

# RIESGO DE COMORBILIDADES METABÓLICAS, INFLAMATORIAS Y CARDIOVASCULARES EN SOBREPESO Y OBESIDAD.

*Freddy Febres Balestrini, Anselmo Palacios Torres, José M Pereira, María A Tamayo, Eduardo Arias Rodríguez, Juan Colán Párraga.*

Instituto de Prevención Cardiometa bólica (IPCAM). Caracas-Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(1): 39-52

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la frecuencia, severidad e interacción entre las comorbilidades asociadas a sobrepeso y obesidad, responsables de generación de riesgo cardiometa bólico.

**Métodos:** Dieciséis comorbilidades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares fueron evaluadas en 1.410 personas de 30 a 79 años (promedio 51 años) relacionándolas al índice de masa corporal (IMC), durante un tutorial cardiometa bólico, con todas las evaluaciones realizadas dentro de 6 horas al ingreso de cada paciente.

**Resultados:** Se observó IMC normal: 27%, sobrepeso: 31,4%, obesidad: 41%. El incremento de peso y grasa, aumentó más de 6 veces el síndrome metabólico e hígado graso, más del doble prediabetes y diabetes (DM2), con aumento de hipertensión (HTA), hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, dislipidemia, aterosclerosis en carótidas, enfermedad periodontal (EPO) y enfermedad cardiovascular subclínica. Se encontró que los mayores determinantes de riesgo cardiovascular en obesidad y sobrepeso, fueron: HTA, edad y EPO. La periodontitis en pacientes obesos aumentó 4 veces DM2 en relación a encías sanas. En pacientes obesos hipertensos, el control de la HTA con antihipertensivos, no disminuyó las comorbilidades asociadas a HTA.

**Conclusión:** 1) En comparación al IMC normal, hubo incremento significativo de comorbilidades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares en sobrepeso, más acentuado e inductor de mayor riesgo en obesidad. 2) IMC, HTA, edad y EPO incrementaron las comorbilidades. 3) Las comorbilidades inducidas por HTA, no disminuyeron con el uso de drogas antihipertensivas. 4) Al disminuir el IMC y la grasa visceral, disminuyen las comorbilidades asociadas, mejorando el pronóstico.

**Palabras clave:** Obesidad; comorbilidades; riesgo cardiometa bólico; enfermedad periodontal.

# RISK OF METABOLIC, INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES IN OVERWEIGHT AND OBESITY.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the frequency, severity and interaction between comorbidities related to overweight and obesity, responsible for the generation of cardiometa bolic risk.

---

Artículo recibido en: septiembre 2020. Aceptado para publicación en: octubre 2021.

Dirigir correspondencia a: Freddy Febres Balestrini. Email: freddy.febresbalestrini@gmail.com

**Methods:** Sixteen inflammatory, metabolic and cardiovascular comorbidities were evaluated in 1,410 people from 30 to 79 years old (average 51 years) in relation to body mass index (BMI), during a cardiometabolic tutorial; all evaluations were carried out within 6 hours of each patient's admission.

**Results:** Normal BMI 27%, overweight 31.4%, obesity 41%. The increase in weight and fat, increased more than 6 times the incidence of metabolic syndrome and fatty liver, more than double prediabetes and diabetes (T2D), with significant increase in arterial hypertension (AH), left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, carotids atherosclerosis, dyslipidemia, periodontal disease (POD), and subclinical cardiovascular disease. The mayor determinants of cardio metabolic risk in obesity were: AH, age, and POD. Periodontitis in obese patients increase 4 times T2D in relation to healthy gums. In obesity, adequate control of AH with antihypertensive non decreased elevated comorbidities induced by AH.

**Conclusion:** 1) It was demonstrated in relation to normal BMI, a significant increase in metabolic, inflammatory and cardiovascular comorbidities in overweight, and of greater risk in obesity. 2) BMI, age, AH and POD, significantly increased comorbidities. 3) Frequency of comorbidities induced by AH, do not decrease with antihypertensive drugs treatment. 4) By reducing BMI and visceral fat, the associated comorbidities decrease, improving the prognosis.

**Keywords:** Obesity; comorbidities; cardiometabolic risk; periodontal disease.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una pandemia caracterizada por excesiva acumulación de grasa, que lleva a aumento desproporcionado del peso corporal en relación a la talla, inflamación crónica sistémica (ICS) inmunológica, mayor riesgo para la salud y disminución de la calidad y expectativa de vida. El exceso de grasa corporal en obesidad se considera mayor del 25% en hombres y del 30% en mujeres<sup>1-2</sup>. El riesgo depende de múltiples comorbilidades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares, que se desarrollan en silencio y progresan hasta manifestarse. El depósito de grasa del tejido adiposo blanco se divide en grasa visceral y subcutánea. La acumulación de grasa visceral o central (obesidad androide) está asociada a ICS, resistencia a insulina (RI), estrés oxidativo y lipotoxicidad, con aumento del riesgo metabólico y cardiovascular, mientras que la acumulación de grasa subcutánea en glúteos, cadera y muslos (obesidad ginecoide) tiene menores efectos adversos e inclusive puede proteger de complicaciones metabólicas mayores como ICS, sin embargo, al excederse la acumulación de grasa se expande hacia las vísceras<sup>3</sup>.

El tejido adiposo es el tejido endocrino dominante en el paciente obeso, es multifuncional y altera la homeostasis, secretando más de 50 hormonas

(adipoquinas), como: leptina, adiponectina, apelina, asprocina, angiotensinógeno, renina, angiotensina, ECA (AT1 y AT2), resistina, adipsina, visfatina, ormentina, factor agouti, prostaglandinas E2, esteroides sexuales, corticoides; citoquinas (IL6, FNT $\alpha$ , MCP-1, IGF-1, etc.), factores de crecimiento y neurotróficos, PAI-1, micro RNA, entre otros. Se induce lipotoxicidad por liberación de ácidos grasos libres, acumulación intracelular de ácidos grasos no esterificados, triglicéridos y ceramidas que promueven estrés del retículo endoplásmico, desacoplamiento mitocondrial, estrés oxidativo, alteración de función y composición de la membrana, inflamación y muerte celular en diferentes órganos<sup>4</sup>. Este tejido contiene células residentes activas: pre-adipocitos, células madres mesénquimales "Stem Cells", células vasculares y células del sistema inmune (macrófagos, monocitos, neutrófilos, linfocitos, etc.), que contribuyen con la fisiología y fisiopatología del tejido adiposo<sup>4,5</sup>. El estrés y muerte del adipocito activa el sistema inmunológico, acumulando macrófagos tipo 1 y otras células inmunes que producen citoquinas inflamatorias, inductoras de ICS de bajo grado, que interfiere con la acción de la insulina, produce activación simpática y secreción de múltiples hormonas, llevando al síndrome metabólico, hipertensión (HTA), hígado graso (HG), diabetes mellitus tipo 2 (DM2),

enfermedad cardiovascular (ECV), cánceres, etc.<sup>5</sup>. Estas alteraciones metabólicas son influenciadas por edad, sexo, factores genéticos, étnicos y ambientales<sup>4,5</sup>.

