias	1041.3 (184.5 – 2574.8)	498.9 (116.5 – 3462.3)	p = 0.863
ADN libre circulante	419.0 (187.5 – 790.0)	614.0 (358.0 – 1440.0)	p = 0.224

Finalmente, estudiamos la relación de los distintos parámetros de función endotelial, incluyendo test de hiperemia por flujimetría láser-doppler y biomarcadores (micropartículas, VCAM), así como de daño celular (DNA libre circulante), entre ellos mismos y con otras variables de interés del estudio (aparte de las variables de grasa hepática y pancreática ya presentadas anteriormente).

El área de hiperemia se correlacionó de forma indirecta con los niveles de micropartículas, es decir, una mayor área de hiperemia (mejor función endotelial) se asociaba con niveles inferiores de micropartículas (como marcadores de disfunción endotelial), Tabla 26. En relación con otras variables de estudio, destacó la asociación de mayores niveles de VCAM con un perfil más desfavorable de resistencia a la insulina: VCAM e insulinemia plasmática, $\sigma = 0.020$, $p = 0.454$; VCAM y sensibilidad a la insulina, $\sigma = -0.481$, $p = 0.013$; VCAM y resistencia a la insulina, $\sigma = 0.481$, $p = 0.013$. No se observó correlación significativa de otros marcadores de función endotelial o daño celular con los parámetros de resistencia a la insulina. En relación al resto de variables del estudio, sólo destacó la asociación de mayores niveles de presión arterial sistólica con menores valores de área de hiperemia (con área de hiperemia total: $\sigma = -0.348$, $p = 0.037$; con área de hiperemia 45 seg: $\sigma = -0.329$, $p = 0.054$).

Tabla 26. Estudio de correlaciones entre los parámetros de función endotelial y daño celular.

	Flujimetría por láser-doppler			Micropartículas			VCAM
	Área de Hiperemia total	Área de Hiperemia a 45 seg	Pico de Flujo	Totales	Endoteliales	Plaquetarias	
Micropartículas Totales	$\sigma = -0.237$ $\rho = 0.170$	$\sigma = -0.309$ $\rho = 0.075$	$\sigma = -0.190$ $\rho = 0.275$	--	--	--	--
Endoteliales	$\sigma = -0.353$ $\rho = 0.038$	$\sigma = -0.346$ $\rho = 0.045$	$\sigma = -0.126$ $\rho = 0.471$	$\sigma = 0.228$ $\rho = 0.169$	--	--	--
Plaquetarias	$\sigma = -0.276$ $\rho = 0.109$	$\sigma = -0.360$ $\rho = 0.036$	$\sigma = -0.266$ $\rho = 0.122$	$\sigma = 0.817$ $\rho < 0.001$	$\sigma = 0.080$ $\rho = 0.633$	--	--
VCAM	$\sigma = 0.022$ $\rho = 0.913$	$\sigma = 0.007$ $\rho = 0.972$	$\sigma = -0.120$ $\rho = 0.550$	$\sigma = -0.013$ $\rho = 0.945$	$\sigma = 0.296$ $\rho = 0.120$	$\sigma = -0.254$ $\rho = 0.183$	--
ADN libre circulante	$\sigma = 0.121$ $\rho = 0.489$	$\sigma = 0.094$ $\rho = 0.599$	$\sigma = 0.028$ $\rho = 0.872$	$\sigma = -0.165$ $\rho = 0.330$	$\sigma = -0.225$ $\rho = 0.181$	$\sigma = -0.184$ $\rho = 0.275$	$\sigma = 0.039$ $\rho = 0.841$

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se incluyeron 40 pacientes varones con hipertensión arterial esencial en situación estable, con una mediana de 62 años de edad, en su mayoría no fumadores, pero con sobrepeso u obesidad y con baja prevalencia de enfermedad vascular clínica. De ellos, 23 presentaban síndrome metabólico (SM).

Se reclutaron solo pacientes varones ya que según algunos estudios el tejido adiposo del compartimento visceral difiere entre ambos sexos, teniendo los varones una mayor cantidad de grasa visceral que las mujeres (72). Por otro lado, refiriéndonos específicamente al páncreas, las hormonas sexuales son uno de los factores que se han relacionado con los mecanismos que producen un acúmulo de grasa en este órgano (95) y algunos estudios han encontrado que los hombres muestran un mayor depósito de grasa ectópica en el páncreas que las mujeres a pesar de presentar un IMC similar (95). Por otro lado, también los parámetros relacionados con la resistencia a la insulina son diferentes en hombres y mujeres (124) y, asimismo, cabe recordar que los criterios para definir SM son diferentes en hombres y en mujeres. Por todos estos motivos, de cara a conseguir una mayor homogeneidad de la población estudiada y evitar el factor confundente que podía representar el sexo, se incluyeron sólo varones en nuestro estudio.

Todos los pacientes tenían hipertensión arterial en el momento del reclutamiento, que se consideró uno de los criterios de inclusión por la relación ampliamente conocida entre ésta y el estado de la función endotelial, siendo esta última uno de los parámetros de estudio en el presente trabajo. El riesgo vascular viene en gran medida determinado por el estado de la función endotelial, la cual puede conducir a un fenotipo pro-coagulante,

proinflamatorio y pro-vasoconstrictor que constituye el estado inicial de numerosas enfermedades que preceden a complicaciones vasculares, mayores y menores. Asimismo, la inclusión vino determinada por el perfil de los pacientes que están en seguimiento en la Consulta de Hipertensión y Riesgo Vascular donde tuvo lugar el reclutamiento, una unidad de alta referencia para patología vascular y donde la HTA es una de las características más prevalentes.

