



TESIS DOCTORAL

**ASOCIACIÓN DE ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA VALORADA POR ECOGRAFÍA
CAROTÍDEA DE ALTA RESOLUCIÓN CON LOS PRINCIPALES ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS**

CLARA COSTO MURIEL

PROGRAMA DE DOCTORADO INVESTIGACION BIOMEDICA APLICADA

Conformidad del director: JUAN FRANCISCO SANCHEZ MUÑOZ-TORRERO

Esta tesis cuenta con la autorización del director y codirector de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

2023



TESIS DOCTORAL

**ASOCIACIÓN DE ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA
VALORADA POR ECOGRAFÍA CAROTÍDEA DE ALTA
RESOLUCIÓN CON LOS PRINCIPALES ÍNDICES
ANTROPOMÉTRICOS**

CLARA COSTO MURIEL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
APLICADA

Conformidad del director y tutor:

Fdo. Dr. JF. Sánchez Muñoz-Torrero

Fdo. Dr. JD. Pedrera Zamorano

"Esta tesis cuenta con la autorización del director/a y codirector/a de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura

AÑO DE LECTURA 2023

TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La presente tesis doctoral se presenta bajo la modalidad de tesis por compendio de publicaciones, de acuerdo con el artículo 46 de la Resolución del 18 de febrero del 2014, en la que se aprueba la normativa de Desarrollo del Régimen relativo a la elaboración, tribunal, defensa y evaluación de la Tesis Doctoral del Real Decreto 99/2011 del 28 de enero (BOE del 10 de febrero).

Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis son las siguientes:

- Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices. **Costo-Muriel C**, Calderón-García JF, Rico-Martín S, Sánchez-Bacaicoa C, Escudero-Sánchez G, Galán-González J, Rodríguez-Velasco FJ, Sánchez Muñoz-Torrero JF. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Apr;48(4):101574. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101574. PMID: 36584728.
- Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (cIMT). Authors: **Clara Costo Muriel**, Julián F Calderón García, Sergio Rico Martín, Javier Galán González, Guillermo Escudero Sánchez, Carmen Sánchez Bacaicoa, Francisco José Rodríguez Velasco, Esperanza Santano Mogena, César Fonseca and Juan F Sánchez Muñoz- Torrero. *Journal: Frontiers in Nutrition, section Clinical Nutrition.* Aceptado 23/5/2023

INFORME DEL DIRECTOR

Don Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, Doctor en Medicina y Profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Extremadura certifica:

Que la presente Tesis para optar al grado de Doctor realizada por **Clara Costo Muriel**, graduada en Medicina y Médica Especialista en Medicina Interna, con el título: “**ASOCIACIÓN DE ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA VALORADA POR ECOGRAFÍA CAROTÍDEA DE ALTA RESOLUCIÓN CON LOS PRINCIPALES ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS**” ha sido realizada bajo mi supervisión y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Y para que conste, firma el presente en Cáceres, a 24 de mayo de 2023

Fdo. Dr. JF. Sánchez Muñoz-Torrero

A mi familia

Por su amor incondicional

AGRADECIMIENTOS

A Don Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torero, por animarme y ayudarme pacientemente a realizar este trabajo.

A Don Juan Diego Pedrera Zamorano, por su tutorización en el programa de doctorado.

A Don Sergio Rico Martín, por su irremplazable ayuda en la elaboración de los artículos.

A mis padres, quienes han sido mi constante apoyo, fuente de inspiración y guía a lo largo de mi vida.

A mi hermana, a quien siempre he admirado, por quererme incondicionalmente y estar siempre a mi lado.

A mi pareja Pablo, por sus ánimos y por llenarme los días de felicidad.

A mi abuelo Alberto, por enseñarme que las pequeñas cosas son las que importan.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Axarquía por hacerme los días más fáciles.

A mis amigas/os por su apoyo, confianza y cariño.

Cada día sabemos más
y entendemos menos

Albert Einstein

La forma de empezar es
dejar de hablar y empezar a hacer

Walt Disney

RESUMEN:

Introducción:

Los nuevos índices antropométricos incorporan la distribución de grasa corporal y muestran mejor asociación con los factores de riesgo cardiovascular que el índice de masa corporal o perímetro de cintura. La relación de estos nuevos índices antropométricos con la carga aterosclerótica no está bien establecida.

Objetivo:

Evaluar la asociación de los distintos índices antropométricos, con la presencia de Aterosclerosis de la Arteria Carótida Subclínica (AACS), valorada por el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) y/o la presencia de placas de ateromas por ecografía Doppler de alta resolución.

Pacientes y métodos:

Se realizó un estudio transversal en la consulta de Riesgo Vascular de Medicina Interna del Hospital Universitario San Pedro de Alcántara de Cáceres entre junio de 2021 y septiembre de 2022. A todos los pacientes se les calcularon los índices antropométricos tradicionales (IMC, ICC, ICA) y novedosos (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUNBAE y WWI) y se realizó una ecografía Doppler en ambas carótidas para detectar la presencia de AACS.

Resultados:

Se estudiaron 789 pacientes, edad (media \pm DS) 64,14 \pm 12,20 años, 487 (61,8%) varones. De ellos, 421 (57,4%) presentaron AACS, 195 (24,7%) GIMc \geq 0,90 mm y 383 (48,6%) placas carotídeas. En el **primer estudio**, todos los índices antropométricos, excepto IMC, BAI y CUN-BAE, se asociaron con la presencia de AACS ($p < 0.05$), pero solo ABSI lo fue de manera independiente en el análisis multivariante (OR: 1.15; IC 95%: 1.10-2.38; $p = 0.042$). En el **segundo estudio**, todos los índices antropométricos, excepto IMC, BAI y CUN-BAE, se asociaron con un GIMc \geq 0,90 mm ($p < 0.05$) y solo ABSI (OR: 1.61; IC 95%: 1.08-2.40; $p = 0.017$), CI (OR: 1.73; IC 95%: 1.15-2.60; $p = 0.008$) y WWI (OR: 1.74; IC 95%: 1.14-2.64; $p = 0.009$) lo hicieron de manera

independiente. La probabilidad de identificar un GIMc $\geq 0,9$ mm (área bajo la curva) con ABSI, CI y WWI fue 66% para cada uno de estos índices.

Conclusiones:

Los índices antropométricos con mayor asociación al GIMc patológico fueron ABSI, CI y WWI, pero solo ABSI se relacionó de manera independiente con AACs. Los nuevos índices de adiposidad mostraron mejor asociación con la carga aterosclerótica carotídea que los clásicos. Su utilidad como predictores de futuros acontecimientos vasculares debería ser estudiada.

SUMMARY:

Introduction:

The new anthropometric indices incorporate body fat distribution and show a better association with cardiovascular risk factors than body mass index or waist circumference. The relationship of these new anthropometric indices with atherosclerotic burden is not well understood.

Objective:

To evaluate the association of different anthropometric indices with the presence of Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis (SCAA), assessed by carotid intima-media thickness (cIMT) and/or the presence of atheroma plaques by high-resolution Doppler ultrasound.

Patients and methods:

A cross-sectional study was conducted in the Vascular Risk consultation of Internal Medicine at the Hospital Universitario San Pedro de Alcántara in Cáceres between June 2021 and September 2022. All patients had traditional (BMI, WHR and WHtR) and novel (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUNBAE and WWI) anthropometric indices calculated and Doppler ultrasound was performed in both carotid arteries to detect the presence of SCAA.

Results:

A total of 789 patients were studied. The mean age was 64.14 ± 12.20 years, and 487 (61.8%) were men. Of these, 421 (57.4%) had SCAA, 195 (24.7%) cIMT ≥ 0.90 mm and 383 (48.6%) carotid plaques. In the first study, all anthropometric indices except BMI, BAI and CUN-BAE were associated with the presence of SCAA ($p < 0.05$), but only ABSI was independently so in multivariate analysis (OR: 1.15; 95% CI: 1.10-2.38; $p = 0.042$). In the second study, all anthropometric indices except BMI, BAI and CUN-BAE were associated with an cIMT ≥ 0.90 mm ($p < 0.05$) and only ABSI (OR: 1.61; 95% CI: 1.08-2.40; $p = 0.017$), CI (OR: 1.73; 95% CI: 1.15-2.60; $p = 0.008$) and WWI (OR: 1.74; 95% CI:

1.14-2.64; $p=0.009$) did so independently. The probability of identifying a cIMT > 0.9 mm (area under the curve) with ABSI, CI and WWI was 66% for each of these indices.

Conclusions:

The anthropometric indices with the best association with pathological cIMT were ABSI, IQ and WWI. Only ABSI was significantly related to AACCS in multivariate analysis. The new adiposity indices showed a better association with carotid atherosclerotic burden than the classical ones. Their usefulness as predictors of future vascular events should be studied.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	COPIA DE PUBLICACIONES	19
1.1	PRIMER ESTUDIO	20
1.2	SEGUNDO ESTUDIO	37
2	INTRODUCCIÓN	61
2.1	SITUACIÓN ACTUAL	61
2.2	FISIOPATOLOGÍA	63
2.3	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	66
2.3.1	NO MODIFICABLES:	66
2.3.2	MODIFICABLES:	68
2.4	PREVENCIÓN DEL RIESGO	73
2.5	POTENCIALES MODIFICADORES DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	77
2.5.1	PRUEBAS DE IMAGEN	77
2.5.2	COMPOSICIÓN CORPORAL	79
3	JUSTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	89
4	PRESENTACIÓN DE LAS PUBLICACIONES	92
4.1	PRIMER ESTUDIO	92
4.1.1	PRESENTACIÓN GENERAL	92
4.1.2	INFORME	93
4.1.3	CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO	94
4.1.4	CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES	94
4.2	SEGUNDO ESTUDIO	95
4.2.1	PRESENTACIÓN GENERAL	95
4.2.2	INFORME	96
4.2.3	CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO	97
4.2.4	CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES	97
5	HIPÓTESIS	90
5.1	PRIMER ESTUDIO	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
5.2	SEGUNDO ESTUDIO	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
6	OBJETIVOS	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
6.1	PRIMER ESTUDIO	90
6.2	SEGUNDO ESTUDIO	91
7	PACIENTES Y MÉTODOS	97
7.1	DISEÑO DE LOS ESTUDIOS	98
7.2	VARIABLES	99
7.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	101
8	RESULTADOS	104
8.1	PRIMER ESTUDIO	104
8.2	SEGUNDO ESTUDIO	109

9	DISCUSIÓN	116
9.1	PRIMER ESTUDIO	117
9.2	SEGUNDO ESTUDIO	119
9.3	LIMITACIONES	121
10	CONCLUSIONES	122
11	BIBLIOGRAFIA	123
12	ANEXOS	138
12.1	CONSENTIMIENTO INFORMADO	138
12.2	APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO	142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Defunciones según causa de muerte en 2021 del INE

Tabla 2: Enfermedades más frecuentes como causa de muerte en 2021 del INE

Tabla 3: La clasificación de la formación de la placa de ateroma propuesta por la AHA

Tabla 4: Clasificación de la formación de la placa según técnicas de imagen por la AHA

Tabla 5: Categorías de pacientes y riesgo cardiovascular asociado

Tabla 6: Características basales de los pacientes según la presencia de AACS

Tabla 7: Índices antropométricos según la presencia de AACS

Tabla 8: Variables asociadas a la presencia de AACS

Tabla 9: Índices antropométricos asociados a la presencia de AACS

Tabla 10: Características basales de los pacientes según la presencia de GIMc patológico

Tabla 11: Correlación y análisis de regresión lineal múltiple entre el GIMc con los índices antropométricos

Tabla 12: Variables asociadas a $GIMc \geq 0.90$ mm

Tabla 12: Índices antropométricos asociados a $GIMc \geq 0.90$ mm

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia de fumadores diarios de la Encuesta Europea de Salud en España del 2020

Figura 2: Prevalencia obesidad y sobrepeso de la Encuesta Europea de Salud en España del 2020

Figura 3: Proceso selección pacientes

Figura 4: Análisis de ROC

ABREVIATURAS

AACS: Ateroesclerosis de la arteria carotídea subclínica

ABSI: Del inglés *The Body Shape Index*

AHA: Del inglés *American Heart Association*

AMPA: Automedida de la presión arterial

ApoB: Apolipoproteína B

ASCVD: Del inglés *Atherosclerotic cardiovascular disease*

AUC: Del inglés *area under de curve*

AVI: Del inglés *The Abdominal Volumen Index*

BAI: Del inglés *The Body Adiposity Index*

BMI: Del inglés *Body mass index*

BRI: Del inglés *Body Roundness Index*

CC: Circunferencia de la cadera

cHDL: Colesterol HDL

CI: Del inglés *The Conicity Index*

cIMT: Del inglés *carotid intima-medio thickness*

cLDL: Colesterol LDL

CT: Colesterol total

CUN-BAE: Del inglés *Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity*

Estimator

CV: Cardiovasculares

DL: Dislipemia

DM: Diabetes mellitus

ECV: Enfermedades cardiovasculares

ECVA: Enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas

FG: Filtrado glomerular

FPG: Del inglés *fasting plasma glucose*

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GIMc: Grosor de íntima media carotídeo

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HC: Del inglés *Hip Circumference*

HDL: Del inglés *High-density lipoprotein*

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

ICA: Índice cintura-altura

ICC: Índice cintura-cadera

IMC: Índice de masa corporal

IDL: Del inglés *intermediate-density lipoprotein*

INE: Instituto Nacional de Estadística

LDL: Del inglés *low-density lipoprotein*^{[L]_{SEP}}

MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PC: Perímetro de la cintura

PP: Presión de pulso

RCV: Riesgo cardiovascular

SCAA: Del inglés *subclinical carotid artery arteriosclerosis*

TG: Triglicéridos

VLDL: Del inglés *very low-density lipoprotein*

WC: Del inglés *Waist Circumference*

WHR: Del inglés *Waist Hip ratio*

WHtR: Del inglés *Waist to Height Ratio*

WWI: Del inglés *The Weight-adjusted Waist Index*

1 COPIA DE PUBLICACIONES

1.1 PRIMER ESTUDIO



Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices

Clara Costo-Muriel, MD^{a,†},
Julián F. Calderón-García, PhD^{b,†},
Sergio Rico-Martín, PhD^{b*},
Carmen Sánchez-Bacaicoa, MD^c,
Guillermo Escudero-Sánchez, MD^d,
Javier Galán-González, PhD^e,
Francisco J. Rodríguez-Velasco, PhD^f, and
Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero, PhD^e

From the ^a Department of Internal Medicine, Hospital Comarcal de la AXARQUÍA, Málaga, Spain, ^b Department of Nursing, Nursing and Occupational Therapy College, University of Extremadura, Cáceres, Spain, ^c Department of Family Medicine, Hospital of Menorca, Menorca, Spain, ^d Department of Internal Medicine, Hospital Virgen Del Puerto, Plasencia, Cáceres, Spain, ^e Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, Spain and ^f Department of Nursing, Faculty of Medicine and Health Science, University of Extremadura, Badajoz, Spain.

Abstract: Novel anthropometric indices have been proposed as an alternative to body mass index (BMI) and waist circumference (WC) to determine visceral adipose tissue and body mass. Little is known about the relationship of these new anthropometric indices to subclinical carotid atherosclerosis. The objective of this study was to assess the association of anthropometric indices, both new and traditional, with the presence of subclinical carotid artery arteriosclerosis

† These authors contributed equally to this work.

Disclosures: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

*Corresponding author: Sergio Rico-Martín, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional de Cáceres, Universidad de Extremadura, Avd. La Universidad s/n 10003, Cáceres, Spain. E-mail: sergiorico@unex.es

Curr Probl Cardiol 2023;48:101574

0146-2806/\$ – see front matter

<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101574>

Curr Probl Cardiol, April 2023

1

(SCAA) estimated by Doppler ultrasound. This cross-sectional study analyzed 788 Spanish patients who consecutively attended a vascular risk consultation between June 2021 and September 2022. Traditional anthropometric indices (BMI, WHR and WHtR) and novel indices (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUNBAE and WWI) were calculated, and Doppler ultrasound in the carotid artery (cIMT and atherosclerosis plaque) was performed to detect SCAA. All analyzed anthropometric indices, except BMI, BAI and CUNBAE, were significantly higher in patients with SCAA. ABSI, BRI, CI, WHR, WHtR and WWI and were associated with SCAA in the univariate analysis ($p < 0.05$); however, only ABSI (adjusted OR: 1.15; 95% CI: 1.10-2.38; $p = 0.042$) was significantly associated with SCAA in the multivariate analysis. In conclusion, only ABSI was significantly positively associated with SCAA, independent of other confounders. (Curr Probl Cardiol 2023;48:101574.)