La esteatosis pericárdica se ha asociado a fibrilación auricular y disfunción del ventrículo. La grasa peri-vascular promueve aterosclerosis e HTA<sup>6</sup>. El hígado graso no alcohólico genera hepatitis, cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer hepatocelular; la grasa renal genera disfunción e HTA<sup>5,6</sup>; la grasa muscular esquelética y pancreática genera RI<sup>6,7</sup>. La obesidad produce mayor permeabilidad intestinal, con mayor entrada de lipopolisacáridos bacterianos a la circulación, generando mayor ICS y disfunción metabólica<sup>4,7-9</sup>.

En sobrepeso, y principalmente en obesidad, existe aumento progresivo de comorbilidades como síndrome metabólico, HTA, dislipidemia, DM2, ECV, enfermedad hepática, litiasis vesicular y cánceres<sup>9-12</sup>. Estos cambios se explican debido a la heterogeneidad del tejido adiposo blanco<sup>13,14</sup>. Se encuentran diferentes clases de tejido adiposo blanco que tienen diferentes metabolismos y diferentes vías de comunicación con otros tejidos, por secreción de péptidos, lípidos y micros-RNA, afectando el metabolismo sistémico en forma diferente.

El objetivo de este trabajo fue, en un lapso de 6 horas, detectar y correlacionar la frecuencia de 16 comorbilidades que se asocian a sobrepeso y obesidad, donde se destacan entre las mayores inductoras de riesgo, HTA, edad, diabetes y un factor olvidado “la enfermedad periodontal” (EPO).

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Estudio de tipo observacional transversal. Población conformada por 1.410 personas de 30 a 79 años (promedio 51 años), que asistieron voluntariamente al Instituto de Prevención Cardiometabólica “IPCAM”, en Caracas, Venezuela, a una evaluación tutorial cardiometabólica preventiva, desde octubre

del 2011 a septiembre del 2017. Los pacientes ingresaron de 7 a 7,30 am de lunes a viernes, las evaluaciones se realizaron secuencialmente en un lapso promedio de 6 horas y en un solo ambiente, se evaluaron en promedio 4 pacientes/día, con un cupo máximo de 8 pacientes/día, todos en buen estado general, asintomáticos y sin diagnóstico previo de enfermedad cardíaca. Fueron evaluados 515 mujeres y 895 hombres, (49,3% de 30 a 59 años y 50,7% de 60 a 79 años). De ellos, 599 estaban en tratamiento por HTA, 387 con prediabetes y 192 con DM2, pero sin síntomas o complicaciones clínicas mayores. Este trabajo ofrece características integrales especiales que le dan un valor adicional a los resultados: 1) Participaron 1410 personas asintomáticas que fueron evaluadas el mismo día, dentro de las 6 horas a su ingreso, por especialistas seleccionados y con los mismos equipos. 2) La mayoría de integrantes correspondía a una clase económica y social media o media alta con educación superior. 3) Todas las evaluaciones clínicas e instrumentales se realizaron en un mismo ambiente, en un lapso aproximado de 6 horas por individuo. 4) El informe final de cada paciente fue discutido y acordado por los especialistas involucrados en la evaluación. 5) Se firmó un acuerdo de consentimiento de las evaluaciones y de uso de los datos sin revelar públicamente la identidad. .

**Procedimiento:** La evaluación tutorial integral, que se realizó, se describe a continuación:

- 1) Signos corporales: Pulsos, tensión arterial (3 tomas) con 5 minutos de descanso sentado, talla, peso, circunferencia de cintura.
- 2) Laboratorio: Hematología. Perfiles de lípidos, renal, hepático, tiroideo, prueba de tolerancia glucosada, ácido úrico, proteína C reactiva ultrasensible, filtración glomerular estimada, albumina/creatinina en orina, heces y orina.
- 3) Consulta odontológica.
- 4) Ecografía de abdomen y pelvis en ayunas.
- 5) Electrocardiograma (ECG) de reposo.
- 6) Espirometría sin broncodilatadores.
- 7) Ecocardiografía doppler bidimensional
- 8) Doppler de arterias de miembros inferiores
- 9) Ecografía de pared intima-media de ambas arterias carótidas.

- 10) RX de tórax: anteroposterior y lateral.
- 11) Encuestas realizadas en el tutorial: Framingham score, estrés y disfunción eréctil.
- 12) Consulta endocrinológica-metabólica.
- 13) Consulta de cardiología
- 14) Informe de consenso entre especialistas, tratamiento, referencias, etc.

Las muestras de laboratorio se tomaron en ayunas en el "IPCAM" y fueron procesados la misma mañana en el "Laboratorio Bioelectrónico" en la "Clínica Americana", con equipo automatizado "Mindray BS-200E", usando controles marca "Randox" y reactivos comerciales de Roche Diagnóstico CA. **La Proteína C Reactiva (PCR) ultrasensible**, marcador de inflamación sistémica, se procesó por métodos inmunoquímicos de nefelometría, se consideró alta  $\geq 2$  mg/L, de acuerdo al consenso ACC/AHA<sup>15</sup>.