En los últimos años un creciente cuerpo de evidencia ha señalado el papel fisiopatológico de la acumulación de grasa en diferentes órganos. Así, por ejemplo, la grasa epicárdica y la esteatosis miocárdica se han asociado con el desarrollo de fibrilación auricular y disfunción ventricular izquierda y el tejido adiposo perivascular parece desencadenar aterosclerosis e hipertensión. La enfermedad del hígado graso no alcohólico ha sido reconocida como la manifestación hepática del SM y como un factor de riesgo cardiovascular. Por último, tanto el músculo esquelético como los depósitos de grasa pancreática se han indicado como moduladores endocrinos potenciales sobre la homeostasis glucémica y la resistencia a la insulina (125).

Se ha demostrado que la disfunción del tejido adiposo visceral constituye un punto central en el desarrollo de las complicaciones asociadas al SM. Numerosos estudios con técnicas de imagen han demostrado también que el tamaño del compartimento adiposo visceral se asocia con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (126, 127), con variables de comorbilidad asociadas a la obesidad, tales como elevadas concentraciones plasmáticas de triglicéridos y apolipoproteína B, mayor proporción de partículas LDL, aumento en la relación colesterol total/HDL colesterol, valores inferiores de HDL-colesterol, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y cambios en las concentraciones séricas de leptina, TNF-alfa, y distintas hormonas sexuales (128-130).

En relación con la HTA, en 2017 Singh et al (131) publicaron una revisión sistemática y meta-análisis sobre la relevancia clínica de la acumulación ectópica de grasa en el páncreas y encontraron que existía relación con el riesgo de hipertensión. Más recientemente, en un estudio prospectivo con RMN para cuantificación de grasa hepática y pancreática realizada a 267 pacientes, también se encontró una relación significativa entre el contenido de grasa en los músculos, el páncreas y el hígado y la incidencia de hipertensión (132).

En nuestro estudio hemos utilizado la que en actualidad se considera la mejor técnica de imagen para cuantificación de grasa pancreática comparada con otros procedimientos radiológicos, la RMN, que para algunos autores alcanza casi la precisión diagnóstica de la evaluación histológica; a pesar de ello, un inconveniente planteado es el hecho de que la distribución del tejido graso no siempre es necesariamente homogénea en el páncreas, lo que hace especialmente relevante la elección del área donde va a llevarse a cabo la medida. Por este motivo, y como aportación novedosa de nuestro estudio en comparación con trabajos previos disponibles en la literatura, en nuestro trabajo no sólo analizamos las posibles correlaciones con el contenido de grasa total en el páncreas sino también con los valores obtenidos selectivamente en la cabeza, cuerpo y cola pancreáticas.

En nuestro grupo de pacientes hipertensos, resulta interesante el hallazgo de que el contenido de grasa en el páncreas fue porcentualmente superior al del hígado, con un 11.90% de forma global y porcentajes similares si consideramos selectivamente las distintas partes del páncreas: cabeza, cuerpo y cola, frente a un 7% en el hígado. Este hallazgo puede apoyar el papel relevante que puede tener el páncreas en relación a alteraciones metabólicas relacionadas con el exceso de adiposidad visceral, de forma similar al papel ya conocido de la infiltración grasa del hígado. Esta diferencia de contenido graso

relativo entre páncreas e hígado fue particularmente superior en los pacientes sin SM (casi tres veces superior, 11.55% vs 4.20% en el hígado) frente a 1.5 veces superior en los pacientes con SM (8.40% vs 12.00%), lo que podría sugerir una mayor relación o asociación de la grasa hepática, frente a la pancreática, con el desarrollo de SM y su importancia relativa en este síndrome y sus alteraciones fisiopatológicas.

En cuanto a la posible correlación entre el contenido graso de ambos compartimientos viscerales, hepático y pancreático, los resultados publicados con anterioridad han sido contradictorios. Varios estudios han encontrado asociación entre el contenido de grasa en el hígado y la esteatosis pancreática (133-136), si bien en algunos de ellos no queda claro si en esta asociación influyen otras variables como la obesidad, el sexo, la edad o la condición de DM tipo 2 (135, 137). Otros autores no han encontrado asociación entre la esteatosis hepática y la severidad ni la actividad de la EHGNA (135-138). Tampoco se ha demostrado que la presencia de grasa hepática permita predecir el acúmulo de grasa en el páncreas (139). En nuestro estudio, comprobamos que en la cohorte completa no se objetivaba dicha correlación; sin embargo, y de forma interesante y no descrita previamente, cuando los pacientes se estudiaron en función de la presencia o no de SM, observamos que en los pacientes sin SM sí había una correlación alta entre el contenido graso de ambos compartimientos (coeficiente correlación: 0.68), mientras que dicha correlación era inexistente en el grupo de pacientes con SM.