Introduction

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide, despite improvements in recent years. Much of this situation is due to suboptimal implementation of prevention strategies and lack of control of cardiovascular disease (CVD) risk factors in many adults.¹ Detection of subclinical atherosclerosis using different strategies has been proposed as a tool to improve the prediction of ASCVD.² Doppler ultrasound measurement of carotid intima-media thickness (cIMT) and the presence of atheromatous plaques are associated with cardiovascular risk factors, incidence of cardiovascular events and mortality, and it could be considered to improve the prediction of cardiovascular risk in some patients.³⁻⁶

Obesity, defined as excess body fat, is a chronic disease that represents one of today's major public health problems due to its association with an increased risk of CVD and all-cause mortality.⁷⁻⁹ Anthropometric measurements are considered simple, low-cost and noninvasive tools for population screening and early detection. Body mass index (BMI) is the most widely used index to classify overweight and obesity in epidemiological and clinical studies.¹⁰ One of its limitations is that it does not consider fat distribution, which is a determining factor in predicting

metabolic deterioration.^{11,12} Fat accumulation at the visceral level, as opposed to the subcutaneous level, has been shown to increase the risk of cardiovascular disease.^{9,13,14} Waist circumference (WC) assesses central obesity and is a good predictor of cardiovascular risk, although it has some limitations, as it does not consider the height and weight of the subject.¹⁵ In contrast, waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR) are better predictors of cardiovascular involvement.¹⁶

In recent years, new anthropometric indices have emerged as an alternative to traditional indices to improve the prediction of fat percentage and its association with cardiovascular risk. The body shape index (ABSI) estimates visceral obesity and general adiposity using WC adjusted for height and weight. It has been shown to be better associated with abdominal adipose tissue.^{17,18} The Body Roundness Index (BRI) is an index that combines height and WC to predict total and regional fat percentage.¹⁹ A recent systematic review and meta-analysis found it to be a good predictor of metabolic syndrome in both sexes and in populations of various nationalities and ethnic groups, being superior to BMI.²⁰ The body adiposity index (BAI) is an index based on hip circumference and height and provides a direct estimate of the percentage of body adiposity.²¹ The weight-adjusted waist index (WWI) is used to assess adiposity by means of standardization of WC by weight and shows a positive linear association with both cardiometabolic morbidity and mortality.²² The Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) equation has appeared as an additional tool to estimate body fat percentage considering relevant parameters such as BMI, sex and age.¹² Different studies have demonstrated its usefulness for screening populations at increased risk of metabolic syndrome-related pathologies and increased risk of mortality.^{23,24} The abdominal volume index (AVI) indirectly reflects visceral fat content by assessing the entire abdominal volume and has a good predictive capacity for metabolic syndrome.²⁵ The conicity index (CI) was developed as an indicator of obesity and body fat distribution and is based on the hypothesis that individuals with more fat accumulation around the abdomen have a double-cone shape, whereas those with less fat in the central region have a cylinder shape. Therefore, the estimation of CI uses variables such as weight, height, and abdominal circumference.^{26,27} All of the new anthropometric indices have been associated with cardiovascular risk factors, although further research is required to determine the accuracy and precision.²⁸

In this study, we evaluated the association of both new and traditional anthropometric indices with subclinical carotid artery arteriosclerosis presence estimated by Doppler ultrasound.

Materials and Methods

Study Design and Participants

This cross-sectional study included patients who consecutively attended the Vascular Risk consultation of Internal Medicine at the Hospital Universitario San Pedro de Alcántara de Cáceres between June 2021 and September 2022. [Figure 1](#) illustrates the participant selection process. A total of 2640 patients were evaluated. Of these, 1454 were excluded because carotid ultrasound examination was not performed, resulting in a total of 1186 participants; however 599 of these participants were excluded because no anthropometric measurements were conducted. Finally, 788 subjects were analyzed in this study.

We aimed to have enough statistical power to detect low effect sizes (anticipated Cohen's $\delta = 0.20$) with $\beta = 0.85$ and $\alpha = 0.05$, which required a minimum sample size of 720 participants. A total of 788 subjects, aged 18-80 years, were stratified as moderate, high or very high risk according to the SCORE scoring system and included in the study. Patients with anatomical problems hindering cervical screening, pregnant women, institutionalized patients, disabled or mentally challenged patients, and those diagnosed with terminal diseases were excluded. Written informed consent was obtained from each subject. This study was adjusted to the provisions of the Declaration of Helsinki and was approved by the Clinical and Ethical Research Committee (Ref. 047-2021) of Cáceres (Spain).

Study Variables

Clinical variables related to cardiovascular risk (age, smoking, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, obesity, metabolic syndrome, sedentary lifestyle) were collected from the patient's electronic medical records, as well as personal history of atherosclerotic cardiovascular events and current medical treatment.

A blood test was drawn after a period of 10-14 hours of fasting for a complete blood count, coagulation, biochemistry with renal and hepatic function, lipid profile, and glycemic profile.

All patients underwent a complete physical examination. Blood pressure (BP) measurements were conducted early in the morning with the subject in the seated position. It involved three measurements of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and its value was calculated as the mean values of the last two measurements performed using a validated oscillometric device according to the

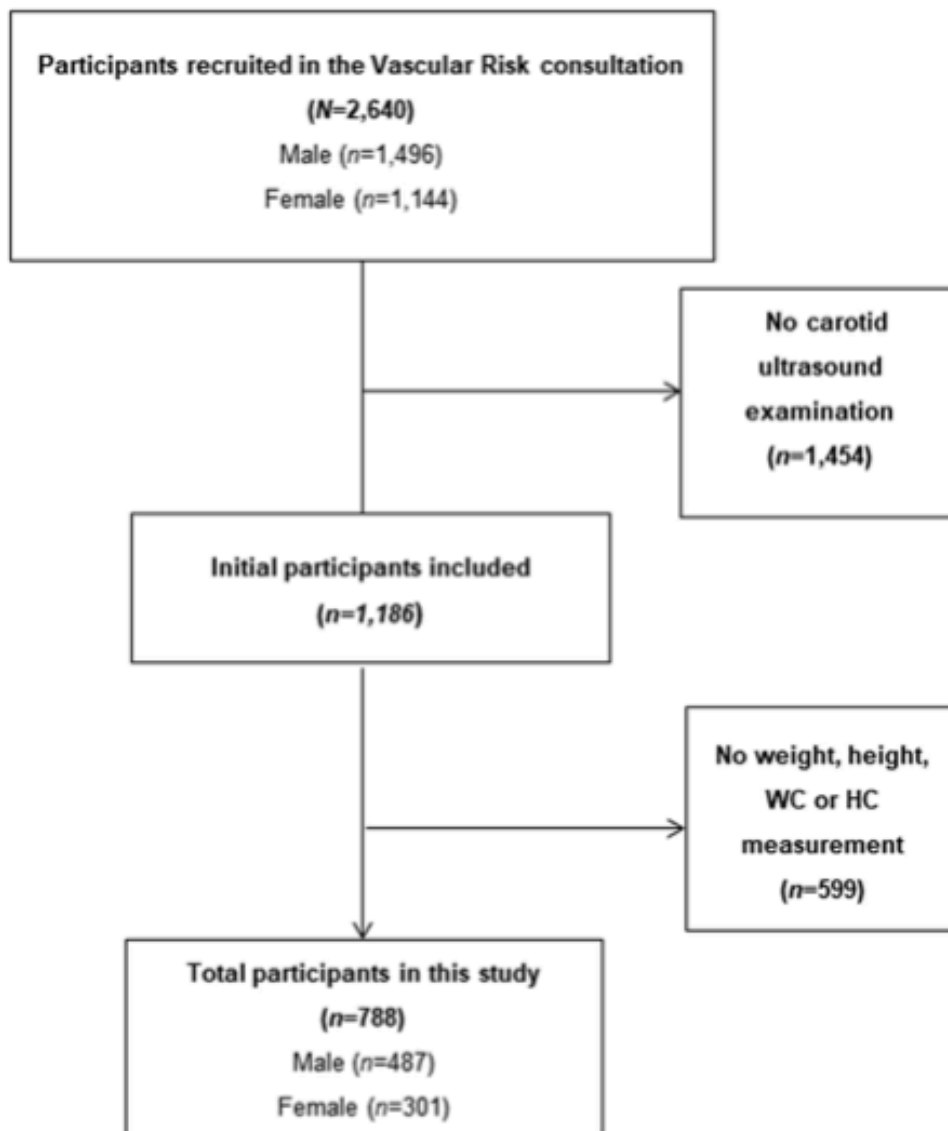


FIG 1. Participant selection process.

recommendations of the European Society of Hypertension published in 2018.²⁹ Subsequently, the pulse pressure (PP) was calculated using the following formula: $PP = SBP - DBP$.

Height was measured using a Harpenden stadiometer, and weight was measured using a biomedical precision balance. Both measurements were determined when participants were wearing only light clothing and no shoes. WC and hip circumference (HC) were measured with an inelastic tape according to the 2007 recommendations of the Spanish Society for

the Study of Obesity.³⁰ Traditional (BMI, WHR, and WHtR) and new anthropometric indices (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUN-BAE, and WWI) were calculated according to the following formulas²⁸:

- BMI= weight (kg)/height² (m)
- WHR= WC (cm)/HC (cm)
- WHtR= WC (cm)/height (cm)
- ABSI = WC (m)/(BMI^{2/3}(kg/m²) · Height^{1/2} (m))
- BRI = 364.2–365.5 [1- π⁻² WC² (m) · Height⁻² (m)]^{1/2}
- AVI = (2 · WC² (cm) + 0.7(WC – HC)² (cm))/1000
- BAI = [HC (m)/Height^{2/3}(m)] – 18
- CI = 0.109⁻¹ WC (m) [Weight (kg)/Height (m)]^{-1/2}
- CUN-BAE = (3.1723 · BMI) – (0.026 · BMI²) + (0.181 · BMI · sex) – (0.02 · BMI · age) – (0.005 · BMI² · sex) + (0.00021 · BMI² · age)
- WWI = WC/√weight

Carotid Ultrasonography Examination

Carotid ultrasonography was performed by a single well-trained operator following the recommendations of the Mannheim Consensus.³¹ The examination was conducted with the patient in the supine position, the neck extended, and the head slightly turned in the opposite direction relative to the carotid artery being examined, and a longitudinal ultrasound was performed. Bilateral measurements of a segment in the common carotid artery at 1 cm proximal to the bifurcation, the carotid bulb and the proximal internal carotid artery were performed. A LOGIQ S7 ultrasound system (GE Healthcare, UK) with a linear 8-MHz probe was used. Carotid intima media thickness (cIMT) was measured automatically using the equipment's specific software and was considered abnormal if an average cIMT ≥0.90 mm.³² The presence of a carotid plaque was identified as a cIMT ≥1.5 mm or a focal increase in thickness of 0.5 mm or 50% of the surrounding cIMT value.¹ Finally, cIMT ≥0.90 mm and/or the presence of atheromatous plaques were defined as SCAA.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS V.25 (IBM Corporation, Armonk, NY) software. Continuous variables are reported as means ± standard deviation, and categorical variables as frequencies (%). First, the characteristics of the overall study population were

analyzed, and then the population was divided into subjects with c-IMT values below and above 0.90 mm, subjects with or without carotid plaques, and subjects with carotid atherosclerosis. A normal distribution was considered when $P > 0.05$ was obtained using the Kolmogorov–Smirnov test. The continuous variables were compared by the Student's t-test for normal distribution or Mann–Whitney U test for nonnormal distribution. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test (if the frequency observed in any of the groups was less than 5). Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to evaluate the relationship between independent variables and dependent variables (presence of a cIMT ≥ 0.90 mm, plaque carotid or SCAA presence). According to the independent variable, previously published pathological cut-off points were considered for traditional anthropometric indices (BMI ≥ 30 kg/m²; WHR > 0.85 in women or 0.94 in men and WHtR > 0.5). Due to the nonexistence of cut-off points for the new anthropometric indices, the values of the highest quartile were considered (ABSI ≥ 0.0866 ; AVI ≥ 23.89 ; BAI ≥ 36.40 ; BRI ≥ 6.96 ; CI ≥ 1.39 ; CUN-BAE ≥ 41.70 and WWI ≥ 11.92). The odds ratios (ORs) and their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Independent variables with $P < 0.10$ in the univariate analysis were included in the multivariate analysis.

Results

A total of 788 patients were analyzed. Of these, 421 (57.4%) presented with SCAA. The mean age was 64.14 ± 12.20 years, and 61.8% were men (Table 1). The majority were patients with cardiovascular risk factors (smoking 69.7%, hypertension 63.8%, dyslipidaemia 86.7%, diabetes mellitus 32%, obesity 40.6%, metabolic syndrome 39.1% and sedentary lifestyle 35.2%) and with a non-negligible percentage of patients with previous cardiovascular events (26.6%). A total of 70.9% were being treated with antihypertensive agents, 84.4% were taking lipid-lowering drugs and 40% were on antidiabetic drugs. The mean cIMT was 0.80 ± 0.15 mm, and 48% of patients had carotid plaques. We compared the variables according to the presence or absence of SCAA. Significant differences were found between groups in age, SBP, DBP, PP, total cholesterol, LDL FPG, HbA1 and creatine clearance, where SCAA presence had higher values than no SCAA presence; exceptions were DBP, total cholesterol, LDL and creatine clearance. Moreover, the SCAA presence group had significantly more males and those with hypertension,

Table 1. Baseline characteristic among patients according to subclinical carotid artery atherosclerosis presence

	Overall study population (N = 788)	Subjects no-SCAA (n = 367)	Subjects with SCAA (n = 421)	P-value
Age (years)	64.14 ± 12.20	58.20 ± 11.99	69.32 ± 9.80	<0.001
Gender-males (%)	487 (61.8%)	193 (52.6%)	294 (69.8%)	<0.001
Non-smokers (%)	247 (31.3%)	128 (34.9%)	119 (28.3%)	0.046
Hypertension (%)	503 (63.8%)	166 (45.2%)	337 (80.0%)	<0.001
Dislipemia (%)	683 (86.7%)	319 (86.9%)	364 (86.5%)	0.850
Diabetes (%)	252 (32.0%)	78 (21.3%)	174 (41.3%)	<0.001
Obesity (%)	320 (40.6%)	148 (40.3%)	172 (40.9%)	0.880
Metabolic Syndrome (%)	308 (39.1%)	87 (23.7%)	221 (52.5%)	<0.001
Sedentary (%)	277 (35.2%)	138 (37.6%)	139 (33.0%)	0.179
CV event (%)	210 (26.6%)	42 (11.4%)	168 (39.9%)	<0.001
SBP (mmHg)	139.38 ± 18.52	134.65 ± 17.43	143.50 ± 18.47	<0.001
DBP (mmHg)	80.53 ± 10.37	82.36 ± 9.64	78.95 ± 10.72	<0.001
PP (mmHg)	58.85 ± 17.22	52.28 ± 14.49	64.55 ± 17.38	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	173.66 ± 41.22	183.08 ± 44.66	165.46 ± 36.08	<0.001
HDL (mg/dL)	51.17 ± 15.54	52.06 ± 15.75	50.40 ± 15.32	0.134
LDL (mg/dL)	95.46 ± 35.51	103.95 ± 38.00	88.06 ± 31.41	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	143.95 ± 100.52	145.50 ± 107.63	142.59 ± 94.00	0.686
FPG (mg/dL)	110.46 ± 30.39	105.27 ± 26.49	114.96 ± 32.77	<0.001
HbA1c (%)	6.10 ± 1.01	5.93 ± 0.95	6.24 ± 1.04	<0.001
Creatine clearance (ml/min)	107.81 ± 77.32	122.05 ± 80.11	95.65 ± 72.78	<0.001
Antihypertensive drugs (%)	560 (70.9%)	65 (28.3%)	357 (63.8%)	<0.001
Lipid lowering drugs (%)	667 (84.4%)	54 (43.9%)	368 (55.2%)	0.021
Antidiabetic drugs (%)	316 (40.0%)	215 (45.4%)	207 (65.5%)	<0.001
clMT (mm)	0.80 ± 0.15	0.70 ± 0.09	0.89 ± 0.13	<0.001
Carotid plaque presence (%)	383 (48.6%)	0 (0%)	383 (90.1%)	<0.001

Abbreviations: clMT, carotid intima media thickness; CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucosa; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; SCAA, sub-clinical carotid artery atherosclerosis.

diabetes, metabolic syndrome, previous cardiovascular events, and use of antihypertensive, lipid-lowering and antidiabetic drugs.

With respect to the anthropometric indices shown in [Table 2](#), WHR, WHtR, ABSI, AVI, BRI, CI, and WWI were significantly higher in patients with SCAA. However, differences were not significant for BMI, BAI and CUNBAE.