**Masa Corporal:** Se utilizó el Índice de Masa Corporal (IMC) en Kg/m<sup>2</sup>. IMC normal: 18,5-24,9. Sobrepeso: 25-29,9. Obesidad general:  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>. Obesidad grado I: 30-34,9. Obesidad grado II: 35-39,9. Obesidad grado III:  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>. **Hipertensión arterial:** Se definió como el promedio de 3 tomas previo reposo de 5 minutos sentado, en las 6 horas del estudio. Se clasificó HTA:  $\geq 140/90$  mm de Hg, o diagnóstico previo y tratamiento con antihipertensivos por indicación médica, cuando hubo confusión se realizó monitoreo de 24 horas de TA o se recomendó tomar TA en casa previo reposo. El diagnóstico de **diabetes y prediabetes** se realizó por curva de tolerancia glucosada usando 75 gramos de glucosa en ayunas (basal y 2 horas), bajo criterios diagnósticos recomendados por OMS. Previo a la curva se tomó glucemia capilar; con glucemia capilar  $\geq 140$  mg/dl o diagnóstico previo de diabetes, se practicó glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada. **Dislipidemia:** se definió como: tratamiento hipolipemiente por indicación médica o presencia en ayunas de LDL-C  $\geq 130$  mg/dl, HDL-C  $\leq 40$  en hombres y  $\leq 50$  mg/dl en mujeres, o triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl. **Enfermedad Cardiovascular Subclínica (ECVS):** se incorporó del estudio del Grupo Framingham<sup>16</sup>; el diagnóstico de enfermedad

ECVS se hizo cuando uno o más de los siguiente parámetros fueron detectados: Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) por doppler, microalbuminuria (Alb./Creatinina.  $\geq 30$  mg/dl), Enfermedad Arterial Periférica (EAP) por doppler de miembros inferiores. **Ecografía de carótidas:** Ecografía de alta resolución (Ultrasonido-doppler 2D, marca Siemens), con traductor de 7,5 MHz en ambas carótidas común e internas, incremento de intima-media de acuerdo a las tablas del: "Multi-Ethnic study of atherosclerosis"<sup>17</sup>. **Placa aterosclerótica:** marcador de severidad de aterosclerosis, se definió por el consenso de Hamburgo<sup>18</sup>, como una lesión localizada en la pared vascular que invade la luz arterial por lo menos 0,5 mm o al menos en un 50% de la distancia del complejo íntima media que lo circunda, o una estructura focal de un espesor de 1,5 mm medida desde la interfaz media-adventicia a la interfaz íntimalumen. **Aterosclerosis de carótidas:** Se obtuvo de la suma del aumento (75th) de intima media arterial más presencia de placas. **Diagnóstico de Síndrome Metabólico:** se adoptó de la definición del "National Cholesterol Education Program" (NCEP), usando como diagnóstico 3 de los 5 enunciados: 1) Circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres, u obesidad. 2) Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, o tratamiento. 3) HDL-C  $\leq 40$  en hombres y  $\leq 50$  mg/dl en mujeres, o tratamiento. 4) Tensión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg, o tratamiento. 5) Glucosa  $\geq 100$  mg/dl o tratamiento. **Hígado graso:** se diagnosticó por ecografía abdominal en ayunas usando un equipo marca Philips 2 D con transductor abdominal, ecográficamente se clasificó en HG-0: Hígado normal con eco arquitectura normal del hígado. HG-1: HG moderado, hay incremento discreto y difuso de la ecogenicidad hepática con visualización normal de diafragma y pared de vena porta. HG-2: aumento moderado de ecogenicidad hepática con impedimento discreto de visualización de diafragma y pared de vena porta. HG-3: severo, marcado aumento de la ecogenicidad hepática con visualización ausente o pobre de diafragma, vena porta, y parte posterior del lóbulo derecho del hígado<sup>19</sup>. **Evaluación periodontal:** después de interrogatorio y evaluación general de la cavidad

oral, usando sonda ISO universal en el extremo apical del surco en 6 localizaciones de todos los dientes presentes, se detectaron localizaciones sangrantes y profundidad de pérdida de inserción del diente en encías<sup>20,21</sup>. **Enfermedad periodontal:** inflamación gingival, definida en: **Gingivitis**  $\geq 10\%$  de localizaciones sangrantes estimuladas por sondaje en el extremo apical del surco de los dientes presentes, con profundidades  $< 3$  mm, gingivitis localizada:  $10\%$  a  $30\%$  de sangrado; generalizada:  $> 30\%$  de sangrado. Zonas sangrantes  $\leq$  de  $10\%$  fueron descartadas. **Periodontitis:** sangrado inducido, asociado a pérdida de inserción clínica con sondaje  $\geq 3$  mm en dos o más dientes no adyacentes, asociado a bolsas periodontales infectadas. En ocasiones se recurrió a estudios radiológicos para la evaluación periodontal. Se realizó odontodiagrama. **Disfunción eréctil:** Se determinó usando el cuestionario Índice Internacional de Función Eréctil-5, "sexual health inventory for men"<sup>22</sup>, de acuerdo a la puntuación obtenida se consideró la disfunción eréctil como grave (5-10 puntos), media (11-15 puntos) y ligera (16-20 puntos), función eréctil normal ( $\geq 21$  puntos); este cuestionario fue corroborado con cada paciente durante la consulta clínica endocrino-metabólico.

**Análisis estadístico:** Cálculo del promedio y desviación estándar de las variables continuas; en el caso de variables nominales, cálculo de frecuencias y porcentajes. Las relaciones entre

variables nominales se realizaron con la prueba chi-cuadrado de Pearson. La comparación de porcentajes entre los diferentes grupos, se realizó con la prueba Z de proporciones. El riesgo cardiovascular se calculó con el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calculó con sus frecuencias y porcentajes. El riesgo cardiometabólico asociado a cambios de peso en relación a las variables epidemiológicas y clínicas, se evaluó con regresión logística binaria. Se consideró una asociación estadísticamente significativa si  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con SPSS 24.

## RESULTADOS

Se estudiaron 1410 pacientes de 30 a 79 años; se encontró IMC normal en 381 (27%), sobrepeso en 444 (31,4%), obesidad en general en 585 (41%), integrada, por: grado I: 379 (26,8%), grado II: 155 (10,9%) y grado III: 51 (3,6%). En todas las décadas predominó la obesidad al sobrepeso con excepción de la séptima donde se igualó.