El estudio estratificado según presencia o ausencia de SM como posible factor diferencial o condicionante de adiposidad hepática y pancreática, observamos que en el caso de la grasa medida del hígado, los pacientes con SM tenían aproximadamente el doble de porcentaje de contenido graso en el hígado que los pacientes sin SM, de acuerdo con lo ya descrito y con la consideración de la esteatosis hepática como una

manifestación en dicho órgano del SM. A diferencia de lo observado en el hígado, sin embargo, cuando comparamos la grasa pancreática mediante RMN en pacientes con y sin SM no se encontraron diferencias significativas, en consonancia con algún otro trabajo en la literatura pero a diferencia de lo descrito en otros varios estudios en población asiática y también europea en los que se sí ha encontrado asociación entre SM y mayor prevalencia de esteatosis pancreática (140-144). En nuestro trabajo cabe resaltar que en el grupo sin SM más de la mitad de los pacientes cumplían un segundo criterio de SM y que en la mayoría de ellos éste era un perímetro abdominal igual o mayor de 102 cm; asimismo, en el grupo con SM el perímetro abdominal también era el criterio más prevalente. En el mismo sentido, los pacientes presentaban un IMC elevado estando la mitad de ellos en rango de obesidad, sin diferencias significativas al comparar los grupos. Es decir, es posible que la ausencia de diferencias en el porcentaje de grasa pancreática entre los dos grupos con y sin SM pudiera estar en relación con el perfil similar de sobrepeso/ obesidad de ambos grupos, conociendo la asociación entre esteatosis pancreática e IMC o perímetro abdominal independiente de edad y sexo ya descrita por otros autores (102) y que como comentaremos más adelante también encontramos en nuestra población de estudio.

El estudio más detallado de la relación del contenido graso con el número de criterios de SM y con cada uno de ellos mostró nuevamente la presencia o ausencia de SM como un factor diferencial. El porcentaje de grasa hepática se relacionó directamente con la presencia de un mayor número de criterios de SM; sin embargo, en el caso de la grasa pancreática, su porcentaje aumentó progresivamente con el aumento de criterios de SM de 1 a 3 criterios, pero dicha relación no se observó cuando se cumplían 4 o 5 criterios, lo que puede explicar el hallazgo anteriormente mencionado en relación con la correlación del contenido de grasa hepática y pancreática en pacientes sin SM pero no en aquellos con SM. Un mayor contenido de grasa pancreática se

asoció con un mayor perímetro abdominal e IMC y un perfil glucídico y de resistencia a la insulina más desfavorable en los pacientes sin SM, pero no se observaron asociaciones significativas en aquellos con SM. Cabe especular la posibilidad de que si bien la asociación de la grasa pancreática con características y criterios de SM se presenta progresivamente en pacientes sin SM, una vez que los pacientes pasan a tener esta condición, y particularmente cuando la misma es más evidente (4-5 criterios), la presencia de otros mecanismos fisiopatológicos subyacentes adicionales asociados al riesgo vascular, puedan hacer más difícil que se pueda encontrar una posible asociación de los mecanismos mediados por la grasa pancreática con el SM.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio, no descrito anteriormente hasta donde nosotros conocemos, es la observación de que los pacientes tratados con un IECA o ARA-2 presentaban aproximadamente tres veces menos contenido de grasa pancreática comparado con aquellos que no se encontraban en tratamiento con este fármaco. Estos datos nos permiten sugerir la posibilidad de que estos fármacos pudieran ejercer un efecto protector, o prevenir, el desarrollo de grasa pancreática, con el consiguiente efecto beneficioso que ello pudiera tener. En nuestro estudio, no obstante, no se recogió información específica relativa, por ejemplo, al tiempo que los pacientes llevaban tomando estos fármacos o las dosis de los mismos; asimismo, el grupo de pacientes sin tratamiento con IECA/ARA-2 fue pequeño. No obstante, la asociación significativa y magnitud de la asociación hace que se trate de una hipótesis que merecería ser considerada en futuros estudios diseñados específicamente para estudiar el efecto de los IECAS/ARA-2 sobre el depósito de grasa pancreática.

En cuanto a esta relación entre HTA y disfunción endotelial, en los últimos años abundante literatura ha demostrado el papel del endotelio en la salud cardiovascular y su relación con la hipertensión arterial. Algunos de los

trabajos publicados demuestran que la disfunción endotelial es un posible mecanismo que produce HTA mientras que otros han demostrado que la HTA per se produce daño en el endotelio (145-147). En pacientes hipertensos esenciales, conforme aumenta la presión arterial disminuye la producción basal de óxido nítrico (ON), sugiriendo que sería un efecto secundario a la elevación de la presión arterial. Sin embargo, la disfunción de la vasodilatación dependiente del endotelio provocada por agonistas del ON, como la acetilcolina (ACol), parece ser un fenómeno primario, ya que los sujetos normotensos con historia familiar de HTA presentan una menor respuesta a la ACol en comparación con individuos sin padres hipertensos (148). Esto sugiere que el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio antecede al comienzo de la HTA y varios estudios han demostrado una relación directa entre DE y el desarrollo de HTA esencial (149, 150).

En este trabajo hemos tratado de relacionar por primera vez el depósito de contenido graso en el páncreas y el hígado con la presencia de daño o disfunción endotelial medida mediante marcadores de función endotelial y de daño celular. A pesar del creciente interés que ha despertado en los últimos años y la cantidad de publicaciones sobre esteatosis pancreáticas, no hemos encontrado otros trabajos que hayan estudiado estas correlaciones. Para ello, en nuestro trabajo se utilizaron como medidas de evaluación de la función endotelial, el test de hiperemia reactiva a la isquemia valorada mediante flujimetría láser-doppler y la determinación de biomarcadores plasmáticos de disfunción endotelial como son las micropartículas endoteliales y plaquetarias y la VCAM. El primero permite estudiar el estado de función endotelial de forma no invasiva mediante la determinación del nivel de vasodilatación dependiente del endotelio (mediado por ON) como respuesta a una isquemia transitoria causada por un manguito de presión arterial inflado en el brazo, y medida mediante flujimetría por láser-doppler. Nuestro grupo tiene experiencia previa en esta