[Table 3](#) shows predictor variables (univariate analysis) that were associated with the presence of SCAA. The variables that were significantly related were age ≥ 65 years, male sex, had arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, coronary artery disease (CAD), cerebrovascular disease (CVD), peripheral artery disease (PAD), SBP ≥ 140 mmHg, DBP ≥ 90 mmHg, PP ≥ 60 mmHg, TC ≥ 190 mg/dL, LDL \geq

Table 2. Anthropometric indices according to subclinical carotid artery atherosclerosis presence

	Overall study population (N = 788)	Subjects no-SCAA (n = 367)	Subjects with SCAA (n = 421)	P-value
Traditional anthropometric indices				
BMI (Kg/m ²)	29.50 ± 4.98	29.51 ± 5.19	29.49 ± 4.79	0.952
WHR	0.94 ± 0.09	0.92 ± 0.10	0.95 ± 0.08	<0.001
WHtR	0.61 ± 0.08	0.59 ± 0.08	0.62 ± 0.08	<0.001
New anthropometric indices				
ABSI	0.082 ± 0.007	0.080 ± 0.007	0.084 ± 0.007	<0.001
AVI	20.82 ± 5.83	19.93 ± 5.86	21.60 ± 5.69	<0.001
BAI	32.92 ± 6.72	32.43 ± 7.03	33.35 ± 6.42	0.055
BRI	5.88 ± 2.05	5.50 ± 2.10	6.20 ± 1.95	<0.001
CI	1.33 ± 0.12	1.29 ± 0.12	1.36 ± 0.11	<0.001
CUN-BAE	36.14 ± 7.77	36.53 ± 8.03	35.80 ± 7.53	0.188
WWI	11.32 ± 1.10	10.99 ± 1.07	11.60 ± 1.04	<0.001

Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index;; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; SCAA, subclinical carotid artery atherosclerosis WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.

100 mg/dL, troglyceride \geq 200 mg/dL, fasting plasma glucose (FPG) \geq 126 mg/dL, HbA1C \geq 6.5% and eGFR $<$ 60 ml/min.

In the univariate analysis (Table 4), the anthropometric indices WHR (OR: 1.56; 95% CI: 1.15-2.13; $P=0.004$), WHtR (OR: 3.75; 95% CI: 2.01-6.99; $P < 0.001$), ABSI (OR: 2.85; 95% CI: 2.02-404; $P < 0.001$), BRI (OR: 1.54; 95% CI: 1.11-2.14; $P=0.010$), CI (OR: 2.60; 95% CI: 1.84-3.67; $P < 0.001$) and WWI (OR: 2.71; 95% CI: 1.91-3.83; $P < 0.001$) presented a significantly positive association with SCAA, but only ABSI (adjusted OR: 1.15; 95% CI: 1.10-2.38; $P=0.042$) was significantly associated with SCAA in the multivariate analysis.

Discussion

In this cross-sectional study of 788 participants, ABSI was the only anthropometric measure that was significantly associated with SCAA after multivariate adjustment.

The current clinical practice guidelines on CVD prevention recommend the use of risk scores based on the assessment of various risk factors, with the aim of predicting a future cardiovascular event in asymptomatic individuals.¹ However, a large percentage of cardiovascular events occur in patients who have previously been stratified as low or intermediate risk.³³ Due to the limitations of these tools³⁴, new methods

Table 3. Predictors of subclinical carotid atherosclerosis

	Subjects with SCAA n = 421	OR (CI%95)	P-value
Age (years) \geq 65	278 (65.9%)	4.95 (3.65–6.71)	<0.001
Males (%)	294 (69.8%)	2.08 (1.55–2.79)	<0.001
Non-smokers (%)	119 (28.3%)	0.73 (0.54–0.99)	0.046
Current Smokers (%)	74 (17.5%)	1.16 (0.79–1.70)	0.431
Ex-smokers (%)	229 (54.3%)	1.19 (0.90–1.58)	0.204
Hypertension (%)	337 (80.0%)	4.85 (0.54–6.65)	<0.001
Dislipemia (%)	364 (86.5%)	1.04 (0.68–1.57)	0.850
Diabetes (%)	174 (41.3%)	2.61 (1.90–3.58)	<0.001
Sedentary (%)	139 (33.0%)	0.81 (0.61–1.09)	0.179
Metabolic Syndrome (%)	221 (52.5%)	3.55 (2.61–4.83)	<0.001
CV Event (%)	168 (39.9%)	5.13 (3.52–7.48)	<0.001
SBP (mmHg) \geq 140 (%)	266 (63.0%)	2.74 (2.05–3.66)	<0.001
DBP (mmHg) \geq 90 (%)	80 (19.0%)	0.70 (0.50–0.99)	0.047
PP (mmHg) \geq 60 (%)	265 (62.8%)	4.07 (3.01–5.49)	<0.001
TC (mg/dL) \geq 190 (%)	97 (23.0%)	0.47 (0.34–0.64)	<0.001
LDL (mg/dL) \geq 100 (%)	133 (31.6%)	0.40 (0.30–0.54)	<0.001
Triglyceride (mg/dL) \geq 200 (%)	64 (15.2%)	0.87 (0.60–1.28)	0.396
FPG (mg/dL) \geq 126 (%)	99 (23.5%)	1.83 (1.27–2.64)	0.001
HbA1C (%) \geq 6.5 (%)	102 (24.2%)	1.68 (1.17–2.41)	0.005
Creatine clearance (ml/min) < 60 (%)	105 (24.9%)	1.54 (1.08–2.19)	0.016

Abbreviations: CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucosa; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SCAA, subclinical carotid artery atherosclerosis; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol.

Univariate analysis.

for the prediction of future cardiovascular events have been investigated. Carotid ultrasound, including cIMT and carotid plaque presence, has been proposed as a potential tool to aid cardiovascular risk stratification, as it is an inexpensive, safe and widely available technique that directly assesses arterial atherosclerosis.⁴⁻⁶ However, cIMT can provide some predictive value for CVD risk assessment, and cardiovascular prevention clinical guidelines do not recommend its use,^{1,35} although the European hypertension guideline considers carotid plaque as organ damage.²⁹ The presence of carotid plaque and cIMT have been individually associated with cardiovascular events, although carotid plaque had a higher diagnostic accuracy for the prediction of future CV events than cIMT.³⁶ However, when both variables are evaluated together, the prognostic power to detect future CV events increases.^{37,38}

Obesity is a chronic disease that represents a public health problem and is associated with an increased risk for cardiovascular diseases.⁹ The current clinical guidelines recommend traditional anthropometric indices

Table 4. Predictors of subclinical carotid atherosclerosis

	Subjects with SCAA n = 421				
	n (%)	Univariate OR (CI%95)	P-value	Multivariable aOR (CI%95)	P-value
Traditional anthropometric indices					
BMI ≥ 30 Kg/m ²	172 (40.9%)	1.02 (0.76–1.35)	0.880	-	-
WHR > 0.85 in women or 0.94 in men	314 (74.3%)	1.56 (1.15–2.13)	0.004	0.77 (0.50–1.81)	0.235
WHR > 0.5	408 (96.6%)	3.75 (2.01–6.99)	< 0.001	1.17 (0.54–2.57)	0.679
New anthropometric indices					
ABSJ ≥ 0.0866	146 (34.6%)	2.85 (2.02–404)	< 0.001	1.55 (1.10–2.38)	0.042
AVI ≥ 23.89	151 (35.8%)	1.34 (0.99–1.81)	0.055	-	-
BAI ≥ 36.40	114 (27.0%)	1.30 (0.94–1.81)	0.108	-	-
BRI ≥ 6.96	120 (28.4%)	1.54 (1.11–2.14)	0.010	0.71 (0.46–1.10)	0.133
CI ≥ 1.39	141 (33.4%)	2.60 (1.84–3.67)	< 0.001	1.12 (0.72–1.74)	0.591
CUN-BAE ≥ 41.70	98 (23.2%)	0.84 (0.61–1.16)	0.303	-	-
WWI ≥ 11.92	143 (33.9%)	2.71 (1.91–3.83)	< 0.001	1.38 (0.88–2.16)	0.158

Abbreviations: ABSJ, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; SCAA, subclinical carotid artery atherosclerosis; WHR, waist-to-hip ratio; WHR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.
Uni and multivariate analysis.

(BMI and WC) as valid indicators of obesity.^{1,39,40} However, due to the limitations of both anthropometric measures,^{11,12,15} new anthropometric indices have been proposed.²⁸ In addition, although obesity raises the risk for a number of established CVD risk factors, individuals with obesity or overweight may have a better prognosis than individuals in the normal weight range,⁴¹ presenting the phenomenon called the “obesity paradox”. This phenomenon has been observed for most CVD cases, and it most likely relates to individuals in the overweight, grade I obesity category and less for grade II or greater obesity categories.⁴²⁻⁴⁴ Probable explanations for the obesity paradox include inverse causality (underweight patients are sicker), the incapacity of BMI to discriminate fat tissue from muscle mass, and even the possibility that adipose tissue offers protection during severe acute illness where caloric intake is severely altered.^{45,46}

The most relevant findings of our study were that the new and traditional anthropometric indices analyzed, except BMI, AVI, BAI and CUN-BAE, were associated with carotid atherosclerotic vascular damage in the univariate analysis. However, once the effect of potential confounders was considered in multivariate analyses, only the ABSI was independently associated with SCAA.

The ABSI was developed to better assess the relative contribution of WC to central obesity and visceral adiposity.¹⁸ In a meta-analysis, ABSI was associated with increased hypertension, diabetes mellitus, and cardiovascular disease; moreover, ABSI outperformed BMI and WC in predicting all-cause and cardiovascular mortality.⁴⁷ ABSI is considered a simple, noninvasive and routinely applicable tool to estimate obesity.¹⁸ In addition, due to low cost, it may be useful in clinical practice to select patients who could benefit from a more exhaustive study of the different cardiovascular risk modifiers to improve their risk stratification. The results of our study suggest that ABSI could be a good anthropometric measure for predicting subclinical carotid atherosclerotic disease. Other studies have analyzed the relationships between ABSI and other anthropometric indices with subclinical carotid atherosclerosis. Gómez-Marcos MA et al.⁴⁸ indicated that ABSI was positively associated with cIMT, independent of BMI and other confounders that may influence weight and fat mass distribution in subjects at intermediate cardiovascular risk. Similar results were published by Nimkuntod MD⁴⁹ in perimenopausal and menopausal women. On the other hand, Geraci G et al.¹⁷ and Ma X et al.⁵⁰ concluded that ABSI had a closer relationship with carotid plaque presence. Finally, Sánchez E et al.⁵¹ showed a positive association between ABSI and subclinical atheromatosis, but they observed that the anthropometric indices (ABSI included) could not detect the presence of

arterial plaque; therefore, when used in isolation, they are unlikely to be decisive.

BRI, together with ABSI, are the two most widely used new anthropometric indices. BRI provides a more accurate estimate of total body fat and the percentage of visceral adipose tissue and establishes an initial impression of an individual's physical health.¹⁹ In a recent systematic review and meta-analysis, the BRI was superior to BMI, WHR, ABSI and BAI in predicting metabolic syndrome.²⁰ Another meta-analysis showed that BRI has discriminatory power for hypertension in adults from different populations.⁵² In our results, BRI was not associated with SCAA after adjusting for potential confounding variables in the multivariate analysis. Xiatian M et al. reported no association between BRI and carotid plaque presence⁵⁰; however, a positive relationship between BRI and cIMT¹⁷ and subclinical atherosclerosis,⁵¹ including carotid and/or femoral plaques in men but not women, was found.

Studies have assessed the potential association between traditional anthropometric indices (BMI, WHR and WHtR) and subclinical carotid atherosclerosis; however, these indices are not or only weakly associated with carotid atherosclerosis compared with BRI or ABSI.^{17,48-51} On the other hand, no previous studies have evaluated the relationship between subclinical carotid atherosclerosis and the other anthropometric indices analyzed, except for CI,⁵¹ where an association was observed with carotid and/or femoral plaques. AVI, BAI, CUN-BAE, and WWI are anthropometric measures that have been less studied but have previously been validated and related to cardiovascular risk factors.²⁸

This study has several limitations. First, the design of the study was observational and cross-sectional; therefore, our findings only indicate association and not causality. Moreover, all the patients were recruited in our region and surrounding areas; thus, the results may not be applicable to other populations and ethnicities. However, there are some studies in other populations with results similar to ours.^{49,50} Finally, most of the subjects participating in our study were medium- or high-risk for cardiovascular disease, and it is likely that our findings may not apply to more low-risk populations.

In conclusion, the findings of this cross-sectional study showed that only ABSI was significantly positively associated with SCAA, independent of BMI and other confounders. Combinations of the different anthropometric measures could further improve cardiovascular risk prediction, and we believe that they should be routinely incorporated in cardiovascular risk consultation. Further studies are necessary to establish the measures that would be most cost-effective for this purpose.

Acknowledgment

This work was supported by GR21043 founded by Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital of Junta de Extremadura (Spain) and by PI20/00373, Proyectos de Investigación en Salud. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e innovación. Gobierno de España.

REFERENCES

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders Yvo M, Carballo D, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:5–115.
2. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–67.
3. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213–21.
4. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1025–38.
5. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JAC, Roman MJ. 34th Bethesda Conference: Task force #3—What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1886–98.
6. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients. *Circulation* 2020;142:621–42.
7. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 2012;41:484–94.
8. Mottillo S, Filion KB, Jacques Genest, Joseph L, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–32.
9. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc* 2016;91:443–55.
10. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–20.
11. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol* 2006;129:151–6.
12. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 2011;35:383–8.

13. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39–48.
14. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Godsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. *Am J Med* 1995;99:459–64.
15. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr* 2009;64:2–5.
16. Lee CMY, Huxley RR, Wildman Rachel P, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:646–53.
17. Geraci G, Zammuto M, Gaetani R, et al. Relationship of a Body Shape Index and Body Roundness Index with carotid atherosclerosis in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29:822–9.
18. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012;7:e39504.
19. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2264–71.
20. Rico-Martín S, Calderón-García JF, Sánchez-Rey P, Franco-Antonio C, Martínez Álvarez M, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Effectiveness of body roundness index in predicting metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2020;21:e13023.
21. Maessen MFH, Eijsvogels TMH, Verheggen RJHM, Hopman MTE, Verbeek André L M, de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One* 2014;9:e107212.
22. Park Y, Kim NH, Kwon TY, Kim SG. A novel adiposity index as an integrated predictor of cardiometabolic disease morbidity and mortality. *Sci Rep* 2018;8:16753.
23. Vinknes KJ, Nurk E, Tell GS, Sulo G, Refsum H, Elshorbagy AK. The relation of CUN-BAE index and BMI with body fat, cardiovascular events and diabetes during a 6-year follow-up: the Hordaland Health Study. *Clin Epidemiol* 2017;9:555–66.
24. Ares Blanco J, Valdés Hernández S, Botas Cervero P, et al. Estimation of body fat mass using the CUN-BAE index and mortality risk by sex in the Asturias Study cohort. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2019;66:487–94.
25. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Abdominal volume index. An anthropometry-based index for estimation of obesity is strongly related to impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2003;34:428–32.
26. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol* 1991;44:955–6.
27. Andrade MD, de Freitas MCP, Sakumoto AM, et al. Association of the conicity index with diabetes and hypertension in Brazilian women. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:436–42.

28. Jayawardena R, Ranasinghe P, Ranathunga T, Mathangasinghe Y, Wasalathanththri S, Hills AP. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review. *Nutr Rev* 2020;78:498–513.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284–309.
30. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184–96. quiz 1 p following 200.
31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, 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;34:290–6.
32. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–32.
33. Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119:382–9.
34. Øyegarden H. Carotid intima-media thickness and prediction of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6(1):e005313.
35. Goff DC, Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;63(25 Pt B):2935–59.
36. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;220:128–33.
37. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600–7.
38. Nicolaides AN, Panayiotou AG, Maura Griffin, Tyllis T, et al. Arterial ultrasound testing to predict atherosclerotic cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1969–82.
39. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2018;39:79–132.

40. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;63(25 Pt B):2985–3023.
41. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:142–50.
42. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;370:233–44.
43. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29:801–12.
44. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0171334.
45. Lavie CJ, Milani R, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med* 2009;122(12):1106–14.
46. Romero-Corral A, Montori VM, Somers Virend K, Korinek J, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666–78.
47. Ji M, Zhang S, An R. Effectiveness of A Body Shape Index (ABSI) in predicting chronic diseases and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2018;19:737–59.
48. Gomez-Marcos MA, Gomez-Sanchez L, MC Patino-Alonso, et al. A body shape index and vascular structure and function in Spanish adults (MARK study): a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13299.
49. Nimkuntod P, Tongdee P. A body shape index versus traditional anthropometric parameters to identify subclinical atherosclerosis in perimenopausal/menopausal women. *J Med Assoc Thai* 2016;99(Suppl 7):S81–6.
50. Ma X, Chen L, Hu W, He L. Association between a body shape index and subclinical carotid atherosclerosis in population free of cardiovascular and cerebrovascular diseases. *J Atheroscler Thromb* 2021;29:1140–52.
51. Sánchez E, Sánchez M, Àngels Betriu, Rius F, et al. Are obesity indices useful for detecting subclinical atheromatosis in a middle-aged population? *Obes Facts* 2020;13:29–39.
52. Calderón-García JF, Roncero-Martín R, Rico-Martín S, et al. Effectiveness of Body Roundness Index (BRI) and a Body Shape Index (ABSI) in predicting hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18.