**Tabla I:** se muestra la frecuencia de prediabetes, diabetes, síndrome metabólico, dislipidemia, hígado graso, proteína C reactiva ultrasensible y enfermedad periodontal (gingivitis + periodontitis) por IMC. Estas 7 comorbilidades metabólicas e inflamatorias fueron significativamente más frecuentes en los sujetos con sobrepeso y obesidad.

**Tabla I.** Comorbilidades metabólicas e inflamatorias, según el estado nutricional en los 1410 pacientes del estudio.

Condición	Prediabetes	DM2	Sind. Metab.	Dislipidemia	Hígado graso	PCR us $> 2$ mg/l	EPO
<b>Peso normal</b> 381 P (27,0%)	19,6	7,8	13,3	58,7	14,4	40,6	47,7
<b>Sobrepeso</b> 444 P (31,4%)	28,7*	12,1	69,2*	70,7*	55,0*	45,1	69,6*
<b>Obesidad</b> 585 P (41,5%)	31,4*	18,4*	90,3*	76,2*	81,0*	50,4*	73,1*
<b>Prueba P Chi2</b>	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001

Datos en %. Significativo\* ( $p \leq 0,05$ ). DM2: diabetes 2, Sind metab: síndrome metabólico. PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible. EPO: enfermedad periodontal: gingivitis + periodontitis (PO).

**Tabla II:** se muestra la progresión de comorbilidades cardiovasculares entre peso normal, sobrepeso y obesidad, especialmente en marcadores de riesgo cardiovascular, HTA, HVI, disfunción diastólica (DD), aterosclerosis de carótidas y ECVS. La obesidad mostró aumento significativo en HTA, HVI, DD, aterosclerosis y placas en carótidas y ECVS. El sobrepeso en HTA,

DD, ATE carótidas, ECVS. No hubo diferencia significativa en enfermedad arterial periférica (EAP), disfunción eréctil y micro albuminuria. Aunque no fueron graficadas, se observaron aumentos significativos en las frecuencias de HTA, micro albuminuria, ATE, placas en carótidas y ECVS, entre obesidad grado I y grado III.

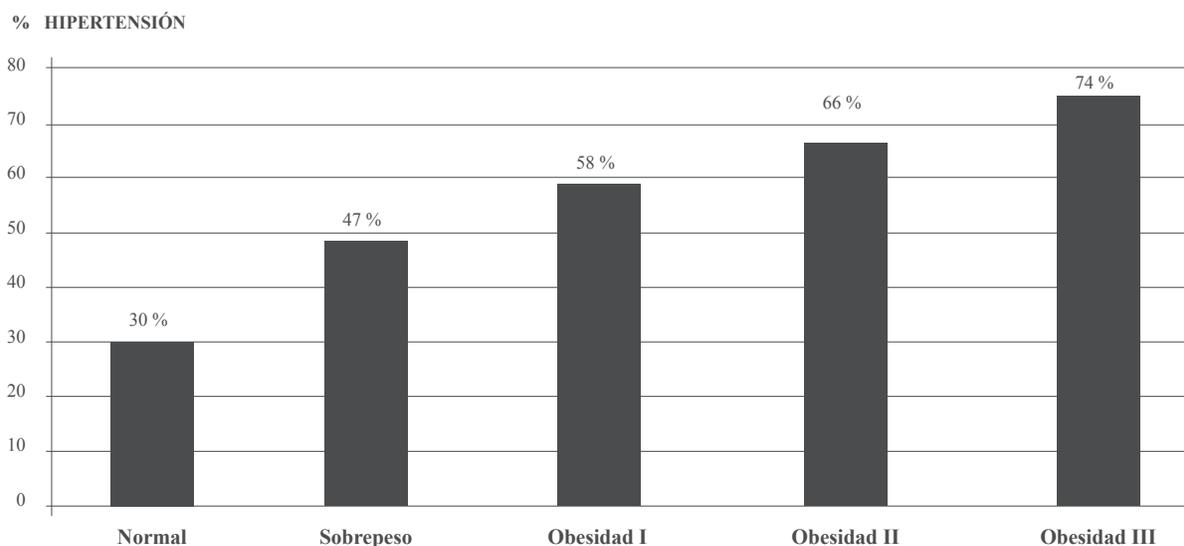
**Tabla II.** Comorbilidades cardiovasculares según el estado nutricional en los 1410 pacientes del estudio.

Condición	HTA	HVI	DD	ATE Carót	Placas Carót	EAP	Disf Erect	Album orina	ECVS
<b>Peso normal</b> 381 P (27,0%)	30,1	20,2	21,7	28,0	10,2	9,9	30,9	19,9	37,0
<b>Sobrepeso</b> 444 P (31,4%)	46,7*	25,3	35,2*	43,5*	13,9	9,4	30,0	16,4	53,0*
<b>Obesidad</b> 585 P (41,5%)	59,3*	36,9*	38,8*	52,3*	17,7*	10,2	31,6	18,9	63,4*
<b>Prueba P Chi2</b>	0,001	0,001	0,001	0,001	0,021	0,540	0,543	0,681	0,001

Datos en %. Significativo ( $p \leq 0,05$ ). HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; EAP: enfermedad arterial periférica; Disf Erect: disfunción eréctil; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

**Figura I:** se muestra la influencia que tiene el incremento del IMC en el aumento de HTA, ascendiendo progresiva y significativamente desde 30% con IMC normal hasta 74% en obesidad grado III.

### INDICE DE MASA CORPORAL



**Fig. 2.** Hipertensión arterial en relación al IMC en los 1410 pacientes del estudio, 673 (48%) tomando antihipertensivos o con hipertensión arterial corroborada, 737 (52%) con tensión arterial normal.

**Tabla III:** se muestra como la HTA magnificó las comorbilidades metabólicas, en sujetos con peso normal, sobrepeso y obesidad, siendo este aumento estadísticamente significativo para DM2, síndrome metabólico, hígado graso, EPO y PCRus (Valor de  $p < 0,05$ ). Se observa que en obesidad con HTA, la incidencia de DM2, síndrome metabólico, hígado graso y EPO es mucho más frecuente que en el grupo de IMC normal con HTA.

**Tabla III.** Comorbilidades metabólicas e inflamatorias, influencia de la hipertensión arterial sobre el índice de masa corporal.