técnica, habiéndola descrito en pacientes con enfermedad isquémica coronaria (151). Asimismo, en pacientes con SAOS, nuestro grupo ha descrito una mejora de la función endotelial expresada como un aumento del área de hiperemia determinada por este test tras 3 meses de tratamiento con CPAP, a la par que se objetivó un descenso de marcadores de daño endotelial (micropartículas CD31+/anexina V+) y celular (ADN libre circulante) y un aumento del marcador de reendotelización VEGF (152). En nuestro estudio actual en pacientes hipertensos con sobrepeso/obesidad no se encontró una relación entre los parámetros analizados en el test de hiperemia por flujimetría láser-doppler (área de hiperemia, pico de flujo) con el contenido de grasa hepática o pancreática, ni tampoco diferencias en función de la presencia o no de SM, destacando una alta variabilidad interindividual de los valores del test en los sujetos participantes en el estudio.

Las micropartículas circulantes (MP) fueron descritas por primera vez en 1967 como “restos plaquetarios”. Consideradas como materiales inertes al principio, hoy son reconocidas como entidades biológicamente activas que representan una materia importante de investigación como biomarcadores de diferentes condiciones patológicas. Son liberadas de la membrana celular por una gran cantidad de estímulos físicos (hipoxia, shear stress) o estímulos químicos (citoquinas, trombina, endotoxinas) ante fenómenos de activación o apoptosis celular. Se ha informado que el nivel de MP circulantes en sangre periférica aumenta en la enfermedad cerebrovascular, la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo, la enfermedad coronaria y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), existiendo una correlación positiva entre los niveles circulantes de MP y la gravedad de la hipoxemia nocturna (153). En estos pacientes con SAOS además se ha comunicado que la concentración de micropartículas circulantes es más baja después del tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias, siendo el beneficio mayor aún en pacientes con formas más graves de la enfermedad (152). En el estudio actual

niveles elevados de micropartículas se correlacionaron con una peor área de hiperemia por flujimetría, lo que apoya la relación de las mismas con la disfunción endotelial.

En nuestro estudio, el análisis de estas micropartículas deparó como dato más destacable una gran variabilidad interindividual en los niveles de las mismas, tanto totales como selectivamente de las endoteliales y de las plaquetarias, y en ambos grupos con y sin SM. Esta alta variabilidad dificulta la interpretación de los resultados, por el impacto que tienen los valores extremos y el hecho de que cambios pequeños en la muestra puedan hacer cambiar completamente la magnitud o la dirección de una posible asociación de los niveles de micropartículas con otras variables a estudio. No hemos identificado en nuestro estudio factores que pudieran asociarse a dicha variabilidad, si bien podría estar en relación con algunos de esos factores físicos o químicos mencionados anteriormente que pueden influir en su liberación al torrente sanguíneo. No obstante, en nuestro estudio no se observó una relación significativa entre los niveles de micropartículas y el contenido de grasa hepática o pancreática. Aparte del factor mencionado de la variabilidad de los niveles de estos biomarcadores, también podría especularse que la posible relación entre la grasa visceral y disfunción endotelial pudiera estar mediada por mecanismos o vías fisiopatológicas diferentes a aquellos que implican a las micropartículas.

En este sentido, cabe resaltar que, a diferencia de las micropartículas, sí se encontró una correlación positiva entre VCAM y grasa pancreática en el grupo de pacientes con SM lo que pudiera estar en relación con el origen de esta molécula de adhesión endotelial. Si bien una concentración de micropartículas elevada en sangre es interpretada como marcador de disfunción endotelial, probablemente asociada a un estadio más avanzado de daño ante una agresión al endotelio, VCAM en cambio se considera un

marcador de activación endotelial. Hay que recordar que una de las hipótesis que se ha planteado para explicar las condiciones clínicas con frecuencia asociadas a la esteatosis pancreática es que este depósito de grasa condicionaría una producción aumentada de citoquinas creando un ambiente local de inflamación crónica que además estaría agravado por la inflamación subclínica sistémica presente en los pacientes con SM (111). Este mecanismo podría explicar esta correlación entre VCAM y grasa pancreática en pacientes con SM, sin llegar a alcanzarse mayor concentración de micropartículas circulantes. En nuestro estudio además se observó una relación de VCAM con un perfil más desfavorable de resistencia a la insulina, lo que no se observó con las micropartículas. Asimismo, y junto a estos datos, la ausencia de correlación entre micropartículas y VCAM en nuestro estudio podría apoyar la tesis de que ambos pudieran estar involucrados en distinta medida en diferentes mecanismos o vías fisiopatológicas en relación a la asociación de grasa visceral y disfunción endotelial. No obstante, serían necesario nuevos estudios diseñados a tal efecto para comprobar esta hipótesis.

En cuanto a los niveles de ADN libre circulante, se observó, de forma similar a las micropartículas, una alta variabilidad interindividual. Además, hay que tener en cuenta que este marcador de daño celular es inespecífico, relacionado con cualquier daño celular (falta de especificidad de este material genético que actúa como marcador de apoptosis o necrosis celular pero que puede estar relacionado con multitud de procesos patológicos y también fisiológicos), y por tanto no necesariamente con daño endotelial. No obstante, estudios previos de nuestro grupo comunicaron una relación positiva entre los niveles de ADN libre circulante y micropartículas en pacientes con SAOS (152), así como una relación entre ADN libre circulante con la severidad del SAOS (con descenso de sus niveles tras tratamiento con CPAP) (152) y con la severidad de la preeclampsia (154).