1.2 SEGUNDO ESTUDIO

Mail de aceptacion

RE: Subject: FN.1170450R2 - ACCEPTED - Requires action -

De: Frontiers in Nutrition Editorial Office <nutrition.editorial.office@frontiersin.org>

Enviado: domingo, 30 de Mayo de 2023 10:16

Para: SERGIO RICO MARTÍN <sergiorico@unex.es>

Asunto: Editor Report Submitted - 1170450

Dear Dr Rico Martín,

I am pleased to inform you that your manuscript has been selected for publication in Frontiers in Nutrition pending

resolution of the following items:

Please click here to access this manuscript directly:

<http://review.frontiersin.org/review/1170450/0/0>

Manuscript title: Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis

evaluated by carotid intima-media thickness (cIMT)

Manuscript ID: 1170450

Authors: Clara Costo Muriel, Julián F Calderón García, Sergio Rico Martín, Javier Galán González, Guillermo

Escudero Sánchez, Carmen Sánchez Bacaicoa, Francisco José Rodríguez Velasco, Esperanza Santano Mogena,

César Fonseca and Juan F Sánchez Muñoz- Torrero

Journal: Frontiers in Nutrition, section Clinical Nutrition

Article type: Original Research

Submitted on: 20 Feb 2023

1. All authors must complete an authorship contribution form, which confirms their specific role on the paper. Each

author has received an individual email with instructions.

2. All authors must provide their conflict of interest (COI) disclosures via <https://coi.asco.org>.

This is a separate

process from the authorship contribution forms. Each author has received an individual email with instructions.

3. In the manuscript, the following funding is reported but is not noted in Editorial Manager:

Juan F Sánchez is listed as a specific recipient of funding from Sanofi-Aventis and ROVI in Editorial Manager but

not the manuscript. Can you please confirm if you are the specific recipient or whether the funding was general? If

the former, please specify this in the manuscript's funding statement. If the funding was general, I will update it in

Editorial Manager.

4. Please indicate if you would like to purchase an Open Access license for your article. If so, please also specify

which license you would like to purchase (see descriptions here:

<https://ascopubs.org/jco/site/misc/openaccess>.

xhtml). Note that authors and funders associated with for-profit companies may only choose a CC-BY-NCND

4.0 license.

Gmail - Decision on Manuscript ID .R2 Submitted - 23.00429

1 de 2 30/05/2023,

19:00

If you have any questions, please contact the Editorial Office.

Sincerely,

Dr. Teresa Carman

Associate Editor

Heather L. Gornik, MD

Editor in Chief

Once again, thanks you for this excellent contribution to Fontiers in Nutrition.

If you are any questions, please contact the Editorial Office.

Sincerrely.

Dr. Teresa Caman.

associate Editor.

L. Gornik. MD.

Editor in Chief.

You are receiving this email regarding ongoing activities you have with Frontiers. If you think this was wrongly sent to

you, please contact our support team at support@frontiersin.org

Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (cIMT)

Clara Costo Muriel¹, Julián F Calderón García², Sergio Rico Martín^{2*}, Javier Galán González³, Guillermo Escudero Sánchez⁴, Carmen Sánchez Bacaicoa⁵, Francisco J. Rodríguez Velasco⁶, Esperanza Santano Moga², César Fonseca⁷, Juan F Sánchez Muñoz-Torrero³

¹Hospital Comarcal de la Axarquía, Spain, ²Nursing and Occupational Therapy College. University of Extremadura, Spain, ³Hospital San Pedro de Alcántara, Spain, ⁴Hospital de Plasencia, Spain, ⁵Hospital de Menorca, Spain, ⁶Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Spain, ⁷University of Evora, Portugal

Submitted to Journal:
Frontiers in Nutrition

Specialty Section:
Clinical Nutrition

Article type:
Original Research Article

Manuscript ID:
1170450

Received on:
14 Mar 2023

Revised on:
10 May 2023

Journal website link:
www.frontiersin.org

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest

Author contribution statement

Conceptualization, C.C.-M., J.F.C.-G., S.R.-M. and J.F.S.M.-T.; Methodology, C.C.-M., C.S.-B., J.G.-G., G.E.-S.F., J.R.-V. and E.S.-M.; Validation, C.C.-M., J.F.C.-G. and S.R.-M.; Formal analysis, J.F.S.M.-T. and S.R.-M.; Investigation, C.C.-M., J.F.C.-G., C.S.-B., J.G.-G., G.E.-S., F.J.R.-V., C.F. and E.S.-M.; Data Curation, S.R.-M.; Writing - original draft preparation, C.C.-M., J.F.C.-G., S.R.-M. and J.F.S.M.-T.; Writing - review & editing, S.R.-M. and J.F.S.M.-T.; Supervision, S.R.-M., J.F.C.-G. and J.F.S.M.-T.

Keywords

Anthropometric indices, Carotid Intima-Media Thickness, cardiovascular risk factors, Subclinical atherosclerosis, Carotid ultrasonography

Abstract

Word count: 225

recent years, new anthropometric indices have emerged as an alternative to traditional indices to improve the prediction of fat percentage and its association with cardiovascular risk. The aim of this study was to evaluate the association of carotid intima-media thickness (cIMT) estimated by Doppler ultrasound with current anthropometric indices (traditional and novel). This was a cross-sectional study with a total of 789 Spanish patients. Traditional (BMI, WHR and WHtR) and novel (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUN-BAE and WWI) anthropometric indices were calculated, and carotid Doppler ultrasound was performed to evaluate cIMT (≥ 0.90 mm). Most of the anthropometric indices analysed were significantly higher among patients with pathological cIMT, except for BMI, BAI and CUN-BAE. In multiple linear regression analysis, cIMT was positively related to ABSI, AVI, BRI, CI and WWI but not to CUN-BAE, BAI or traditional anthropometric indices. Similarly, in univariate analysis, all indices were associated with a cIMT ≥ 0.90 mm ($p < 0.05$), except BMI, BAI and CUN-BAE; however, only ABSI (aOR: 1.61; 95% CI: 1.08-2.40; $p = 0.017$), CI (aOR: 1.73; 95% CI: 1.15-2.60; $p = 0.008$), and WWI (aOR: 1.74; 95% CI: 1.14-2.64; $p = 0.009$) were significantly associated in multivariate analysis. Finally, CI, ABSI and WWI provided the largest AUC, and BMI and CUN-BAE showed the lowest AUC. In conclusion, ABSI, CI and WWI were positively associated with pathological cIMT (≥ 0.90 mm), independent of other confounders.

Contribution to the field

Although obesity (measured by BMI or WC) raises the risk for a number of established CVD risk factors, individuals with obesity or overweight may have a better prognosis than individuals in the normal weight range presenting the phenomenon called the "obesity paradox". Due to this inconvenience, new anthropometric indices (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUN-BAE and WWI) have been proposed as an alternative to BMI and WC. In this cross-sectional study that included 789 Spanish subjects, ABSI, CI and WWI were significantly associated with subclinical carotid atherosclerosis assessed by cIMT measured with Doppler ultrasound after multivariate adjustment. Traditional anthropometric indices (BMI, WC, WHR and WHtR) were not significantly associated with pathological cIMT (≥ 0.90 mm). Combinations of different anthropometric measures could further improve CV risk prediction, and we believe that they should be routinely incorporated into CV risk consultation.

Funding information

This research was funded by FEDER. Programa Interreg VA España-Portugal (POCTEP), Instituto Internacional de Investigação e Inovação em Envelhecimento-Capitaliza. 0786_CAP4ie_4_P

Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (c-IMT)

Clara Costo-Muriel^{1†}, Julián F. Calderón-García^{2†}, Sergio Rico-Martín^{2*}, Javier Galán-González³, Guillermo Escudero-Sánchez⁴, Carmen Sánchez-Bacaicoa⁵, Francisco J. Rodríguez-Velasco⁶, Esperanza Santano-Mogena², César Fonseca^{7,8}, Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero³.

† These authors contributed equally to this work.

1. Department of Internal Medicine. Hospital Comarcal de la Axarquía. Málaga, Spain.
2. Department of Nursing. Nursing and Occupational Therapy College. University of Extremadura. Cáceres, Spain.
3. PhD. Department of Internal Medicine. Hospital San Pedro Alcántara. Cáceres, Spain.
4. Department of Internal Medicine, Hospital Virgen Del Puerto, Plasencia, Cáceres, Spain.
5. Department of family medicine. Hospital of Menorca. Menorca, Spain
6. Department of Nursing. Faculty of Medicine and Health Science. University of Extremadura. Badajoz, Spain
7. Nursing Department, University of Évora, 7000-811 Évora, Portugal.
8. Comprehensive Health Research Centre (CHRC), 7000-811 Évora, Portugal.

***Corresponding author:** Sergio Rico-Martín.

Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional de Cáceres, Avd. La Universidad s/n 10003, Cáceres, Spain, Universidad de Extremadura.

E-mail: sergiorico@unex.es.

Funding: This research was funded by FEDER. Programa Interreg VA España-Portugal (POCTEP), Instituto Internacional de Investigação e Inovação em Envelhecimento–Capitaliza. 0786_CAP4ie_4_P

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (c-IMT)

SUMMARY

In the last few years, novel anthropometric indices have been developed as an alternative to body mass index (BMI) and other traditional anthropometric measurements to enhance the estimate of fat proportion and its relationship to a future cardiovascular event. The propose of this study was to investigate the association of carotid intima-media thickness (c-IMT) estimated by Doppler ultrasound with current anthropometric indices (traditional and novel). A cross-sectional study was conducted on a total of 789 Spanish patients. Traditional (BMI, WHR and WHtR) and new (WWI, AVI, ABSI, BRI, BAI, CUN-BAE and CI) anthropometric indices were determined, and carotid Doppler ultrasound was performed to evaluate c-IMT (≥ 0.90 mm). Most of the anthropometric indices analysed were significantly higher among patients with pathological c-IMT, except for BMI, BAI and CUN-BAE. In multiple linear regression analysis, c-IMT was positively related to ABSI, AVI, BRI, CI and WWI but not to CUN-BAE, BAI or traditional anthropometric indices. Similarly, in univariate analysis, all indices were associated with a c-IMT ≥ 0.90 mm ($p < 0.05$), except BMI, BAI and CUN-BAE; however, only ABSI (adjusted OR: 1.61; 95% CI: 1.08-2.40; $p = 0.017$), CI (adjusted OR: 1.73; 95% CI: 1.15-2.60; $p = 0.008$), and WWI (adjusted OR: 1.74; 95% CI: 1.14-2.64; $p = 0.009$) were significantly associated in multivariate analysis. Finally, CI, ABSI and WWI provided the largest AUC, and BMI and CUN-BAE showed the lowest AUC. In conclusion, ABSI, CI and WWI were positively associated with pathological c-IMT (≥ 0.90 mm), independent of other confounders.

Keywords: subclinical atherosclerosis; anthropometric indices; cardiovascular risk factors; carotid ultrasonography; carotid intima-media thickness.

INTRODUCTION

Despite improvements in recent years, cardiovascular (CV) diseases remain to be the main cause of death worldwide (1,2). Atherosclerotic injuries are the common basis for all of these diseases. The lesions are involved in a complex chronic degenerative process that evolves over years and occurs at the level of the arterial intimal layer, resulting in progressive asymmetric focal thickening composed of connective tissue elements, lipids and debris (3). Detection of atherosclerosis in asymptomatic individuals by different strategies helps us to predict and thus prevent future CV events (4).

Carotid ultrasound, including carotid intima-media thickness (c-IMT) ultrasound, has been suggested as a potential technique to assist CV risk stratification, as it is a safe, low-cost and commonly available method that directly evaluates arterial atherosclerosis (5–7). In multiple previous studies, c-IMT has been demonstrated to be associated with incidence CV event and CV risk factors (8–12).

On the other hand, anthropometric indices are accepted as low-cost, simple and non-invasive methods for population screening and early identification of obesity. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR) and waist-to-hip ratio (WHR) and have always been the most frequently used in daily clinical practice (13). In the last few years, novel anthropometric indices have been developed as an alternative to traditional anthropometric measurement to enhance the estimation of fat content and its relationship to CV risk (14).

The body shape index (ABSI) assesses general and visceral adiposity and has been shown to be better related than BMI to abdominal fat (15). The body roundness index (BRI) predicts the amount of total and regional fat and is considered a predictor of metabolic syndrome in heterogeneous populations, being superior to BMI in numerous studies (16). The body adiposity index (BAI) is derived from hip circumference and height to calculate the amount of corporal adiposity (17). The Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) equation is an estimator of fat content of fat with age, sex and BMI and has been proved to be useful for selecting patients at high metabolic risk (18). The abdominal volume index (AVI) measures the volume of abdominal fat volume and presents a positive association with metabolic syndrome (19). The weight-adjusted waist index (WWI) has shown an association with CV morbidity and mortality

(20). The conicity index (CI) uses weight, height and abdominal circumference variables to estimate the degree of obesity and fat distribution (21).

Each of the novel anthropometric measures has been related to CV risk factors, though more investigation is needed to establish their precision and accuracy (14). The aim of the present study was to evaluate the possible association between novel and traditional anthropometric measures and subclinical carotid atherosclerosis assessed by c-IMT measured with Doppler ultrasound.

METHODOLOGY

Study population and design

A cross sectional study was carried out between June 2021 and September 2022, involving 789 subjects who consecutively attended the Vascular Risk consultation of the GEEVAS (Grupo de Estudios de Enfermedades VASculares) research group of Cáceres (Spain). The participant selection process is shown in the Figure 1. Initially 2640 subjects were screened (of whom 1453 were excluded due to no completion of the c-IMT assessment). A total of 1187 participants were recruited, although 398 were excluded because no anthropometric measurement was performed. Finally, 789 patients aged 18 to 80 were studied. Participants with anatomical disorders that made cervical examination difficult, institutionalized patients, chronic kidney disease in dialysis replacement treatment patients, pregnant women, mentally ill or incapacitated patients, and those who had been diagnosed with terminal diseases were not included. Each participant gave written informed consent to participate in the study. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was previously approved by the Ethics Committee (Ref. 047-2021) of the University Hospital “San Pedro de Alcántara” of Cáceres (Spain).

Study variables

Clinical variables associated with CV risk (age, smoking status, sedentary lifestyle, presence of dyslipidaemia, hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity), current medical treatment and previous CV event were extracted from the patient's medical history. After a period longer than ten hours of fasting, a blood test was performed including coagulation, biochemistry with hepatic and renal function, a complete blood count and glycaemic and lipid profile.

Each subject completed the physical assessment. Blood pressure (BP) readings were taken in the first hour in the morning with the patient relaxed and seated in accordance with the latest recommendations of the European Society of Hypertension (22). A total of 3 measurements of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were performed, and its values were estimated as the average values of the last 2 readings taken with an oscillometric device (OMRON model HEM-907). Consequently, pulse pressure (PP) was determined: $PP = SBP - DBP$.

Weight was measured with a precision biomedical scale and the height was determined with a Harpenden stadiometer. Both measures were carried out with participants wearing light clothing and no shoes. A non-elastic tape was used to assess the hip circumference (HC) and WC following the Spanish Society for the Study of Obesity recommendations (23). Novel and traditional anthropometric indices were calculated with the formulas shown in Table 1.

Carotid ultrasonography assessment (c-IMT)

Carotid ultrasonography was carried out according to the Mannheim Consensus recommendations (24) by a single well-trained operator. A LOGIQ S7® ultrasound device (General Electric Healthcare, United Kingdom) with an 8-MHz linear probe was used. The c-IMT was determined automatically with the specific software included in the ultrasound device. All the measurement was performed with the patient in the supine position, the head lightly rotated away from the carotid artery assessed and the neck hyperextended. A mean c-IMT ≥ 0.90 mm was considered as pathological (carotid subclinical atherosclerosis) (25).

Statistical analysis

Categorical variables are presented as frequencies (%) and continuous variables are presented as the averages \pm standard deviations (sd). Subjects were compared according to the presence or absence of pathological c-IMT. The distribution was considered normal when a p-value greater than 0.05 was found in the Kolmogorov–Smirnov test. Categorical variables were compared utilizing the χ^2 test or Fisher's exact test when in any of the groups the observed frequency was less than 5. Moreover, Student's t test (if normal distribution) or the Mann–Whitney U test (if non-normal distribution) was used to compare continuous variable. Pearson's correlations were utilized to investigate the relation between c-IMT and the novel and traditional anthropometric measures. Multiple linear regression applying the enter method was employed to assess whether the studied variables were predictive of mean c-IMT.