Condición	Prediabetes	DM2	Sind. Metab.	Dislipidemia	Hígado graso	EPO	PCR $\geq 2$
<b>IMC Normal, sin HTA.</b> 266 P (70 %)	18,0	3,0	6,0	52,2	12,0	43,2	35,7
<b>IMC Normal, con HTA.</b> 115 P (30 %)	23,4	19,1*	28,6*	73,9*	20,0*	58,2*	52,1*
<b>Sobrepeso, sin HTA.</b> 234 P (52,7 %)	25,6	5,1	52,1	64,1	45,2	64,1	41,8
<b>Sobrepeso, con HTA.</b> 210 P (47,2 %)	32,2	19,9*	88,1*	78,1*	65,8*	75,8*	48,8
<b>Obesidad, sin HTA.</b> 238 P (40,6 %)	30,6	7,6	81,9	80,0	72,2	67,2	47,0
<b>Obesidad, con HTA.</b> 347 P (59,3 %)	31,9	25,9*	96,8*	79,8	87,0*	77,2*	52,7

Datos en %, Significativo (\*) respecto a no HTA ( $p < 0,05$ ). DM2: diabetes tipo 2; EPO: enfermedad periodontal; PCR: proteína C reactiva ultrasensible.

**Tabla IV:** la presencia de HTA se asoció con una mayor frecuencia de comorbilidades cardiovasculares en todos los rangos de masa corporal; entre hipertensos obesos vs hipertensos con IMC normal, la obesidad agravó ATE carótidas, HVI y ECVS, mostrando que a medida que aumenta el IMC y el contenido de grasa visceral, se incrementan las alteraciones metabólicas y cardiovasculares.

**Tabla IV.** Comorbilidades cardiovasculares, influencia de la hipertensión arterial sobre el índice de masa corporal.

Condición	Album orina	ATE Carót	Placas Carót	HVI	DD	EAP	Disf Erect	ECVS
<b>IMC Normal, sin HTA.</b> 266 P (70 %)	11,6	16,1	3,0	8,2	8,6	2,6	12,2	22,5
<b>IMC Normal, con HTA.</b> 115 P (30 %)	29,1*	22,7*	26,9*	26,9*	52,1*	9,9*	58,2*	70,4*
<b>Sobrepeso, sin HTA.</b> 234 P (52,7 %)	8,5	20,9	6,4	8,1	13,6	3,4	13,9	33,7
<b>Sobrepeso, con HTA.</b> 210 P (47,2 %)	25,1*	39,3*	22,2*	44,5*	59,2*	12,3*	48,2*	74,4*
<b>Obesidad, sin HTA.</b> 238 P (40,6 %)	9,2	29,8	7,1	14,7	17,2	4,2	15,0	42,4
<b>Obesidad, con HTA.</b> 347 P (59,3 %)	25,6*	37,7*	25,0*	52,1*	53,6*	14,4*	42,6*	77,8*

Datos en %, significativo (\*)  $p < 0,05$ . ATE Carót: aterosclerosis carotídea; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; EAP: enfermedad arterial periférica; Disf Erect: disfunción eréctil; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

**Tabla V:** se encontraron diferencias significativas entre 238 pacientes obesos con TA normal (40,6%) y 303 con HTA (59,4%), de los cuales 87% estaba bajo tratamiento antihipertensivo (52,5% TAS < 140 y 47,5 % con TAS  $\geq$  140 mm Hg), y 13% sin tratamiento, diagnosticados durante este

tutorial. Se muestra que la HTA aun controlada adecuadamente, inclusive TAS  $\leq$  120 mm Hg, mantienen una frecuencia de comorbilidades significativamente altas (valor  $p \leq 0,05$ ) en relación a obesos con TA normal.

**Tabla V.** Hipertensión arterial asociada a obesidad. 347/585, 59,3 % de los pacientes obesos con hipertensión arterial, 87 % en tratamiento antihipertensivo.

Comorbilidad	DM2	HVI	DD	ATE Carót	Placas Carót	EAP	Sind. Metab.	ECVS	ERC
<b>238 P. 40,6 % Obeso TA NORMAL</b>	7,5	14,7	17,2	29,8	7,1	4,2	81,9	42,4	2,5
<b>HIPERTENSIÓN CON TRATAMIENTO</b>									
<b>79 P = 13,5 % HTA TRATADA TAS 121-139.</b>	35,4*	39,2*	51,8*	29,1	25,3*	17,7*	98,5*	69,6*	5,0
<b>80 P = 13,5 % HTA TRATADA TAS 121-139.</b>	23,7*	63,7*	52,5*	30,0	22,5*	15,0*	92,5*	77,5*	5,0
<b>144 P = 24,6 % HTA TRATADA TAS <math>\geq</math> 140.</b>	26,3*	56,2*	61,8*	43,7*	27,7*	14,6*	97,9*	83,3*	9,0*
<b>HIPERTENSIÓN SIN TRATAMIENTO</b>									
<b>44 P = 7,5 % HTA NO TRATADA TAS <math>\geq</math> 140.</b>	11,4	40,9*	31,8*	44,2*	20,4*	6,8	97,7*	75,6*	4,5

Datos en %, significativo (\*)  $p < 0,05$ , respecto a obesos no hipertensos. DM2: diabetes tipo 2; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; EAP: enfermedad arterial periférica; Sind.Metab: síndrome metabólico; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

**Tabla VI:** edad en obesidad. Los pacientes obesos  $\geq$  50 años muestran mayores comorbilidades que los < de 50 años (30 a 49 años), especialmente

en HTA, HVI, DD, ATE y placas en carótidas (4 veces mayor), EAP, disfunción eréctil, y ECVS. La EPO no fue significativa.

**Tabla VI.** Comorbilidades cardiometabólicas, influencia de la edad en obesidad en los 585 pacientes obesos del estudio.