Como ya hemos mencionado, en los estudios publicados hasta ahora tratando de correlacionar grasa hepática con las alteraciones del metabolismo glucídico, la resistencia a la insulina y la función celular beta los resultados han sido contradictorios (95, 112, 119, 120, 150). Estas diferencias se han relacionado con la distribución no homogénea de la grasa en el páncreas y también con factores étnicos o genéticos (151). En nuestro trabajo, al analizar la posible correlación entre grasa y perfil glucídico, resultó que en los pacientes sin SM una mayor cantidad de grasa hepática y pancreática se relacionó con un perfil más desfavorable, expresado particularmente por niveles de HbA1c más elevada y también tendencia a glucemia basal más elevada (aunque esta última no de manera estadísticamente significativa). Y hay que resaltar que en el análisis por regiones pancreáticas, el depósito de grasa en cabeza se relacionó de forma significativa con un perfil de resistencia a la insulina también más desfavorable, la insulinemia y el índice de resistencia a la insulina fueron más elevados y menor la sensibilidad a la insulina.

En este sentido han sido pocos los trabajos que han analizado las posibles diferencias entre estas regiones del páncreas de forma separada y casi siempre en relación con la DM. El estudio realizado por Kuhn et al (117), mostró una discreta diferencia pero significativa en el contenido de grasa en la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas, pero no evaluó si el contenido de grasa en las distintas regiones estaba relacionado con la DM. Otro estudio de Heber et al (152), sin embargo, no encontró diferencias significativas en el contenido regional de grasa. Más recientemente, Nadarajah et al (153) publicaron un estudio prospectivo en 2020 con 45 pacientes diabéticos y 81 sin DM, en el que el porcentaje de grasa pancreática resultó mayor de forma global y también considerando independientemente cabeza, cuerpo y cola pancreáticas en pacientes con DM que en el otro grupo de estudio, pero solamente el porcentaje de grasa por encima de 10% en la cola de este órgano permitió identificar a los pacientes que desarrollarían DM en los cuatro años

de seguimiento del estudio. Estos hallazgos sobre la importancia que pueda tener cada una de las regiones pancreáticas, podrían relacionarse entre otros factores con la distribución irregular de los islotes de Langerhans en el órgano, pero serán necesarios más estudios para aclarar las posibles diferencias.

Finalmente, debemos mencionar una serie de limitaciones en nuestro estudio. Una de ellas es el tamaño de la muestra, que condiciona el poder estadístico de nuestros análisis. En este sentido, un factor determinante fue la dificultad para reclutar pacientes que tuviesen una situación clínica de estabilidad, en cuanto al control de la hipertensión en los últimos meses, y que no hubiesen tenido tampoco episodios de descompensación o eventos en caso de enfermedad vascular clínica, que no hubieran tenido modificaciones de tratamiento ni cambios significativos de peso ni sus hábitos de vida y accedieran a participar, teniendo particularmente en cuenta las características de los pacientes que son atendidos en nuestras consultas de referencia de riesgo vascular. Especial dificultad supuso la necesidad, como se había planteado en el diseño del estudio, de reclutar pacientes que además de la hipertensión arterial solo tuviesen uno de los otros cuatro criterios que definen el SM para la inclusión en el grupo sin SM. Consideramos que esto es debido a la elevada frecuencia con la que estas condiciones se presentan asociadas en un mismo individuo y al de pacientes de alto o de muy alto riesgo vascular que habitualmente acuden a unas Consultas especializadas de Riesgo Vascular como las nuestras, donde tuvo lugar el reclutamiento. Adicionalmente, es posible que la inclusión de pacientes sin ningún criterio de SM y menor riesgo vascular hubiese permitido encontrar diferencias más significativas entre los grupos, pero la inclusión de este perfil de pacientes hubiese resultado más difícil en la práctica asistencial habitual de la Consulta. Otra barrera que limitó la posibilidad de incluir un número mayor de pacientes en el estudio fue necesidad de realizar la RMN abdominal, una técnica compleja que requiere de personal con amplia experiencia para su realización

e interpretación de los resultados, y por otro lado costosa teniendo en cuenta los recursos limitados de los que disponemos. De hecho, la técnica fue realizada por el personal de Radiología fuera del horario laboral ya que no se trata de un estudio incluido en práctica clínica habitual.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio son varones e hipertensos, así como con sobrepeso/obesidad. Por tanto, la extrapolación de estos resultados a mujeres y a otros grupos de pacientes (por ejemplo, no hipertensos) debe hacerse con cautela.

Por último, y como se ha descrito y discutido anteriormente, en la interpretación de los resultados obtenidos del estudio de los biomarcadores, particularmente de las micropartículas, debemos considerar la elevada variabilidad interindividual observada en los niveles de los mismos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Hemos observado que el contenido porcentual de grasa pancreática es superior al encontrado en el hígado. Dicha diferencia de porcentaje de contenido graso entre ambos órganos fue particularmente superior (aproximadamente tres veces superior en páncreas que en hígado) en pacientes sin síndrome metabólico (SM) mientras que la diferencia se atenúa a la mitad en el grupo con SM; asimismo, la diferencia de lo observado con el acúmulo de grasa hepática (que fue aproximadamente el doble en pacientes con SM), en el caso del contenido de grasa pancreática no se observaron diferencias en aquellos con o sin SM.