In addition, uni- and multivariate logistic regression analyses were carried out to assess the association between dependent (pathological c-IMT) and independent variable. Due to the lack of cut-off points for the novel anthropometric measures, the values of the greatest quartile were considered while for traditional anthropometric measures, previously published pathological cut-off points were assumed. Table 1 shows the pathological cut-off used in this study. Odds ratios (ORs) and subsequent 95% confidence intervals (CIs) were analysed. When the independent variables had a p-value less than 0.10 in the univariate analysis were incorporated into the multivariate analysis.

Finally, the predictive performance of anthropometric indices for identifying carotid subclinical atherosclerosis (c-IMT \geq 0.90 mm) was analysed by receiver operating characteristic (ROC) analysis. The optimal cut-off values of anthropometric indices to detect pathological c-IMT (\geq 0.90mm) from ROC analyses were determined by the maximum Youden's index (sensitivity + specificity –1). Statistical analysis was carried out using IBM SPSS V.27 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

RESULTS

A total of 789 (61.8% men) patients with an average age of 64.14 ± 12.20 years were analysed. Of these, 195 had a c-IMT \geq 0.90 mm. The variables were compared between patients with non-pathological c-IMT ($<$ 0.90 mm) and patients with pathological c-IMT (\geq 0.90 mm) (Table 2). Significant differences were observed in favour of subjects with a c-IMT \geq 0.90 mm in terms of age, male sex, diabetes, hypertension, metabolic syndrome and CV events. Smoking, dyslipidaemia, obesity and sedentary lifestyle were not

significant. Patients with pathological c-IMT (≥ 0.90 mm) had significantly higher values of systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, fast plasma glucose, glycated haemoglobin and creatine clearance. The use of antidiabetic and antihypertensive treatments was significantly greater. However, values of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were significantly lower in patients with c-IMT ≥ 0.90 mm. With respect to the anthropometric indices analysed, the ABSI, AVI, BRI, WWI, WHR and WHtR, were significantly higher among patients with pathological c-IMT (≥ 0.90 mm). However, non-significant differences were found with respect to BMI, BAI and CUN-BAE.

On the other hand, c-IMT was significantly correlated with all anthropometric indices studied, except for CUN-BAE (Table 3). We further investigated the possible significant relationship of c-IMT with the anthropometric indices studied by multiple linear regression. This analysis was adjusted for confounding variables. C-IMT was positively related ($p < 0.05$) to ABSI, AVI, BRI, CI and WWI but not to CUN-BAE, BAI or the traditional anthropometric indices.

In the univariate analysis (Table 4), the variables that were significantly associated with a c-IMT ≥ 0.90 mm were male sex, age ≥ 65 years, diabetes, hypertension, metabolic syndrome, cardiovascular event, eGFR < 60 ml/min, FPG ≥ 126 mg/dL, HbA1C $\geq 6.5\%$, TC ≥ 190 mg/dL, LDL ≥ 100 mg/dL, SBP ≥ 140 mmHg, DBP ≥ 90 mmHg and PP ≥ 60 mmHg.

In the univariate analysis of anthropometric indices (Table 5), WHR (OR: 1.64; 95% CI: 1.13-2.40; $p = 0.009$), WHtR (OR: 2.47; 95% CI: 1.10-5.54; $p = 0.028$), ABSI (OR: 2.66; 95% CI: 1.88-3.75; $p < 0.001$), AVI (OR: 1.51; 95% CI: 1.08-2.12; $p = 0.015$), BRI (OR: 1.93; 95% CI: 1.36-2.73; $p < 0.001$), CI (OR: 3.07; 95% CI: 2.18-4.34; $p < 0.001$) and WWI (OR: 2.77; 95% CI: 1.96-3.91; $p < 0.001$) presented a significantly positive association with a c-IMT ≥ 0.90 mm. However, only ABSI (adjusted OR: 1.61; 95% CI: 1.08-2.40; $p = 0.017$), CI (adjusted OR: 1.73; 95% CI: 1.15-2.60; $p = 0.008$), and WWI (adjusted OR: 1.74; 95% CI: 1.14-2.64; $p = 0.009$) were significant in the multivariate analysis.

Finally, according to the ROC analyses (Figure 2), CI, ABSI and WWI showed the largest area under curve (AUC: 0.663, 0.662 and 0.663, respectively), and BMI and CUN-BAE

showed the smallest AUC (0.491 and 0.517, respectively). The optimal cut-off values to detect pathological c-IMT (>0.9mm) from ROC analyses were 0.0824 for ABSI, 1.31 for CI and 11.07 for WWI.

DISCUSSION

In this cross-sectional study that included 789 Spanish subjects, ABSI, CI and WWI were significantly associated with subclinical carotid atherosclerosis assessed by c-IMT measured with Doppler ultrasound after multivariate adjustment.

In multiple previous studies, increased c-IMT has been associated to CV risk factors and to the occurrence of CV events (9–11). Furthermore, increased c-IMT has been associated with atherosclerosis in different arterial beds, involvement of other systemic organs (11), and prediction of future CV events (4). Similarly, carotid plaque has been demonstrated to be related with CV risk factors (26) and to outperform c-IMT in predicting myocardial infarction (5), being a good prognostic marker of future CV events (27). In the latest 2019 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society guidelines for the management of dyslipidaemias (28), assessment of carotid atherosclerotic burden by ultrasound has a predictive value for CV events comparable to that of coronary calcium measurement by computed tomography (29–31); in contrast, c-IMT measurement is inferior to carotid plaque detection (32,33).

Some studies support that c-IMT and carotid plaque represent different phases of atherogenesis, such that the progressive increase in c-IMT (wall growth) would be a state prior to the development of carotid plaque (34–37). According to this theory, c-IMT would be predictor of the formation of new plaques and would highlight its importance as a tool for detecting individuals at high risk for future CVD in early stages. On the other hand, other studies argue that c-IMT and carotid plaque represent two different phases of vascular remodelling (38,39), supported by genetic studies that have revealed the existence of different genes associated with c-IMT and carotid plaque (40,41).

Following this controversy, a meta-analysis was performed in 2019 of seven cohort studies including a total of 9341 subjects that showed a significant relationship between occurrence of first carotid plaque and increased baseline c-IMT, although this would not necessarily involve a direct association between the two, and there is a possibility that the considerable number of risk factors they share may have played a role, despite

multivariate adjustment (7). What is clear is that both measurements have been shown to be associated with CV risk factors and with the incidence of CV events, with the union of both measures being a better predictor of future CV events than separately (5,42,43).

On the other hand, obesity, considered a public health problem, is a chronic disease linked with an raised risk of CV disease and all-cause mortality (44–46). Currently, scientific societies recommend BMI and WC as indicators of obesity (13,47,48). However, these measures have several limitations, as do not discriminate between fat and muscle mass, nor do they take into account fat distribution, which is one of the main predictors of metabolic disease risk (18,49). In recent years, new anthropometric indices have emerged with the aim of improving the estimation of fat proportion and its relation with CV risk (14).

In our study, all anthropometric indices except BMI, CUN-BAE and BAI showed an association with pathological c-IMT in the univariate analysis, but only ABSI, CI, and WWI did so after accounting for confounders in the multivariate analysis. Recently, our research group has published in this study population the relationship between subclinical atherosclerosis assessed by the presence of carotid plaques, with the new and traditional anthropometric indices, finding that only the ABSI independently showed an association with subclinical atherosclerosis (50).

The ABSI is a good estimator of central obesity and visceral adiposity (15) and is considered a non-invasive and simple tool, which can be easily applied to daily clinical practice. The significant association between ABSI and c-IMT has been shown in two previous studies (51). This relationship has also been observed between ABSI and carotid plaque presence (52). Similarly, this new anthropometric index has been related to an increase in diabetes mellitus, hypertension and CV disease, outperforming WC and BMI in predicting CV and all-cause mortality (53,54).

The CI hypothesized that subjects with less fat around the abdomen have a cylinder shape while those with more fat accumulation in the central area have a double-cone shape and was proposed as a predictor of corporal fat distribution and obesity (19,21). Its value increases as a function of fat accumulation in the abdominal region of the body. In previous studies, the CI has been positively associated with insulin resistance, diabetes,

hypertension and dyslipidaemia, although with exclusively older adult samples and divided by sex (55,56). However, in a previous study, this anthropometric index was not associated with c-IMT (57). No other papers have studied this association.

In 2018, Park et al. suggested WWI as a novel simple anthropometric index of obesity to assess adiposity by standardizing WC by weight, showing a significant relation with both CV mortality and morbidity (20). In contrast to BMI and WC, fat and muscle mass components could be better reflected (58). In subsequent studies, WWI has been shown to be a superior predictor of hypertension than WC and BMI and has been related to raised risk of diabetes (59,60). In a prospective study with a cohort of 12,000 patients conducted earlier this year in southern China, higher levels of WWI were associated with an increased risk of CV and all-cause mortality (61). This is the first study to investigate the relationship between WWI and c-IMT.

In this study, ABSI, CI and WWI were the anthropometric indices that were independently associated with pathological c-IMT (≥ 0.90 mm). These anthropometric indices have in common that are the result of adjusting WC for weight or BMI, being better indicators of central obesity and visceral adiposity than traditional anthropometric indices (14). Visceral adiposity is known to secrete vasoactive compounds that act as inflammatory mediators such as protein C reactive or adipokines (e.g. interleukin-6, leptin and TNF- α), possibly inducing changes in arterial structure and function (62–65), which may explain our findings. Inflammation plays an important role in all phases of atherosclerosis, including the initial activation of endothelial cells, to progression and, ultimately, its final complication of thrombosis (66).

Currently, there are no studies that provide the optimal cut-off values of novel anthropometric indices to detect pathological c-IMT (≥ 0.90 mm), so this study is the first to report such values.

This cross-sectional study has various limitations. First, this was an observational study; consequently, our results only suggest association and not cause-effect. Furthermore, all the individuals were enrolled in our province; therefore, the findings may not be appropriate for populations from other regions. On the other hand, most of the participants had a moderate or high risk of CV disease, and our results may not be applicable to lower-risk populations. Finally, age was statistically different between the two groups, and it is

known that increasing by age also increase the cardiovascular risk in normoponderal subject.

In conclusion, the results of our study, associated with the previous literature, indicate that the ABSI, CI and WWI could be good predictors of subclinical atherosclerotic measured by c-IMT. Combinations of several anthropometric measures could further enhance CV risk prediction, and we suggest that its use should be implemented in daily clinical practice for the prevention and control of CV events.

REFERENCES

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* (2022) 145:e153–e639.
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale CP, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci Radu and Kazakiewicz D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* (2022) 43:716–799.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* (2005) 352:1685–1695.
4. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* (2007) 115:459–467.
5. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* (2014) 7:1025–1038.
6. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JAC, Roman MJ. 34th Bethesda Conference: Task force #3—What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* (2003) 41:1886–1898.
7. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, Liao X, Lonn E, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation* (2020) 142:621–642.
8. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* (2011) 365:213–221.
9. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* (1997) 146:483–494.
10. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* (1999) 340:14–22.

11. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* (1997) 96:1432–1437.
12. Sinning C, Wild PS, Echevarria FMO, Wilde S, Schnabel R, Lubos E, Herkenhoff S, Bickel C, Klimpe S, Gori T, et al. Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study). *Am J Cardiol* (2011) 107:1841–1847.
13. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* (2013) 63:2985–3023.
14. Jayawardena R, Ranasinghe P, Ranathunga T, Mathangasinghe Y, Wasalathanththri S, Hills AP. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review. *Nutr Rev* (2020) 78:498–513.
15. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* (2012) 7:e39504.
16. Rico-Martín S, Calderón-García JF, Sánchez-Rey P, Franco-Antonio C, Martínez Alvarez M, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Effectiveness of body roundness index in predicting metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* (2020) 21:e13023. doi: 10.1111/obr.13023
17. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)* (2011) 19:1083–1089. doi: 10.1038/oby.2011.38
18. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, Valentí V, Rotellar F, Romero S, Ramírez B, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* (2012) 35:383–388. doi: 10.2337/dc11-1334
19. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Abdominal volume index. An anthropometry-based index for estimation of obesity is strongly related to impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* (2003) 34:428–432.
20. Park Y, Kim NH, Kwon TY, Kim SG. A novel adiposity index as an integrated predictor of cardiometabolic disease morbidity and mortality. *Sci Rep* (2018) 8:16753.
21. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol* (1991) 44:955–956.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* (2018) 36:2284–2309.
23. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* (2007) 128:184–96; quiz 1 p following 200.
24. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, 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.
25. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, de Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, et al. The role of vascular biomarkers for

- primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* (2015) 241:507–532.
26. Herder M, Johnsen SH, Arntzen Kjell Arne and Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke* (2012) 43:1818–1823.
 27. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* (2011) 220:128–133.
 28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, de Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* (2020) 41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
 29. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* (2015) 65:1065–1074.
 30. McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, Carroll T, Kibbe M, Criqui MH, Ferrucci L, et al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC Cardiovasc Imaging* (2016) 10:1003–1012.
 31. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2018) 19:1042–1050.
 32. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary Daniel and Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* (2012) 308:788–795.
 33. den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson Todd J and Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engström G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* (2012) 308:796–803.
 34. Eigenbrodt ML, Bursac Z, Tracy RE, Mehta JL, Rose KM, Couper DJ. B-mode ultrasound common carotid artery intima-media thickness and external diameter: cross-sectional and longitudinal associations with carotid atherosclerosis in a large population sample. *Cardiovasc Ultrasound* (2008) 6:10.
 35. Xie W, Liu J, Wang W, Wang M, Li Y, Sun J, Liu J, Qi Y, Zhao F, Zhao D. Five-year change in systolic blood pressure is independently associated with carotid atherosclerosis progression: a population-based cohort study. *Hypertens Res* (2014) 37:960–965.
 36. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D and Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2000) 20:1622–1629.
 37. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Bader G, Mos L, Pilotto L, Canciani Luigi and Ruscio M, Touboul P-J. Determinants of carotid plaque occurrence. A long-term prospective population study: the San Daniele Project. *Cerebrovasc Dis* (2006) 22:416–422.
 38. Spence JD. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *Int J Stroke* (2006) 1:216–221.

39. Finn A v, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2009) 30:177–181.
40. Bis JC, Kavousi M, Franceschini N, Isaacs A, Abecasis GR, Schminke U, Post WS, Smith A v, Cupples LA, Markus HS, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque. *Nat Genet* (2011) 43:940–947.
41. Franceschini N, Giambartolomei C, de Vries PS, Finan C, Bis JC, Huntley RP, Lovering RC, Tajuddin SM, Winkler TW, Graff M, et al. GWAS and colocalization analyses implicate carotid intima-media thickness and carotid plaque loci in cardiovascular outcomes. *Nat Commun* (2018) 9:5141.
42. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He Max and Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* (2010) 55:1600–1607.
43. Nicolaidis AN, Panayiotou AG, Griffin Maura and Tyllis T, Bond D, Georgiou N, Kyriacou E, Avraamides C, Martin RM. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* (2022) 79:1969–1982.
44. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KGM, Tuomilehto J, Barr ELM, Pauvaday VK, Kowlessur S, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* (2012) 41:484–494. doi: 10.1093/ije/dyr198
45. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* (2010) 56:1113–1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034
46. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc* (2016) 91:443–455.
47. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida J-M, Capodanno D, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* (2021) 42:3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
48. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, Kushner RF, Daniels SR, Wadden TA, Tsai AG, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* (2018) 39:79–132.
49. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol* (2006) 129:151–156.
50. Costo-Muriel C, Calderón-García JF, Rico-Martin S, Sánchez-Bacaicoa C, Escudero-Sánchez G, Galán-González J, Rodríguez-Velasco FJ, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices. *Curr Probl Cardiol* (2022) 48:101574.
51. Gomez-Marcos MA, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Gomez-Sanchez M, Rigo F, Marti R, Agudo-Conde C, Ramos R, Rodriguez-Sanchez E, et al. A body shape index and vascular structure and function in Spanish adults (MARK study): A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* (2018) 97:e13299.
52. Ma X, Chen L, Hu W, He L. Association Between a Body Shape Index and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Population Free of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb* (2021) 29:1140–1152.