Condición	HTA	HVI	DD	ATE Carót	Placas Carót	EAP	EPO	Disf Erect	ECVS
<b>Obesidad 30 - 49 años 302 P (51,6 %)</b>	44,3	26,4	18,2	37,0	7,2	4,6	72,1	15,9	50,9
<b>Obesidad 50 - 79 años 238 P (48,4 %)</b>	75,2*	48,0*	60,4*	60,7*	28,9*	16,2	74,2	51,5*	76,6*
<b>Prueba P Chi2</b>	0,001	0,001	0,001	0,001	0,021	0,001	0,302	0,001	0,001

Datos en %, comorbilidades en obesos de 30 a 49 años vs. mayores de 50 años. HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; EAP: enfermedad arterial periférica; EPO: enfermedad periodontal; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

**Tabla VII:** salud de encías en obesidad: 156 obesos con encías sanas (26,7%), 429 con EPO (73,3%), de los cuales: 371 con gingivitis (63,4%) y 58 con periodontitis, (9,9%). Relacionados a obesos con encías sanas, la gingivitis incrementó 15% y la Periodontitis (PO) 34%, más PCRus. La periodontitis (PO) mostró aumento significativo

(valor  $p < 0,001$ ) en: HTA, HVI, DD, aterosclerosis y placas en carótidas y ECVS. Los obesos con PO respecto a obesos con encías sanas, cuadruplicaron la frecuencia de DM2, con 20% más HTA, HVI, DD y significativo incremento de aterogénesis en carótidas e incremento no significativo de EAP.

**Tabla VII.** Comorbilidades cardiometabólicas, influencia de la enfermedad periodontal en los 585 pacientes obesos del estudio.

Condición	HTA	PCR us > 2 mg/l	ATE Carót	Placa Carót	HIV	DD	EAP	DM2	ECVS
<b>Obesidad</b>									
<b>Encía sana</b> 156 P (26,6 %)	50,3	31,4	43,3	15,9	30,5	28,6	9,5	9,6	52,2
<b>Obesidad</b>									
<b>Gingivitis</b> 371 P (63,4 %)	60,9*	56,0*	54,1*	16,7	37,7*	40,4*	9,7	19,1*	65,7*
<b>Obesidad</b>									
<b>Periodontitis</b> 58 P (10,0 %)	72,4*	65,5*	60,3*	29,3*	50,0*	56,8*	15,5	37,9*	79,3*
<b>Prueba P Chi2</b>	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,061	0,001	0,001

Datos en %. \* significativo:  $p < 0,05$ . HTA: hipertensión arterial; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; HIV: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; EAP: enfermedad arterial periférica; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

## DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró mayor frecuencia de obesidad que sobrepeso (41,4% vs. 31,4%), con excepción de la séptima década donde se igualaron. El sobrepeso y obesidad representó el 72,8% en los 1410 pacientes, evidenciando la severidad de la pandemia de obesidad para ese momento. Se aprecia que el incremento de peso por acumulación de grasa, aumentó más de 6 veces la frecuencia de síndrome metabólico e hígado graso y más del doble la frecuencia de prediabetes y DM2, con incremento significativo en dislipidemia, PCRus, y EPO. El incremento significativo de PCRus como marcador de inflamación sistémica, mostró mayor frecuencia en obesidad respecto a peso normal de 40,6% a 50,4%. Estos cambios metabólicos inflamatorios (metainflamación), se reflejan en el incremento de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares, con aumento significativo de HTA (30,1% a 59,3%), sobrecarga sistólica (HVI, DD), aterosclerosis y placas en carótidas y ECVS. Se ha publicado que el aumento

de comorbilidades en obesos, se ha asociado a más diabetes, enfermedades cardiovasculares y cánceres<sup>3-12,16,23</sup>.

También se encontró en obesidad un incremento significativo de enfermedad periodontal que magnificó la ICS en los pacientes obesos. La inflamación de encías (EPO) aumenta la permeabilidad endotelial con bombardeo constante de bacterias y polisacáridos bacterianos a la circulación sistémica<sup>24</sup>, que se suma al aumento de permeabilidad intestinal inducido por obesidad<sup>4,7,9</sup>.

Se confirma la correlación directa entre incremento del IMC y la frecuencia de HTA que, en este estudio, va de 34% con IMC normal hasta 74% con obesidad grado III. La hipertensión y la obesidad se relacionan directamente, por: activación en el tejido adiposo visceral del “Sistema Renina-Angiotensina (SRA), secreción de citoquinas inflamatorias, activación simpática, derivada de la respuesta inflamatoria por hipertrofia y disfunción

del adipocito, y aumento de Lipopolisacáridos bacterianos circulantes por mayor permeabilidad intestinal. La ICS-resistencia a insulina, estrés oxidativo-SRA activado, actúan en el endotelio aumentando la inflamación vascular, crea disfunción renal con mayor reabsorción de sodio y del tono simpático, resistencia vascular e HTA<sup>4,25-27</sup>. Se muestra la influencia negativa de la HTA, promoviendo comorbilidades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares que se agravan con el incremento del IMC. En un trabajo por publicar realizado con esta misma data se encontró 80,8% de HTA en los 192 pacientes diabéticos del estudio, además, la HTA en los 673 pacientes hipertensos, aumentó 4 veces la frecuencia de diabetes (5,1 a 22,9%); incidencia similar ha sido reportada<sup>28,29</sup>.

El Dr. Frédérique Thomas y colaboradores<sup>30</sup>, del Centro de Investigaciones Preventivas de París, en un extenso estudio de seguimiento de 240.000 franceses de 18 a 95 años (139.562 hombres y 104.236 mujeres), seguidos por 25 años (promedio  $14,1 \pm 2$  años), relacionó sobrepeso y obesidad con muerte cardiovascular, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial, y encontró que la HTA es el factor determinante en la muerte cardiovascular de personas con sobrepeso u obesidad; concluyó que la diabetes o la hipercolesterolemia sin HTA, no aumentó la mortalidad cardiovascular. Otros estudios también señalan que la HTA es el factor determinante del riesgo cardiovascular en obesidad<sup>31,32</sup>. En este estudio se muestra que la HTA, sin importar la masa corporal, incrementó las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares, siendo más severa en obesidad, se encontró que la HTA en pacientes obesos fue el mayor promotor de comorbilidades cardiometabólicas, como: aterosclerosis y placas en carótidas, enfermedad arterial periférica, disfunción eréctil, síndrome metabólico, prediabetes y diabetes tipo 2. El UKPDS<sup>33</sup> señaló que la HTA es el mayor determinante de la progresión de la diabetes tipo 2.