El contenido de grasa hepática se ha correlacionado de forma directa y significativa con el contenido de grasa pancreática sólo en los pacientes sin SM. De igual manera, aquellos pacientes que cumplen un mayor número de criterios de SM presentan un mayor porcentaje de grasa hepática de forma progresiva, mientras que en el caso de la grasa pancreática hay un incremento de su contenido con el aumento del número de criterios en pacientes que cumplen de uno a tres, pero dicha tendencia no se mantiene en aquellos pacientes con 4 o 5 criterios.

En relación a los criterios individuales de SM, tanto la cantidad de grasa hepática como pancreática se han relacionado de forma directa y significativa con el IMC y con el perímetro abdominal, lo que sugiere que estos marcadores tradicionales de adiposidad general pueden ser buenos indicadores del grado de adiposidad visceral.

La grasa depositada en la cabeza pancreática, se ha correlacionado de forma significativa con un perfil de resistencia a la insulina más desfavorable en pacientes sin SM, de nuevo sugiriendo una posible mayor importancia

relativa del contenido graso pancreático en pacientes que aún no han desarrollado SM. Los pacientes con mayor contenido de grasa pancreática, independientemente de la presencia de SM, presentaron una mayor hiperfunción de las células beta pancreáticas.

En nuestro estudio observamos que los pacientes tratados con un fármaco del grupo IECA o ARA-2 presentaban aproximadamente tres veces menos contenido de grasa pancreática, lo que sugiere la posibilidad de que estos fármacos pudieran ejercer un efecto protector, o prevenir, el desarrollo de grasa pancreática; serían necesarios nuevos estudios para confirmar esta hipótesis.

No hemos encontrado relación entre el contenido de grasa visceral en hígado ni páncreas con el estado de la función endotelial medida por biomarcadores plasmáticos ni por flujimetría láser-doppler, salvo con la VCAM que sí se relacionó con el depósito de grasa pancreática en pacientes con SM. Al estudiar la relación entre los distintos biomarcadores entre sí y con el área de hiperemia por flujimetría, observamos una correlación entre el área de hiperemia y los niveles de micropartículas, pero no de ninguna de éstas con la VCAM. Este hallazgo sugiere que ambos biomarcadores podrían participar en diferentes mecanismos o vías fisiopatológicas en relación a la asociación entre grasa visceral y disfunción endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000;13:35–105.
2. Burt V, Whelton P, Rocella E, Brown C, Cutler J, Higgins M. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25(3):305-13.
3. Banegas J, Graciani A, Cruz-Troca J, León-Munoz L, Guallar-Castilón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension.* 2012;60:898-905.
4. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto M, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:572-8.
5. World Health Organization. *The World Health Report 2002: Risks to Health.* 2002. Geneva 27, Switzerland. p. 1-14.
6. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
8. Thomas F, Rudnichi A, Bacri A, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension.* 2001;37:1256–61.
9. Kannel W, Anderson K, Wilson P. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J.* 1993;125:1154-8.
10. Pickering G. *High Blood Pressure.* New York, NY: Grune and Stratton, Inc. 1968.
11. Kannel W, Brand N, Skinner J, al. e. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1967;67:48-59.
12. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera M. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press.* 2007;16:347-53.

13. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(4):389-96.
14. Vera O, Velasco M, Carballo J, Flores E, Espinoza M, De la Parte M, et al. Insulinemia: relationship with obesity and high blood pressure. *Am J Hypertens.* 2002;15:A187.
15. Hausberg M, Mark A, Hoffman R, al. e. Dissociation of sympathoexcitatory and vasodilator actions of modestly elevated plasma insulin levels. *J Hypertens.* 1955;13:1015-21.
16. Rowe J, Young J, Minaker K, al. e. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes.* 1982;30:219-25.
17. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo B, al. e. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension.* 1995;25:560-3.
18. Scherrer U, Randin D, Tappy L, al. e. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation.* 1994;89:2634-40.
19. Esler M. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* 2001;14:A264.
20. Esler M. The sympathetic system and hipertensión. *Am J Hypertens.* 2000;13:S99-105.
21. López-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets. *J Hum Hypertens.* 2002;16 Suppl 1:S100-3.
22. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens.* 2002;16 Suppl 1:S34-7.
23. Hynynen MM, Khalil RA. The vascular endothelin system in hypertension--recent patents and discoveries. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2006;1(1):95-108.
24. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens.* 1992;10(9):1025-31.
25. Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Pisconti A, et al. TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2791-8.
26. Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt Fuer Innere Med.* 1923;44:105-27.
27. Balkau B, Charles M. Comments on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the study of insulin resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16:442-3.
28. Alberti F, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, personal report of a WHO consultation. *Diabetes Med.* 1998;15:539-53.

29. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
30. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of the insulin resistance syndrome. *Diabet Metabolism ES*. 2002;28:364-76.
31. Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin [Barc]*. 2002;119:458-63.
32. Lebovitz H. Insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 (Suppl 2):S135-48.
33. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1507-607.
34. Ferrannini E. Insulin resistance is central to the burden of diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1997;13:81-6.
35. Baumgartner-Parzer S, Wallhausl W. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 (Suppl 2):S166-79.
36. Book C, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3110-6.
37. Culleton B, Larson M, Kannel W, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:7-13.
38. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50:1844-50.
39. Solomon C, Seely E. Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension*. 2001;37:232-9.
40. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2001;39:151-8.
41. Liao D, Sloan R, Cascio W, Folsom A, Liese A, Evans G. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 1998;21:2116-22.
42. Reaven G, Chen Y. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metabol Rev*. 1988;4:639-52.
43. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.

44. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-95.
45. Levy J, Matthews D, Hermans M. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21:2191-2.
46. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
47. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(9):2992-3002.
48. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010;375(9733):2267-77.
49. Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(5):E1009-17.
50. Moro C, Galgani JE, Luu L, Pasarica M, Mairal A, Bajpeyi S, et al. Influence of gender, obesity, and muscle lipase activity on intramyocellular lipids in sedentary individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3440-7.
51. Galgani JE, Vasquez K, Watkins G, Dupuy A, Bertrand-Michel J, Levade T, et al. Enhanced skeletal muscle lipid oxidative efficiency in insulin-resistant vs insulin-sensitive nondiabetic, nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E646-53.
52. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015-25.
53. Könnér AC, Brüning JC. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(1):16-23.
54. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(1):G1-4.
55. Smith J, Al-Amri M, Dorairaj P, Sniderman A. The adipocyte life cycle hypothesis. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(1):1-9.
56. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*. 2006;116(1):115-24.
57. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm*. 2006;74:443-77.
58. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(11):722-34.

59. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 4:S12-21.
60. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
61. Engl J, Sturm W, Sandhofer A, Kaser S, Tschoner A, Tatarczyk T, et al. Effect of pronounced weight loss on visceral fat, liver steatosis and adiponectin isoforms. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(4):238-44.
62. Srdić B, Stokić E, Korać A, Ukropina M, Veličković K, Breberina M. Morphological characteristics of abdominal adipose tissue in normal-weight and obese women of different metabolic profiles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(10):713-8.
63. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro ReC, Franceschini S, Geloneze B. Anthropometric indicators of insulin resistance. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):e14-23.
64. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommelrig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500-8.
65. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1509-17.
66. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 1991;14(12):1132-43.
67. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res.* 2003;11(1):5-16.
68. Hermsdorff HH, Monteiro JB. [Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(6):803-11.
69. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest.* 1995;96(1):88-98.
70. Marcus MA, Murphy L, Pi-Sunyer FX, Albu JB. Insulin sensitivity and serum triglyceride level in obese white and black women: relationship to visceral and truncal subcutaneous fat. *Metabolism.* 1999;48(2):194-9.
71. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 1999;48(5):1113-9.
72. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(4):463-7.

73. Bouchard C. Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(6 Suppl):1561S-5S.
74. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-7.
75. Tchoukalova YD, Koutsari C, Votruba SB, Tchkonja T, Giorgadze N, Thomou T, et al. Sex- and depot-dependent differences in adipogenesis in normal-weight humans. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(10):1875-80.
76. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(6):241-50.
77. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(4):267-76.
78. Bays H, Mandarinou L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):463-78.
79. Perreault L, Bergman BC, Hunerdosse DM, Playdon MC, Eckel RH. Inflexibility in intramuscular triglyceride fractional synthesis distinguishes prediabetes from obesity in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(8):1524-31.
80. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53(7):1270-87.
81. Romana BS, Chela H, Dailey FE, Nassir F, Tahan V. Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD): A Silent Spectator or the Fifth Component of Metabolic Syndrome? A Literature Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(6):547-54.
82. Shah N, Rocha JP, Bhutiani N, Endashaw O. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34 Suppl 1:S49-S56.
83. RF. O. The islands of langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol Bacteriol.* 1933:473-81.
84. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978;86A(5):367-73.
85. Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol.* 1984;15(7):677-83.
86. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(3):169-77.
87. Majumder S, Philip NA, Takahashi N, Levy MJ, Singh VP, Chari ST. Fatty Pancreas: Should We Be Concerned? *Pancreas.* 2017;46(10):1251-8.

88. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis*. 2020;38(2):143-9.
89. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124(24):e837-41.
90. Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2658-67.
91. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007;20(8):933-42.
92. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. *Cell Metab*. 2018;28(4):667.
93. Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, Barnes AC, Melhem S, Jesuthasan A, et al. Hepatic Lipoprotein Export and Remission of Human Type 2 Diabetes after Weight Loss. *Cell Metab*. 2020;31(2):233-49.e4.
94. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, Wallace MB, Scolapio J, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas*. 2009;38(6):672-5.
95. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(9):1747-54.
96. Crane JD, Yellin SA, Ong FJ, Singh NP, Konyer N, Noseworthy MD, et al. ELBW survivors in early adulthood have higher hepatic, pancreatic and subcutaneous fat. *Sci Rep*. 2016;6:31560.
97. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):461S-5S.
98. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):522-30.
99. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):355-65.
100. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014;271(1):104-12.

101. Pinte L, Balaban DV, Băicuș C, Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease - practices for clinicians. *Rom J Intern Med.* 2019;57(3):209-19.
102. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(3):200-5.
103. Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Steven S, Tiniakos D, Taylor R. Quantification of intrapancreatic fat in type 2 diabetes by MRI. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174660.
104. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology.* 1984;153(1):189-94.
105. Lindsell DR. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. *Lancet.* 1990;335(8686):390-3.
106. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14(5):403-8.
107. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA.* 2001;286(8):921-9.
108. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford).* 2007;9(2):92-7.
109. Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Lévy P, et al. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Cancer Res.* 2015;21(15):3522-8.
110. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, Stampfer MJ, Ogino S, Ma J, et al. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(2):95-103.
111. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(11):2792-800.
112. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7660-75.
113. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6.
114. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One.* 2013;8(5):e62561.
115. Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, Jacquier A, Ronsin O, Emungania O, et al. Ectopic fat storage in the pancreas using ¹H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(3):480-7.