53. Calderón-García JF, Roncero-Martín R, Rico-Martín S, De Nicolás-Jiménez JM, López-Espuela F, Santano-Mogena E, Alfageme-García P, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Effectiveness of Body Roundness Index (BRI) and a Body Shape Index (ABSI) in Predicting Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health* (2021) 18:
54. Ji M, Zhang S, An R. Effectiveness of A Body Shape Index (ABSI) in predicting chronic diseases and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* (2018) 19:737–759.
55. Andrade MD, Freitas MCP de, Sakumoto AM, Pappiani C, Andrade SC de, Vieira VL, Damasceno NRT. Association of the conicity index with diabetes and hypertension in Brazilian women. *Arch Endocrinol Metab* (2016) 60:436–442.
56. Nkwana MR, Monyeki KD, Lebelo SL. Body Roundness Index, A Body Shape Index, Conicity Index, and Their Association with Nutritional Status and Cardiovascular Risk Factors in South African Rural Young Adults. *Int J Environ Res Public Health* (2021) 18:
57. Sánchez E, Sánchez M, Betriu Àngels and Rius F, Torres G, Purroy F, Pamplona R, Ortega M, López-Cano Carolina and Hernández M, Bueno M, Fernández E, et al. Are Obesity Indices Useful for Detecting Subclinical Atheromatosis in a Middle-Aged Population? *Obes Facts* (2020) 13:29–39.
58. Kim NH, Park Y, Kim NH, Kim SG. Weight-adjusted waist index reflects fat and muscle mass in the opposite direction in older adults. *Age Ageing* (2021) 50:780–786.
59. Li Q, Qie R, Qin P, Zhang D, Guo C, Zhou Q, Tian G, Liu Dechen and Chen X, Liu L, Liu F, et al. Association of weight-adjusted-waist index with incident hypertension: The Rural Chinese Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2020) 30:1732–1741.
60. Liu Y, Liu X, Zhang S, Zhu Qibo and Fu X, Chen H, Guan H, Xia Y, He Q, Kuang J. Association of Anthropometric Indices With the Development of Diabetes Among Hypertensive Patients in China: A Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2021) 12:736077.
61. Ding C, Shi Y, Li J, Li M, Hu L, Rao J, Liu L, Zhao P, Xie C, Zhan B, et al. Association of weight-adjusted-waist index with all-cause and cardiovascular mortality in China: A prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2022) 32:1210–1217.
62. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O’Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, Lucas Alan and Deanfield J. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* (2002) 106:1919–1924.
63. Rocha VZ, Libby P. The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid* (2008) 18:175–183.
64. Kim K, Valentine RJ, Shin Y, Gong K. Associations of visceral adiposity and exercise participation with C-reactive protein, insulin resistance, and endothelial dysfunction in Korean healthy adults. *Metabolism* (2008) 57:1181–1189.
65. Tsuruya D, Morita H, Morioka T, Takahashi N, Ito T, Oki Y, Nakamura H. Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Japanese subjects. *Intern Med* (2011) 50:2767–2773.
66. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* (2002) 105:1135–1143.

FIGURES LEGENDS

Figure 1. Participants selection process

Figure 2. ROC analysis to predict pathological c-IMT (≥ 0.90 mm)

Table 1. Formulas to calculate traditional and novel anthropometric indices and cut-off considered in this study.		
Anthropometric indices	Formula	Cutt-off
Traditional anthropometric indices		
BMI	$\text{weight (kg)/height}^2 \text{ (m)}$	$30 \geq \text{kg/m}^2$
WHR	WC (cm)/HC (cm)	> 0.85 women > 0.94 men
WHtR	$\text{WC (cm)/height (cm)}$	> 0.5
Novel anthropometric indices		
ABSI	$\text{WC (m)/}(\text{BMI}^{2/3}(\text{kg/m}^2) \cdot \text{Height}^{1/2} \text{ (m)})$	$\geq 0.00866^a$
AVI	$(2 \cdot \text{WC}^2 \text{ (cm)} + 0.7(\text{WC} - \text{HC})^2 \text{ (cm)})/1000$	$\geq 23.89^a$
BAI	$\text{BAI} = [\text{HC (m)/Height}^{2/3}(\text{m})] - 18$	$\geq 36.40^a$
BRI	$364.2 - 365.5 [1 - \pi^2 \text{WC}^2 \text{ (m)} \cdot \text{Height}^2 \text{ (m)}]^{1/2}$	$\geq 6.96^a$
CI	$0.109^{-1} \text{WC (m)} [\text{Weight (kg)/Height (m)}]^{-1/2}$	$\geq 1.39^a$
CUN-BAE	$(3.1723 \cdot \text{BMI}) - (0.026 \cdot \text{BMI}^2) + (0.181 \cdot \text{BMI} \cdot \text{sex}) - (0.02 \cdot \text{BMI} \cdot \text{age}) - (0.005 \cdot \text{BMI}^2 \cdot \text{sex}) + (0.00021 \cdot \text{BMI}^2 \cdot \text{age})$	$\geq 41.70^a$
WWI	$\text{WC}/\sqrt{\text{weight}}$	$\geq 11.92^a$

^a Due to the nonexistence of cut-off points for the new anthropometric indices, the highest quartile values were considered
Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; HC: Hip circumference; WC: Waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.

	Subjects with c-IMT<0.90 mm (n=594)	Subjects with c-IMT ≥ 0.90 mm (n=195)	p-value
Age (years)	61.82 \pm 11.96	71.20 \pm 10.05	<0.001
Gender-males (%)	345 (58.2%)	142 (72.8%)	<0.001
CV Risk factors			
Non-smokers (%)	192 (32.4%)	55 (28.2%)	0.276
Hypertension (%)	342 (57.7%)	161 (82.6%)	<0.001
Dislipemia (%)	518 (87.4%)	165 (84.6%)	0.329
Diabetes (%)	161 (27.2%)	91 (46.7%)	<0.001
Obesity (%)	238 (40.1%)	82 (42.1%)	0.553
Metabolic Syndrome (%)	192 (32.4%)	116 (59.5%)	<0.001
Sedentary (%)	211 (35.6%)	66 (33.8%)	0.660
CV event (%)	123 (20.7%)	87 (44.6%)	<0.001
Clinical and laboratory evaluation			
SBP (mmHg)	138.01 \pm 18.05	143.55 \pm 19.33	<0.001
DBP (mmHg)	81.43 \pm 10.04	77.80 \pm 10.87	<0.001
PP (mmHg)	56.57 \pm 16.60	65.74 \pm 17.26	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	176.85 \pm 42.46	163.92 \pm 35.52	<0.001
HDL (mg/dL)	51.52 \pm 15.94	50.12 \pm 15.94	0.279
LDL (mg/dL)	97.93 \pm 36.30	87.93 \pm 31.93	0.001
Triglyceride (mg/dL)	145.24 \pm 104.55	140.01 \pm 87.22	0.529
FPG (mg/dL)	108.71 \pm 29.09	115.77 \pm 33.53	0.009
HbA1C (%)	6.03 \pm 0.96	6.32 \pm 1.14	0.002
eGFR (ml/min)	111.43 \pm 70.83	97.07 \pm 93.38	0.027
Drugs			
Antihypertensive drugs (%)	19 (8.3%)	176 (31.4%)	<0.001
Lipid lowering drugs (%)	26 (21.1%)	169 (25.3%)	0.321
Antidiabetic drugs (%)	94 (19.8%)	101 (32.0%)	<0.001
Traditional anthropometric indices			
BMI (Kg/m ²)	29.47 \pm 5.12	29.59 \pm 4.54	0.758
WHR	0.93 \pm 0.093	0.96 \pm 0.102	<0.001
WHtR	0.60 \pm 0.08	0.63 \pm 0.08	<0.001
Novel anthropometric indices			
ABSI	0.0816 \pm 0.007	0.085 \pm 0.008	<0.001
AVI	20.28 \pm 5.55	22.48 \pm 6.35	<0.001
BAI	32.73 \pm 6.89	33.51 \pm 6.15	0.159
BRI	5.67 \pm 1.99	6.51 \pm 2.09	<0.001
CI	1.31 \pm 0.11	1.38 \pm 0.13	<0.001
CUN-BAE	36.25 \pm 7.99	35.82 \pm 7.08	0.475
WWI	11.16 \pm 1.03	11.80 \pm 1.15	<0.001

Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volume index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CAD, coronary arterial disease, CI, concity index c-IMT, carotid intima media thickness; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucosa; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.

Table 3. Correlation and multiple linear regression analysis between c-IMT and anthropometric indices.							
	Correlation analysis		Multiple linear regression analysis				
	R	p-value	Model R ²	Model Adjusted R ²	Standardized β	<i>t</i>	<i>p</i> -value
Traditional anthropometric indices							
BMI (Kg/m ²)	0.106	0.003	0.360	0.354	0.023	0.730	0.466
WHR	0.226	<0.001	0.360	0.354	0.051	1.479	0.140
WHtR	0.266	<0.001	0.360	0.354	0.046	1.388	0.166
Novel anthropometric indices							
ABSI	0.289	<0.001	0.362	0.356	0.079	2.381	0.018
AVI	0.250	<0.001	0.365	0.358	0.080	2.514	0.016
BAI	0.122	0.001	0.360	0.354	0.013	0.324	0.746
BRI	0.279	<0.001	0.365	0.358	0.077	2.316	0.021
CI	0.321	<0.001	0.363	0.357	0.089	2.625	0.009
CUN-BAE	0.043	0.227	0.360	0.354	0.043	0.903	0.400
WWI	0.334	<0.001	0.367	0.360	0.093	2.701	0.007
Multiple linear regression analysis adjusted by age, sex, SBP, DBP, PP, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, FPG, HbA1C, eGFR. Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.							

Table 4. Predictors of pathological c-IMT (≥ 0.90 mm). Univariate analysis.		
	Subjects with c-IMT ≥ 0.90 mm (n=195) OR (CI%95)	p-value
Age (years) ≥ 65	4.41 (3.07-6.34)	<0.001
Males (%)	1.92 (1.35-2.74)	<0.001
Non-smokers	0.82 (0.57-1.17)	0.276
Current Smokers (%)	1.00 (0.64-1.55)	0.986
Ex-smokers (%)	1.18 (0.85-1.63)	0.318
Hypertension (%)	3.47 (2.32-5.20)	<0.001
Dislipemia (%)	0.49 (0.50-1.25)	0.329
Diabetes (%)	2.34 (1.68-3.28)	<0.001
Obesity (%)	1.10 (0.79-1.52)	0.553
Sedentary (%)	0.92 (0.65-1.30)	0.660
Metabolic Syndrome (%)	3.06 (2.19-4.28)	<0.001
CV event (%)	3.08 (2.18-4.34)	<0.001
SBP (mmHg) ≥ 140	1.77 (1.27-2.46)	0.001
DBP (mmHg) ≥ 90	0.55 (0.35-0.85)	0.008
PP (mmHg) ≥ 60	3.19 (2.26-4.49)	<0.001
TC (mg/dL) ≥ 190	0.57 (0.39-0.83)	0.004
LDL (mg/dL) ≥ 100	0.52 (0.37-0.74)	<0.001
Triglyceride (mg/dL) ≥ 200	0.82 (0.52-1.30)	0.416
FPG (mg/dL) ≥ 126	1.63 (1.11-2.40)	0.013
HbA1C (%) ≥ 6.5	1.63 (1.11-2.40)	0.011
eGFR (ml/min) < 60	1.54 (1.06-2.25)	0.023
Antihypertensive drugs	5.09 (3.08-8.41)	<0.001
Lipid lowering drugs	1.26 (0.79-2.01)	0.321
Antidiabetic drugs	1.89 (1.36-2.63)	<0.001
<i>Abbreviations:</i> CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucose; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol.		

	Univariate		Multivariable	
	OR (CI%95)	p-value	OR (CI%95)	p-value
Traditional anthropometric indices				
BMI ≥ 30 Kg/m ²	1.10 (0.79-1.52)	0.553	-	-
WHR > 0.85 in women or 0.94 in men	1.64 (1.13-2.40)	0.009	0.95 (0.60-1.50)	0.840
WHtR > 0.5	2.47 (1.10-5.54)	0.028	0.77 (0.28-2.08)	0.608
Novel anthropometric indices				
ABSI ≥ 0.0866	2.66 (1.88-3.75)	<0.001	1.61 (1.08-2.40)	0.017
AVI ≥ 23.89	1.51 (1.08-2.12)	0.015	0.94 (0.62-1.43)	0.797
BAI ≥ 36.40	1.29 (0.89-1.85)	0.168	-	-
BRI ≥ 6.96	1.93 (1.36-2.73)	<0.001	1.30 (0.85-1.97)	0.215
CI ≥ 1.39	3.07 (2.18-4.34)	<0.001	1.73 (1.15-2.60)	0.008
CUN-BAE ≥ 41.70	0.75 (0.51-1.10)	0.144	-	-
WWI ≥ 11.92	2.77 (1.96-3.91)	<0.001	1.74 (1.14-2.64)	0.009
Multivariate analysis was adjusted by, age ≥ 65 years, male gender, presence of arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular event, SBP ≥ 140 mmHg, DBP ≥ 90 mmHg, PP ≥ 60 mmHg, TC ≥ 190 mg/dL, LDL ≥ 100 mg/dL, FPG ≥ 126 mg/dL, HbA1C $\geq 6.5\%$, eGFR < 60 ml/min and use of use of antidiabetic and antihypertensive drugs. Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.				

2 INTRODUCCIÓN

2.1 SITUACIÓN ACTUAL

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, a pesar de haber disminuido su riesgo desde el año 2000. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que en 2016 se produjeron en total 17,9 millones de muertes secundarias a enfermedades cardiovasculares (ECV) (44% de todas las muertes por enfermedades no transmisibles) (1).

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en España, el grupo de enfermedades del sistema circulatorio se mantuvo como primera causa de muerte en 2021, con una tasa de 251,8 fallecidos por cada 100.000 habitantes y el 26,4% del total de fallecimientos, duplicando al porcentaje de muertes por enfermedades infecciosas (10,2%), incluyendo las provocadas por el COVID-19 (Tabla 1).

Por otro lado, los fallecimientos han disminuido un 0,6% con respecto al año 2020. Las enfermedades cardiovasculares fueron la primera causa de muerte en las mujeres (262,2 muertes por cada 100.000), mientras que en los varones se sitúa en segundo lugar (241,1 por cada 100.000), después de los tumores. La cardiopatía isquémica con 28.852 defunciones (6,4%) y la enfermedad cerebrovascular con 24.858 (5,45%) fueron las dos entidades que causaron un mayor número de muertes dentro de este grupo (2) (Tabla 2).

Defunciones por capítulos de la CIE-10. Año 2021

Valores absolutos y porcentajes

Capítulos de la CIE-10	Defunciones	%
Total Defunciones	450.744	100,0
Enfermedades del sistema circulatorio	119.196	26,4
Tumores	113.662	25,2
Enfermedades infecciosas y parasitarias ¹	46.001	10,2
Enfermedades del sistema respiratorio	35.534	7,9
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	25.014	5,5
Enfermedades del sistema digestivo	22.563	5,0
Trastornos mentales y del comportamiento	20.512	4,6
Causas externas de mortalidad	16.831	3,7
Enfermedades del sistema genitourinario	16.458	3,7
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	15.124	3,4
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio	9.129	2,0
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	5.113	1,1
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad	2.205	0,5
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	2.021	0,4
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	833	0,2
Afecciones originadas en el periodo perinatal	528	0,1
Embarazo, parto y puerperio	11	0,0

¹ Covid-19 se incluye en el grupo de las enfermedades infecciosas y parasitarias

Tabla 1. Defunciones según causa de muerte en 2021. Instituto Nacional de Estadística.

Defunciones según las causas de muerte más frecuentes. Año 2021

Valores absolutos y variación porcentual

	Total	Hombres	Mujeres	Variación total 2021/2020	Variación hombres 2021/2020	Variación mujeres 2021/2020
Total enfermedades	450.744	231.410	219.334	-8,7%	-7,3%	-10,2%
Covid-19 virus identificado	39.444	22.449	16.995	-34,6%	-30,9%	-39,0%
Enfermedades isquémicas del corazón	28.852	17.747	11.105	-2,7%	-2,1%	-3,7%
Enfermedades cerebrovasculares	24.858	11.004	13.854	-3,7%	-2,3%	-4,8%
Cáncer de bronquios y pulmón	22.413	16.754	5.659	2,4%	0,9%	6,9%
Insuficiencia cardíaca	20.173	7.739	12.434	4,2%	1,9%	5,7%
Demencia	19.650	6.606	13.044	-5,6%	-0,2%	-8,1%
Enfermedad hipertensiva	14.149	4.678	9.471	-0,9%	-0,3%	-1,1%
Enfermedad de Alzheimer	13.045	3.835	9.210	-16,2%	-15,1%	-16,7%
Enf. crónicas de las vías respiratorias inferiores	11.295	8.100	3.195	-11,3%	-10,4%	-13,4%
Cáncer de colon	11.021	6.419	4.602	-1,0%	0,4%	-2,8%
Diabetes mellitus	10.748	4.848	5.900	-4,9%	-4,6%	-5,0%
Cáncer de páncreas	7.663	3.921	3.742	3,2%	2,5%	3,9%
Insuficiencia renal	7.561	3.350	4.211	2,9%	0,2%	5,0%
Neumonía	6.799	3.831	2.968	-22,5%	-18,6%	-27,0%
Cáncer de mama	6.614	86	6.528	-0,6%	8,9%	-0,7%

Tabla 2. Enfermedades más frecuentes como causa de muerte en 2021. Instituto Nacional de Estadística.