Se encontró que la frecuencia de comorbilidades inducidas por HTA, no se lograron reducir con el uso de antihipertensivos, aun logrando disminuir

la HTA a niveles adecuados, como  $TAS \leq 120$  mmHg, hallazgos similares lo hemos encontrado en 673 hipertensos de un estudio por publicar con la misma data. A pesar del indiscutible beneficio del tratamiento antihipertensivo en reducir el riesgo cardiovascular, aún se mantiene un riesgo residual aproximado del 50% de mayor mortalidad cardiovascular, en relación a personas de igual edad con TA normal<sup>34-36</sup>. Este riesgo residual según un importante estudio del grupo "Framingham", evaluando 5 comorbilidades en pacientes hipertensos, fue atribuido a las comorbilidades residuales no modificadas por los antihipertensivos<sup>35</sup>. A diferencia de los antihipertensivos, el tratamiento de HTA en obesos por reducción de peso, como se ha publicado con cirugía bariátrica, disminuye la ICS y las comorbilidades: diabetes en 77%, HTA en 62%<sup>37-38</sup>, enfermedad coronaria en 39%, con mejoría sustancial en falla cardíaca, apnea del sueño, enfermedad cerebrovascular, enfermedad tromboembólica y muerte cardiovascular<sup>39-42</sup>. Se debe considerar que bajar de peso y quemar grasa es el tratamiento más adecuado de la HTA en obesos, sin descartar el uso beneficioso de los antihipertensivos.

Se observó el incremento de comorbilidades cardiometabólicas entre pacientes obesos de 30 a 49 años respecto a 50 a 79 años, con incremento significativo de HTA, HVI y DD, ATE y 4 veces más placas ateroscleróticas (7,2% a 28,9%), EAP, disfunción eréctil y ECVS. En un estudio por publicar con la misma data, se encontró aumento de HTA con la edad, de 20% en la tercera década hasta más de 88% en la séptima década. La edad cronológica es un factor de riesgo primario para ECV, con el avance de la edad aumenta la ICS, el endurecimiento arterial e HTA, los cuales son predictores independientes de eventos cardiovasculares y mortalidad. La incidencia y prevalencia de HTA, aterosclerosis, enfermedad coronaria y cerebral aumenta rápidamente desde los 45 años en hombres y una década después en mujeres<sup>43</sup>. El envejecimiento es un proceso de estrés crónico inflamatorio/oxidativo que conduce a daño celular y disminución de las funciones fisiológicas<sup>44</sup>. El riesgo de enfermedad

cardiovascular entre personas de 50 a 80 años, aumentó cerca de 10 veces<sup>45</sup>.

Como hallazgo novedoso inductor de múltiples comorbilidades en obesidad, se encontró la severa influencia de la enfermedad periodontal (EPO), más acentuada en periodontitis (PO), que magnificó la inflamación crónica sistémica (ICS) en pacientes obesos, con elevación de PCRus de 37,2% con encías sanas (ES) a 65,5% con PO, incrementando significativamente: HTA en 20% con más HVI y DD, mayor aterogenicidad en carótidas (ATE y Placas) y mayor incidencia de DM2, en gingivitis 2 veces y en PO, más de 3,5 veces. Un estudio realizado con la misma data sobre enfermedad periodontal, mostró mayor frecuencia de comorbilidades en todas las enfermedades cardiometabólicas. La PO en obesidad incrementó 5 veces DM2 con respecto a encías sanas (6,3% a 31,3%). La frecuencia de EPO se incrementó en más del 25% en el paciente obeso, este incremento se ha encontrado previamente<sup>46</sup>. La inflamación crónica sistémica inducida por EPO, es una importante pandemia prevenible y tratable que ha sido desatendida inclusive en países desarrollados<sup>47</sup>. Un estudio reciente sobre prevalencia mundial, incluye a Venezuela<sup>48</sup> entre los países de mayor incidencia mundial de enfermedades orales con: 425 a 478/100.000 habitantes, 4 veces más que en países desarrollados. La incidencia de 66% de EPO en nuestro estudio, por las características de los pacientes incluidos en el estudio, no representa la realidad de nuestro país, la EPO debe superar más del 85% de nuestra población. Por lo tanto, debe ser prioritario evitar la peligrosa asociación EPO-obesidad; además, el tratamiento de la EPO tiene ventajas indiscutibles por resolverse en menor tiempo y costo que la dieta o la cirugía bariátrica y debe ser de ahora en adelante un complemento obligatorio del tratamiento de la obesidad.

Hemos encontrado que en obesidad, la HTA, edad y EPO, son las mayores causas de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas; la PO aumentó significativamente HTA en el paciente obeso, de 50,3% con ES a 72,4% con PO. La HTA es considerada la enfermedad más mortal del humano,

en el 2010 fue responsable de 9,4 millones de muertes/año<sup>49</sup>, colocándose por encima de las muertes ocasionadas por todos los cánceres, que en el 2018 fue 8,8 millones de muertes/año<sup>50</sup>; la HTA como causa de muerte prematura, superó al cigarrillo, la dislipidemia y la diabetes<sup>51</sup>.

Limitaciones: Este estudio se limita a la detección de 16 comorbilidades estudiadas en relación al IMC de 1410 pacientes asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad cardíaca, no se estudió la frecuencia de muchas otras comorbilidades asociadas a obesidad. El estudio se limitó a personas de 30 a 70 años que subvencionaron el tutorial o a grupo de personal directivo seleccionado de universidades privadas que contrataron nuestro servicio, por lo tanto, no representa la mayoría de nuestra población. La generalización de estos resultados debe de ser considerado en la actualidad, pues existe en nuestro país incremento de desnutrición y limitación de chequeos médicos y medicamentos debido a empobrecimiento de nuestra población, además de la alta migración de médicos especialistas a otros países.