116. Lu T, Wang Y, Dou T, Xue B, Tan Y, Yang J. Pancreatic fat content is associated with β -cell function and insulin resistance in Chinese type 2 diabetes subjects. *Endocr J*. 2019;66(3):265-70.
117. Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, et al. Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance. *Radiology*. 2015;276(1):129-36.
118. Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, Kodama Y, Tauchi S, Dohke M, et al. Lack of Independent Association Between Fatty Pancreas and Incidence of Type 2 Diabetes: 5-Year Japanese Cohort Study. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1677-83.
119. Lim S, Bae JH, Chun EJ, Kim H, Kim SY, Kim KM, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(5):739-48.
120. van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):478-85.
121. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
122. HOMA index. Diabetes Trials Unit, Universidad de Oxford, UK. www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator. [
123. Stiefel P, Moreno-Luna R, Vallejo-Vaz A. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-Doppler flowmetry? *Coron Artery Dis*. 2012;23:57-61.
124. Motamed N, Miresmail SJ, Rabiee B, Keyvani H, Farahani B, Maadi M, et al. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):269-74.
125. Ferrara D, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):21630-41.
126. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*. 1994;74(4):761-811.
127. Liu KH, Chan YL, Chan JC, Chan WB. Association of carotid intima-media thickness with mesenteric, preperitoneal and subcutaneous fat thickness. *Atherosclerosis*. 2005;179(2):299-304.

128. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(2):183-90.
129. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998;280(21):1843-8.
130. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(3):E657-63.
131. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism.* 2017;69:1-13.
132. Pieńkowska J, Brzeska B, Kaszubowski M, Kozak O, Jankowska A, Szurowska E. The correlation between the MRI-evaluated ectopic fat accumulation and the incidence of diabetes mellitus and hypertension depends on body mass index and waist circumference ratio. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226889.
133. Targher G, Rossi AP, Zamboni GA, Fantin F, Antonioli A, Corzato F, et al. Pancreatic fat accumulation and its relationship with liver fat content and other fat depots in obese individuals. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(8):748-53.
134. Patel NS, Peterson MR, Lin GY, Feldstein A, Schnabl B, Bettencourt R, et al. Insulin Resistance Increases MRI-Estimated Pancreatic Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal Controls. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:498296.
135. Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomäki V, et al. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol.* 2011;54(3):545-52.
136. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010;39(8):1185-90.
137. Milovanovic T, Dragasevic S, Stojkovic Lalosevic M, Zgradic S, Milicic B, Dumic I, et al. Ultrasonographic Evaluation of Fatty Pancreas in Serbian Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease-A Cross Sectional Study. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10).
138. Kato S, Iwasaki A, Kurita Y, Arimoto J, Yamamoto T, Hasegawa S, et al. Three-dimensional analysis of pancreatic fat by fat-water magnetic resonance imaging provides detailed characterization of pancreatic steatosis with improved reproducibility. *PLoS One.* 2019;14(12):e0224921.
139. Yamazaki H, Tsuchi S, Kimachi M, Dohke M, Hanawa N, Kodama Y, et al. Response to the letter by Dr. Tomoyuki Kawada regarding our manuscript: Independent association between

- prediabetes and future pancreatic fat accumulation: a 5-year Japanese cohort study. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):891-2.
140. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol*. 2016;16(4):578-83.
141. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):987-93.
142. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:77.
143. Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, et al. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity. *Pancreas*. 2017;46(3):358-65.
144. Yamazaki H, Tauchi S, Kimachi M, Dohke M, Hanawa N, Kodama Y, et al. Association between pancreatic fat and incidence of metabolic syndrome: a 5-year Japanese cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(12):2048-54.
145. Millgård J, Lind L. Acute hypertension impairs endothelium-dependent vasodilation. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94(6):601-7.
146. Lockette W, Otsuka Y, Carretero O. The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension. *Hypertension*. 1986;8(6 Pt 2):1161-6.
147. Dohi Y, Thiel MA, Bühler FR, Lüscher TF. Activation of endothelial L-arginine pathway in resistance arteries. Effect of age and hypertension. *Hypertension*. 1990;16(2):170-9.
148. Maeso R, Rodrigo E, Muñoz-García R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Cachofeiro V, et al. Factors involved in the effects of losartan on endothelial dysfunction induced by aging in SHR. *Kidney Int Suppl*. 1998;68:S30-5.
149. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20 Suppl 12:S193-5.
150. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*. 1993;21(6 Pt 2):929-33.
151. Stiefel P, Moreno-Luna R, Vallejo-Vaz AJ, Beltrán LM, Costa A, Gómez L, et al. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-Doppler flowmetry? *Coron Artery Dis*. 2012;23(1):57-61.

152. Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122091.
153. Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Capote F. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles. *Arch Med Res*. 2013;44(6):409-14.
154. Muñoz-Hernández R, Medrano-Campillo P, Miranda ML, Macher HC, Praena-Fernández JM, Vallejo-Vaz AJ, et al. Total and Fetal Circulating Cell-Free DNA, Angiogenic, and Antiangiogenic Factors in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Am J Hypertens*. 2017;30(7):673-82.
155. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, van Raalte DH, Muskiet MH, Pouwels PJ, et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):459-67.
156. Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2011;34(2):485-90.
157. Heber SD, Hetterich H, Lorbeer R, Bayerl C, Machann J, Auweter S, et al. Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population without cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177154.
158. Nadarajah C, Fananapazir G, Cui E, Gichoya J, Thayalan N, Asare-Sawiri M, et al. Association of pancreatic fat content with type II diabetes mellitus. *Clin Radiol*. 2020;75(1):51-6.