Gran parte de esta situación se debe a la alta prevalencia de estilos de vida poco saludables (sedentarismo, inactividad física, mala alimentación...), la falta de control de los factores de riesgo (aumento de obesidad, diabetes...) y la aplicación subóptima de las estrategias de prevención en muchos adultos, incluso en aquellos considerados de alto riesgo (3). En España, existe una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y es frecuente la asociación de varios factores, lo que multiplica aún más el riesgo global de los individuos (4,5). El aumento de la esperanza de vida de la población, junto con la marcada prevalencia de FRCV predisponentes en el colectivo anciano, también influyen en el aumento de este grupo de enfermedades (6).

A pesar de seguir teniendo una alta prevalencia, el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares ha disminuido de forma progresiva desde el año 2000 (1), y esto es, gracias a la disminución de algunos FRCV como el tabaquismo, los niveles de presión arterial (PA) y el colesterol total (CT) sérico y la buena atención médica en relación al diagnóstico, el tratamiento de los episodios agudos y los cuidados posteriores a la hospitalización.

2.2 FISIOPATOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares son aquellas que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, entre las que se encuentran la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares, la arteriopatía periférica, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía reumática y la congénita. La aterosclerosis es la base común de la mayoría de ellas. Es una patología sistémica que puede afectar simultáneamente a arterias de

distintas localizaciones, con predominio en arterias de tamaño mediano y grande. Los territorios más frecuentemente afectados son el coronario (cardiopatía isquémica), el cerebral (enfermedad cerebrovascular) y los miembros inferiores (enfermedad arterial periférica).

La aterosclerosis se produce por la formación de placas de ateroma, que son el resultado de los diferentes factores de riesgo acumulados a lo largo del tiempo (tabaquismo, hipertensión arterial, hiperlipemia, obesidad, diabetes mellitus...). Se trata de un proceso degenerativo crónico complejo, de años de evolución, que se produce a nivel de la capa íntima arterial. En un primer momento, se forman las estrías grasas, que son acumulaciones de células cargadas de lípidos (la mayoría macrófagos) a nivel del endotelio. Estas lesiones son frecuentes en las personas jóvenes y pueden desaparecer o evolucionar a placas de ateroma mediante un engrosamiento focal asimétrico progresivo de la capa íntima arterial, compuesto por elementos de tejido conectivo, lípidos, células inflamatorias y detritus. Estas placas de ateroma, en principio no estenosantes, se pueden complicar mediante la rotura o erosión de la placa formándose un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia, por ello también se conoce como enfermedad aterotrombótica. Este proceso fisiopatológico puede presentarse en un mismo individuo en diferentes estadios evolutivos y en distintos territorios. (7-9).

En 1995, a partir de la propuesta de clasificación morfológica llevada a cabo por Stary, el Comité de Lesiones Vasculares de la American Heart Association (AHA) propuso un sistema internacional de clasificación numérico basado en la histopatología para diferenciar las placas ateroscleróticas según criterios morfológicos y tisulares definidos (10) (se expone en la Tabla 3).

- Lesión tipo I: cambios tempranos mínimos

- Lesión tipo IIa: estría grasa con tendencia a la progresión
- Lesión tipo IIb: estría grasa estable
- Lesión tipo III: lesión intermedia, transicional o preateroma
- Lesión tipo IV: ateroma (lesión avanzada)
- Lesión tipo Va: placa fibrolipídica o fibroateroma
- Lesión tipo VI: lesión complicada (hematoma, trombosis)
- Lesión tipo VII: placa calcificada
- Lesión tipo VIII: placa fibrótica

Terms for Atherosclerotic Lesions in Histological Classification		Other Terms for the Same Lesions Often Based on Appearance With the Unaided Eye	
Type I lesion	Initial lesion		Early lesions
Type IIa lesion	Progression-prone type II lesion	Fatty dot or streak	
IIb	Progression-resistant type II		
Type III lesion	Intermediate lesion (preatheroma)		
Type IV lesion	Atheroma	Atheromatous plaque,	
Type Va lesion	Fibroatheroma (type V lesion)	fibrolipid plaque,	
		fibrous plaque, plaque	
Vb	Calcific lesion (type VII lesion)	Calcified plaque	Advanced lesions,
Vc	Fibrotic lesion (type VIII lesion)	Fibrous plaque	raised lesions
Type VI lesion	Lesion with surface defect, and/or hematoma-hemorrhage, and/or	Complicated lesion, complicated plaque	

Tabla 3. La clasificación de la formación de la placa de ateroma propuesta por la AHA

Posteriormente esta clasificación ha sido modificada por la AHA con éxito para adaptarla a las técnicas de imagen actuales, y aplicada en varios estudios (11,12). Esta nueva clasificación se muestra en la Tabla 4.

Conventional AHA Classification	Modified AHA classification for imaging techniques
Type I: initial lesion with foam cells	Type I/II: near-normal wall thickness, no calcification
Type II: fatty streak with multiple foam cell layers	
Type III: preatheroma with extracellular lipid pools	Type III: diffuse intimal thickening or small eccentric plaque, no calcification
Type IV: atheroma with confluent extracellular lipid core	Type IV/V: plaque with lipid or necrotic core surrounded by fibrous tissue with possible calcification
Type V: fibroatheroma	
Type VI: complex plaque with possible surface defect, haemorrhage or thrombus	Type VI: complex plaque with possible surface defect, haemorrhage or thrombus
Type VII: calcified plaque	Type VII: calcified plaque
Type VIII: fibrotic plaque without lipid core	Type VIII: fibrotic plaque without lipid core and with possible small calcification

Tabla 4. Clasificación de la formación de la placa según técnicas de imagen por la AHA

2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

A partir de los años 50 se iniciaron numerosos estudios epidemiológicos para buscar las causas de las enfermedades cardiovasculares que iban en aumento. El más reconocido fue el Framingham Heart Study que se inició en 1948 y a partir del cual surgieron muchos estudios posteriores donde se definieron los factores de riesgo cardiovascular clásicos (13).

Los FRCV se dividen en dos grupos: no modificables como edad, sexo, raza y antecedentes familiares y modificables, donde se incluyen dislipemia (DL), hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, diabetes mellitus (DM), obesidad y sedentarismo.

2.3.1 NO MODIFICABLES:

- **Sexo**

A lo largo de la historia, la ECV siempre se ha considerado una enfermedad

masculina debido a su mayor prevalencia en este género. Sin embargo, la principal causa de mortalidad a nivel mundial en las mujeres es la enfermedad cardiovascular (14-17). Esto puede tener relación con que las mujeres tienen menos probabilidades de ser diagnosticadas y de recibir un tratamiento preventivo agresivo por la menor concienciación personal y clínica (15-19). Por otro lado, en los últimos años han aparecido estudios que reconocen nuevos FRCV independientes y específicos de las mujeres (la hipertensión y la diabetes gestacional, el síndrome de ovario poliquístico y la menopausia precoz) que influyen en el desarrollo acelerado de ECV (20-23).

- **Edad**

La edad es uno de los principales factores de riesgo no modificables de las enfermedades cardiovasculares, que a su vez son una causa importante de discapacidad y mortalidad en los pacientes de edad avanzada. Existen numerosos estudios sobre la asociación de la edad con la aparición de aterosclerosis. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual este factor interviene de forma directa en la aparición de la enfermedad (24-26).

- **Raza**

La raza tiene un gran impacto en la morbilidad y mortalidad de las ECV (27). Existe un aumento de ciertos FRCV, dependiendo de la raza y se han observado diferencias significativas en la tasa de mortalidad por ECV (28-32). Se desconoce el mecanismo exacto de estas diferencias, pero se sospecha que el origen se debe a múltiples factores: genéticos, fisiológicos, sociales y económicos. (33-36).

- **Antecedentes familiares**

Los pacientes con antecedentes familiares de ECV tienen más riesgo de presentar

ECV, debido a factores genéticos, conductuales y ambientales que se comparten (27).

2.3.2 MODIFICABLES:

- **Dislipemia**

Las dislipemias aterogénicas son aquellas que contribuyen al desarrollo de arterioesclerosis.

Los lípidos, por su naturaleza hidrófoba, no pueden disolverse en el plasma sanguíneo y precisan unas moléculas llamadas lipoproteínas para su transporte. Las lipoproteínas están formadas por colesterol, triglicéridos (TG), fosfolípidos y apolipoproteínas, y su función es transportar los lípidos a los tejidos. Las seis más importantes son: quilomicrones, lipoproteínas de alta densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteína (a) (37).

Todas aquellas lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) pueden atravesar la barrera endotelial y quedarse atrapadas en su interior, dando lugar a la formación de ateroma (38,39). La medición de apoB permite calcular de forma precisa las partículas aterogénicas plasmáticas, siendo superior al LDL y colesterol no HDL en la predicción de ECVA. Todavía su utilidad es limitada debido a su alto coste adicional, la menor disponibilidad y la falta de familiaridad entre los clínicos (40).

Las partículas LDL son las que más apoB contienen. Se ha demostrado en numerosos estudios su papel en la aterosclerosis y que valores de LDL disminuidos de forma persistente se asocian a un menor riesgo de ECVA, de forma independiente al tratamiento utilizado para conseguirlo (41-45).

La lipoproteína (a) es una lipoproteína de baja densidad que contiene apo (a) unido a un componente apoB. Su aumento en el plasma se asocia con un mayor riesgo de ECVA aunque en menor medida que el LDL (46,47).

Muchos estudios han respaldado la asociación de ECVA con niveles bajos del colesterol HDL (48,49). Sin embargo, los tratamientos disponibles para mejorar el HDL no han demostrado reducir el riesgo cardiovascular (RCV) (50-52).

El colesterol no unido a HDL incluye todas las lipoproteínas aterogénicas y se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Colesterol total} - \text{HDL} = \text{colesterol no HDL}$$

La cantidad plasmática de colesterol no HDL refleja, en esencia, la concentración de todas las apoB. Se relaciona con la ECVA de manera superior al LDL. (48,53,54). Por este motivo, el colesterol no HDL es el dato que se utiliza en las tablas de riesgo SCORE.

La hipertrigliceridemia siempre se ha asociado a un aumento de ECVA, actualmente existen estudios que indican que ese aumento de riesgo se debe a las concentraciones circulantes de apoB de las lipoproteínas ricas en TG y no por el contenido plasmático de TG (48, 55).

- **Hipertensión arterial**

La presión arterial elevada es una de las principales causas evitables de morbilidad y mortalidad prematuras a nivel mundial. Afecta a más de 150 millones de personas en Europa (56,57). Se trata de la causa más frecuente de ECVA y es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica

(56,58,59). A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento en los últimos años, el control de esta enfermedad sigue siendo deficiente (56,57).

- **Tabaquismo**

Según la Encuesta Europea de Salud en España del año 2020 la prevalencia de fumadores diarios ha descendido de forma lentamente progresiva desde 1993 hasta el 2020 en ambos sexos (se expone en la Figura 1). Actualmente, el porcentaje de población de >15 años que consume tabaco diariamente es del 19,8% (23,3% en hombres y 16,4% en mujeres), siendo el más bajo de las últimas décadas (60). A pesar de lo cual, el tabaquismo continúa siendo la segunda causa más importante de ECVA. Además, es el responsable del 50% de todas las muertes evitables en las personas fumadoras, siendo la mitad de estas muertes secundarias a enfermedades ateroscleróticas (3).

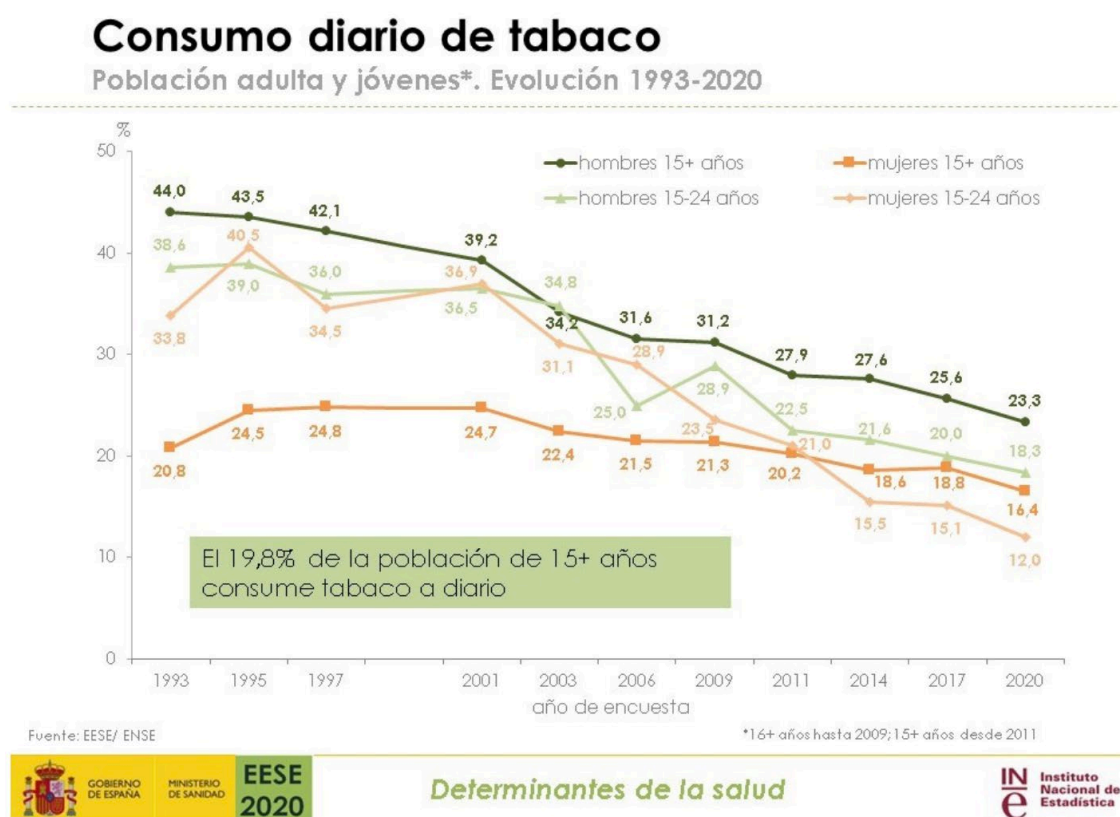


Figura 1. Prevalencia de fumadores diarios de la Encuesta Europea de Salud en

- **Diabetes Mellitus**

La prevalencia mundial de DM continúa en aumento. En 2021, 1 de cada 10 personas estaba diagnosticada de DM, con una prevalencia aproximada de 537 millones de adultos (20-79 años), y se prevé que la enfermedad podría continuar expandiéndose. Es la responsable de 6,7 millones de muertes en 2021 (61-63). Esto se debe fundamentalmente al aumento de sus factores de riesgo como el sobrepeso y la obesidad (64).

La DM en general (tipo 1, tipo 2 y la prediabetes) duplica el riesgo de enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores, según el metanálisis Emerging Risk Factor Collaboration donde se incluyeron 102 estudios prospectivos (65). Además, es muy frecuente que los pacientes con DM tipo 2 tengan más FRCV asociados, lo que aumenta aún más el riesgo aterosclerótico (66-68). Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad de los pacientes diabéticos, a pesar de las estrategias de control actuales, y están muy relacionadas con el daño a nivel de órganos diana (nefropatía, neuropatía y retinopatía).

- **Obesidad y sobrepeso**

La prevalencia del sobrepeso y obesidad a nivel mundial continúa en aumento en todas las edades, representando uno de los principales problemas de salud pública actuales (69). Se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa (70-72). Según la Encuesta Europea de Salud en España del 2020, la prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad en 2020 de la

población adulta es de 53,60% (61,40% de los hombres y 46,10% de las mujeres). La prevalencia individual de obesidad presenta una tendencia ascendente, pasando en 1987 del 6,90% en hombres y el 7,9% en mujeres, al 16,5% en hombres y el 15,54% en mujeres en el año 2020 (73) (se expone en la Figura 2).