A manera de conclusión, este estudio mostró por primera vez la frecuencia e interacción de 16 comorbilidades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares, asociadas a sobrepeso y obesidad, todas detectadas dentro de las 6 horas de cada evaluación. Se ha demostrado ampliamente que estas comorbilidades ceden al bajar el exceso de tejido adiposo<sup>23,37-40</sup>. La cirugía bariátrica sigue siendo el tratamiento más exitoso que se dispone<sup>23,37,40</sup>, sin embargo, después de bajar peso hay que considerar las comorbilidades clínicas residuales crónicas que ameriten tratamiento y que pueden seguir evolucionando. La evidencia científica muestra que el éxito del tratamiento médico en obesidad es frustrante por su alta reincidencia, la mayoría de las veces se logran metas parciales y nos vemos obligados al manejo paliativo, como: 1) lograr pérdida de peso moderada, al menos de 7 a 10%; 2) disminuir resistencia a la insulina (bajar peso, actividad física), además se han usado, metformina, análogos de GLP1 e inhibidores del cotransportador sodio/glucosa); 3) es indispensable tratar la inflamación

crónica sistémica (enfermedad periodontal, disbiosis del microbioma intestinal, enfermedades autoinmunes, etc.), la EPO constituye una peligrosa inflamación sistémica que ha sido totalmente olvidada en el tratamiento médico a nivel mundial, la EPO afecta 50% a 90% de la población mundial y no se explica porque no ha sido priorizada por agencias internacionales de salud como una importante pandemia de riesgo, a pesar de existir una amplia literatura<sup>52-55</sup>. La prevención y tratamiento de la EPO debe ser prioritario en todas las enfermedades crónicas cardiometabólicas o inflamatorias como: obesidad, HTA, diabetes, síndrome metabólico, cánceres, enfermedades autoinmunes, entre otras muchas.

El estudio de la obesidad y de las comorbilidades asociadas a ella dará una mejor visión acerca de las conductas a seguir y los tratamientos farmacológicos preventivos para estas comorbilidades, como, HTA, síndrome metabólico, diabetes, hígado graso, cardiopatía isquémica y ACV. Sin embargo, es urgente poder controlar a largo plazo los riesgos que promueve la obesidad. El primer objetivo es prevenirla con educación y medidas eficientes y certeras, enfocadas a los grupos más vulnerables, sobre todo a los niños que son blanco de padres que no entienden que la obesidad es una enfermedad crónica que marcará la vida de sus hijos y del bombardeo comercial de propaganda por medios electrónicos de alimentos procesados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1995;854:1-452.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Christopher JL. Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Ginevra, World Health Organization. 2004. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42770>
3. Fox CS, Massaro JM, Hoffman U, Pou KM, Maurovich-Horvac P, Liu CY, Ramachandran S, Vasan J, Murabito JB, Meigs L, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39-48.
4. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci* 2019;20:2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
5. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019;129:3990-4000.
6. Després JP. Excess visceral adipose tissue/ectopic fat: the missing link in the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1887-1889.
7. Ferrara D, Montecucco F, Dallegrì F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol* 2019;234:21630-21641.
8. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:715-725.
9. Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients* 2021;13:144. doi: 10.3390/nu13010144.
10. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology (Bethesda)* 2017;32:197-209.
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
12. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-486.
13. Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med* 2016;280:465-475.
14. Thomou T. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature* 2017;542:450-455.
15. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, et al. 2013 ACC/AHA Guideline

- on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Circulation* 2014;129 (suppl. 2): S49-S73.
16. Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Cupples LA, Chazaro I, Polak JF, et al. Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation* 2007;116:375-384.
  17. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, PostJames WS, Stein H, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
  18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim E, Fatar M, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-296.
  19. Dasarathy S, Dasarathy J, Khyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061-7.
  20. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2015; 86:835-838.
  21. Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP. On probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2015;42:150-159
  22. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña MB. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-326.
  23. Pantalone KM, Hobbs TM, Chagin KM, Kong SX, Wells BJ, Kattan MW, Bouchard J, Sakurada B, Milinovich A, Weng W, et al. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system. *BMJ Open* 2017;7:e017583. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017583.
  24. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2014;64:57-80.
  25. Kang, YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte Blood Press* 2013;11:46-52.
  26. Xia Q, Cai H, Xiang YB, Zhou P, Li H, Yang G, Jiang Y, Shu XO, Zheng W, Xu WH. Prospective cohort studies of birth weight and risk of obesity, diabetes, and hypertension in adulthood among the Chinese population. *J Diabetes* 2019;11:55-64.
  27. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:367-385.
  28. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol* 2018;34:575-584.
  29. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238-1244.
  30. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005;46:654-659.
  31. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohormonal and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116:991-1006.
  32. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001;79:21-29.
  33. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703-713.
  34. Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *BMJ* 1998;317:167-171.
  35. Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, Bingham A, Yarnell J, Haas B, Montaye M, Morange P, et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens* 2010;24:19-26.

36. Lieb W, Enserro MA, Sullivan LM, Vasan RM. Residual cardiovascular risk in individuals on blood pressure-lowering-treatment. *J Am Heart Assoc* 2015;4: e002155. doi: 10.1161/JAHA.115.002155.
37. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg* 2014;149:275-287.
38. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg* 2013;56:47-57.
39. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg* 2020;9:80-93.
40. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36:20-25.
41. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, Hoeffler M, Unger T, Sharma AM. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004;17:904-910.
42. Vojel JA, Franklin BA, Zalesin KC, Trivax JE, Krause KR, Chengelis DL, McCullough PA. Reduction in predicted coronary heart disease risk after substantial weight reduction after bariatric surgery. *Am J Cardiol* 2007;99:222-226.
43. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-146.
44. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013;2:8-19
45. Ghebre YT, Yakubov E, Wong WT, Krishnamurthy P, Sayed N, Sikora AG, Bonnen MD. Vascular aging: implications for cardiovascular disease and therapy. *Transl Med* 2016;6:183-198.
46. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005;76:1721-1728.
47. CDC. CDC researchers find close to half of American adults have periodontitis. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306043/>.
48. Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, Amini S, Arabloo J, Arefi Z, Arora A, et al. Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions. From 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease. *J Dent Res* 2020;99:362-373.
49. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2012;380:2224-2260.
50. WHO. World Cancer Report 2018. Accessed February 2018. Available in: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
51. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
52. Demmer RT, Jacobs DR, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1373-1379.
53. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, Jenny NS, Ouyang P, Rotter JI. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2010;33:804-810.
54. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.
55. Koloveryou E, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tousoulis D, Stefanadis D, Pitsavos C. Single and combined effects of inflammatory markers on 10-year diabetes incidence: The mediating role of adiposity. Results from the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34. doi: 10.1002/dmrr.2939.