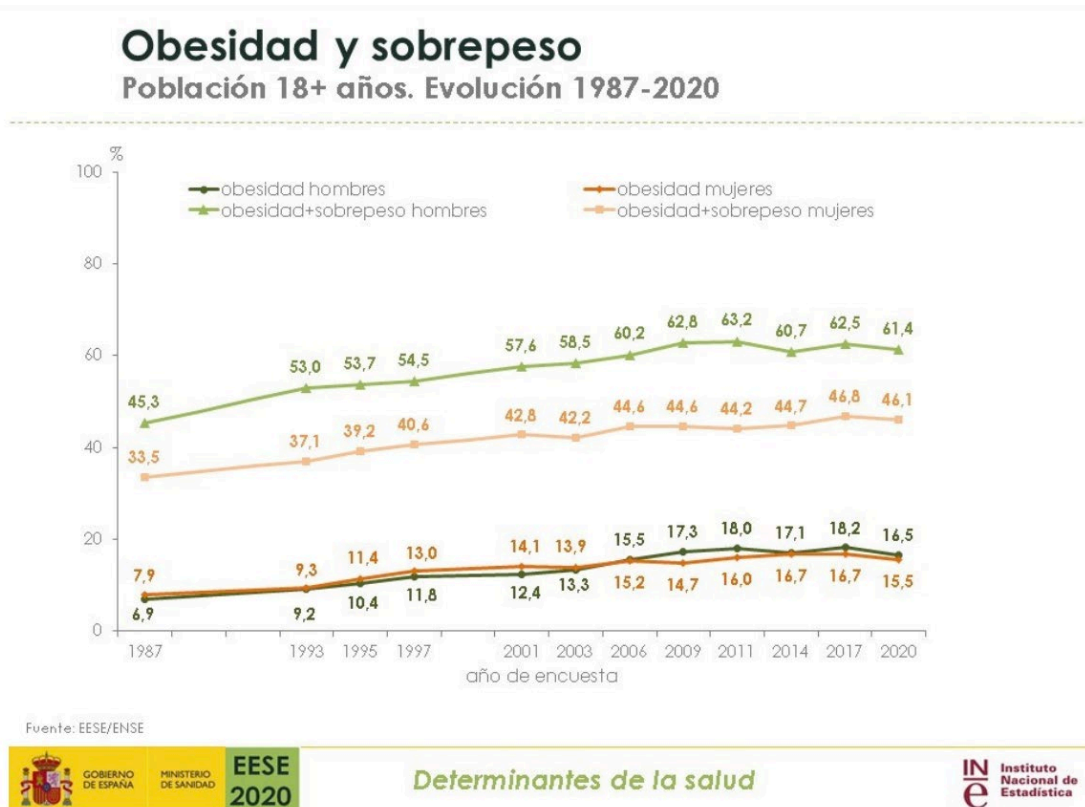


Figura 2. Prevalencia obesidad y sobrepeso de la Encuesta Europea de Salud en España del 2020

- **Sedentarismo e inactividad física**

El sedentarismo es uno de los principales y más prevalente FRCV modificable en todo el mundo. La actividad física regular reduce el riesgo de muchos factores de riesgo independientemente de la edad y el sexo, y se ha relacionado con una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y por cualquiera causa (74-77).

- **Cuadros clínicos:**

Hay ciertos cuadros clínicos que también pueden afectar al riesgo cardiovascular total y/o que se asocian a un peor pronóstico en los pacientes.

- ❖ Enfermedad renal crónica
- ❖ Fibrilación auricular
- ❖ Insuficiencia cardiaca
- ❖ Cáncer
- ❖ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ❖ Enfermedades inflamatorias
- ❖ Infecciones
- ❖ Migrañas
- ❖ Trastornos del sueño
- ❖ Trastornos mentales
- ❖ Esteatosis hepática no alcohólica
- ❖ Enfermedades específicas del sexo (obstétricas, no osbtétricas y disfunción eréctil)

2.4 PREVENCIÓN DEL RIESGO

La prevención del riesgo cardiovascular engloba un grupo de acciones destinadas a eliminar o disminuir el impacto de ECV a nivel individual y poblacional, mediante promoción de hábitos de vida saludables y disminuyendo los FRCV (78,79).

Todas las guías actuales de prevención de enfermedad cardiovascular aterosclerótica recomiendan la utilización de escalas para estratificar el riesgo

cardiovascular total (la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular mortal o no mortal en un periodo de tiempo determinado), con el fin de identificar a los pacientes de mayor riesgo e intervenir lo antes posible en los FRCV para prevenir el evento cardiovascular. Cuánto más alto sea el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular, más alto será el beneficio de tratar los FRCV (78,79).

Las guías europeas sobre prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica de 2012 y 2016 recomendaban en uso de las tablas SCORE para calcular el riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en base a diferentes FRCV (edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial sistólica y colesterol total). Se basaba en series de datos derivados de cohortes europeas grandes y representativas que podía recalibrarse para países individuales. Para convertir el riesgo de ECV mortal a riesgo de ECV total (mortal y no mortal), se multiplicaba por 3 para varones y 4 para mujeres (y ligeramente menos para los ancianos) (37). Esto revela que tenía algunas limitaciones, ya que la morbilidad combinada con la mortalidad cardiovascular estima mucho mejor la carga total de enfermedad aterosclerótica. Otra de sus limitaciones era la estimación de riesgo en personas ancianas, ya que la relación de los factores de riesgo clásicos con la ECV se atenúa con la edad y el riesgo de muerte de causa no cardiovascular aumenta (3).

Todo ello ha derivado en la creación de nuevas herramientas. La última guía europea de 2021 de prevención de enfermedad cardiovascular recomienda la utilización de las nuevas tablas SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation 2) y SCORE2-OP (Older Persons, pacientes ≥ 70 años) para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal (riesgo a 10 años de infarto de miocardio o ictus) en personas aparentemente sanas con factores de riesgo sin tratar o que han estado estables durante varios años. Están calibradas para 4 grupos de países con

diferentes tipos de riesgo cardiovascular (bajo, moderado, alto y muy alto) siguiendo las tasas de mortalidad cardiovascular publicadas por la Organización Mundial de la Salud. Esta estimación de riesgo nos permite clasificar al paciente en una categoría (bajo, moderado, alto o muy alto riesgo) que nos va a servir de ayuda a la hora de planificar el tratamiento y definir los objetivos, para saber si debemos ser más o menos agresivos. Las categorías no se traducen en recomendaciones fijas de tratamiento, sino que nos deben servir de guía. Siempre será necesario individualizar cada caso y tener en cuenta otras consideraciones: el beneficio terapéutico, las comorbilidades, los modificadores de riesgo, la fragilidad y las preferencias del paciente (3).

Las personas con ECVA documentada, DM tipo 1 o tipo 2, con enfermedad renal crónica o hipercolesterolemia familiar se clasifican directamente como en riesgo cardiovascular total alto o muy alto, ya que todas requieren un control estricto de los factores de riesgo, como se expone en la Tabla 6. En ECVA documentada se incluyen: infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus, accidente isquémico transitorio, aneurisma aórtico, enfermedad arterial periférica y la documentada en pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética o angiografía). En este último apartado se engloban las placas de ateroma carotídeas y se excluye el grosor de íntima media carotídeo. Para los que no entran dentro de estos grupos se recomienda calcular su riesgo mediante el SCORE2 y SCORE2-OP, ya que muchos pueden tener varios factores de riesgo que combinados pueden dar lugar a un riesgo total alto (3).

Categorías de pacientes	Subgrupos	Categorías de riesgo
<i>Personas aparentemente sanas</i>		
Personas sin EA establecida, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o hipercolesterolemia familiar	<50 años	Riesgo de bajo a alto
	50-69 años	Riesgo de bajo a muy alto
	≥70 años	Riesgo de bajo a muy alto
<i>Pacientes con ERC</i>		
ERC sin diabetes o EA	ERC moderada (TFGe 30-40 ml/min/1,73 m ² y cociente albúmina/creatinina <30 o TFGe 45-59 ml/min/1,73 m ² y cociente albúmina/creatinina 30-300 o TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m ² y cociente albúmina/creatinina > 300)	Riesgo alto
	ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ² o TFGe 30-44 ml/min/1,73 m ² y cociente albúmina/creatinina > 30)	Riesgo muy alto
<i>Hipercolesterolemia familiar</i>		
Asociada con cifras de colesterol extremadamente altas	No se aplica	Riesgo alto
<i>Pacientes con DM2</i>		
Los pacientes con DM1 mayores de 40 años también se pueden clasificar según estos criterios	Pacientes con DM bien controlada de corta duración (p. ej., <10 años) sin evidencia de DOD ni otros factores de riesgo de EA	Riesgo moderado
	Pacientes con DM sin EA o DOD grave que no cumplan los criterios de factores de riesgo moderado	Riesgo alto
	Pacientes diabéticos con EA establecida o DOD grave ^{87,93-95} : <ul style="list-style-type: none"> • TFGe < 45 ml/min/1,73 m² independientemente de la albuminuria • TFGe 45-59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g) • Proteinuria (cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g) • Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 localizaciones (p. ej., microalbuminuria y retinopatía más neuropatía) 	Riesgo muy alto
<i>Pacientes con EA establecida</i>		
EA documentada por clínica o técnicas de imagen inequívocas. La EA documentada por clínica incluye anteriores IAM, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La EA documentada inequívocamente en pruebas de imagen incluye placas en la angiografía o la ecografía carotídea o en la angio-TC. No incluye algunos aumentos en técnicas de imagen continua tales como el grosor intimomedial carotídeo	No se aplica	Riesgo muy alto

Tabla 5. Categorías de pacientes y riesgo cardiovascular asociado

Sin embargo, a pesar de las herramientas que disponemos, un gran porcentaje de eventos cardiovasculares se produce en pacientes que previamente han sido estratificados como de riesgo bajo o intermedio (80). Debido a las limitaciones de estas herramientas, se han investigado nuevos métodos para la predicción de futuros eventos cardiovasculares.

2.5 POTENCIALES MODIFICADORES DEL RIESGO

CARDIOVASCULAR

Existen otras situaciones clínicas que no se engloban dentro de los FRCV clásicos previamente mencionados que pueden ayudarnos a mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes que se acercan al umbral que requiera una toma de decisiones, y que se agrupan dentro de los potenciales modificadores de riesgo. Actualmente, no se recomienda una recopilación sistemática de los modificadores de riesgo, pero si es necesario tenerlos en cuenta para mejorar su clasificación en algunos pacientes. En situaciones claras de bajo riesgo o muy alto riesgo es poco probable que la información adicional cambie las decisiones sobre el tratamiento, pero en pacientes que son más vulnerables en la clasificación, pueden ser determinantes para identificar a aquellos pacientes de mayor riesgo. (3) Los potenciales modificadores de riesgo que se conocen actualmente son: factores psicosociales, determinantes socioeconómicos, antecedentes familiares, etnia, genética, exposición medioambiental, biomarcadores en sangre y orina, algunas pruebas de imagen y la composición corporal. Estos dos últimos desarrollados a continuación.

2.5.1 PRUEBAS DE IMAGEN

Algunas de estas pruebas complementarias son el examen del calcio coronario mediante tomografía computarizada, la velocidad de la onda de pulso aórtica para estimar la rigidez arterial, el índice tobillo brazo, la ecocardiografía y la ecografía carotídea (3).

La detección de aterosclerosis en individuos asintomáticos mediante diferentes estrategias nos ayuda a predecir, y por tanto a prevenir, futuros eventos cardiovasculares. El grosor de la íntima-media carotídeo y la presencia de placas ateromatosas mediante doppler ecográfico, son dos marcadores de imagen ampliamente utilizados para evaluar la aterosclerosis subclínica. Se trata de una técnica no invasiva, segura y barata que puede realizarse de manera repetida sin que tenga efectos adversos para el paciente (81,82). En múltiples estudios previos, el grosor de la íntima-media carotídeo y la presencia de placas de ateroma han demostrado su asociación con los factores de riesgo cardiovasculares, incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad (167-173), y podría considerarse para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en algunos pacientes (83,84,85), siendo la unión de ambas medidas mejor predictor de futuros eventos cardiovasculares que por separado (86-88).

En la última guía de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis para el tratamiento de las dislipidemias (37) concluyen que la evaluación de la carga aterosclerótica carotídea mediante ecografía tiene un valor predictivo de eventos cardiovasculares comparable al de la medición del calcio coronario mediante tomografía computarizada (89-92). Parece que la medida del GIMc tiene un valor predictivo inferior a la presencia de placas carotídeas (93,94), ya que esta última tuvo una mayor precisión diagnóstica para la predicción de futuros eventos cardiovasculares (CV). Aunque el GIMc puede aportar cierto valor predictivo para la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular, las guías clínicas de prevención cardiovascular no recomiendan su uso (3,95), a pesar de que ambas se han asociado individualmente con los eventos cardiovasculares (96).

Algunos estudios respaldan que el GIMc y la placa carotídea representan diferentes fases de la aterogénesis, de tal manera que el aumento progresivo del GIMc (crecimiento de la pared) sería un estado previo al desarrollo de la placa carotídea (97-100). De acuerdo con esta teoría, el GIMc sería una medida predictiva para la formación de nuevas placas y resaltaría su importancia como herramienta para detectar a los individuos con un riesgo elevado de sufrir una futura ECV en fases tempranas. Por otro lado, otros estudios sostienen que el GIMc y la placa carotídea representan dos fases diferentes de la remodelación vascular (101,102) respaldado por estudios genéticos que han revelado la existencia de distintos genes asociados al GIMc y a la placa carotídea (103,104).

A raíz de esta controversia se realizó un metanálisis en 2019 de siete estudios prospectivos relevantes con un total de 9341 participantes objetivando una asociación significativa entre el aumento del GIMc basal y la primera placa carotídea, aunque esto no implicaría necesariamente una relación directa entre ambos y existe la posibilidad de que haya influido la cantidad considerable de factores de riesgo que comparten, a pesar del ajuste multivariante (105). Lo que está claro es que ambas mediciones han demostrado su asociación con los factores de riesgo cardiovasculares y con la incidencia de eventos cardiovasculares, siendo la unión de ambas medidas mejor predictor de futuros eventos que por separado (86-88,106).

2.5.2 COMPOSICIÓN CORPORAL

Como ya hemos mencionado previamente, la obesidad, definida como el exceso de grasa corporal, es una enfermedad crónica que representa uno de los principales problemas de salud pública actuales, debido a su asociación con un mayor riesgo de

enfermedades cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa (70-72).

Aunque la obesidad aumenta el riesgo de varios factores de riesgo de ECV establecidos, los individuos con obesidad o sobrepeso pueden tener mejor pronóstico en comparación con los individuos en el rango de peso normal (107), lo que presenta el fenómeno denominado "paradoja de la obesidad". Este fenómeno se ha observado para la mayoría de las ECV, se relaciona más probablemente con los individuos con sobrepeso, obesidad de grado I, y menos para las categorías de obesidad de grado II o superior (108-110). Entre las explicaciones probables de la paradoja de la obesidad se incluyen la causalidad inversa (los pacientes con bajo peso están más enfermos), la incapacidad del IMC para discriminar el tejido adiposo de la masa muscular, e incluso la posibilidad de que el tejido adiposo ofrezca protección durante una enfermedad aguda grave en la que la ingesta calórica se ve gravemente alterada (111,112). En definitiva, estos datos deberían interpretarse con cuidado ya que pueden estar influidos por numerosos sesgos.

Las mediciones antropométricas se consideran herramientas sencillas, de bajo coste y no invasivas para el cribado de la población y la detección precoz de obesidad. Las guías clínicas actuales recomiendan los índices antropométricos tradicionales (el índice de masa corporal y el perímetro de la cintura) como indicadores válidos de obesidad (3,113,114), ya que en múltiples estudios se ha confirmado que ambas medidas tienen una fuerte asociación con la enfermedad aterosclerótica en hombres y mujeres de todas las edades (115).

- **El Índice de Masa Corporal (IMC)**

El IMC es el más utilizado para clasificar el sobrepeso y la obesidad en estudios epidemiológicos y clínicos (116). Se trata de una medida de adiposidad general y se calcula mediante la fórmula:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Peso (kg)/Altura}^2 \text{ (m)}$$

El IMC elevado se ha asociado a un gran número de enfermedades crónicas: enfermedades cardiovasculares, pulmonares, digestivas, neurológicas e incluso oncológicas (117).

Una de sus limitaciones es que no tiene en cuenta la distribución de la grasa, que es un factor determinante para predecir el riesgo metabólico (118,119). Se ha demostrado que la acumulación de grasa a nivel visceral, a diferencia del nivel subcutáneo, se relaciona con diferentes alteraciones metabólicas (menor tolerancia a la glucosa, menor sensibilidad a la insulina y perfiles lipídicos adversos) y, por lo tanto, con un aumento del riesgo de ECV (120,121,122), motivo por el cual surgieron nuevas medidas de adiposidad abdominal como son el perímetro de la cintura, la relación cintura-cadera y la relación cintura-altura.

- **El Perímetro de la Cintura (PC) o *Waist Circumference* (WC)**

El PC es un método sencillo para evaluar la obesidad central o adiposidad abdominal y fácil de aplicar en la práctica clínica diaria. Además, es un buen predictor del riesgo cardiovascular (123) y se asocia significativamente con aumento de

mortalidad por todas las causas y de origen cardiovascular, independientemente del IMC (124-128). Los umbrales definidos por la OMS que están ampliamente aceptados son:

- ❖ El perímetro de la cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres: se recomienda evitar la ganancia ponderal.
- ❖ El perímetro de la cintura ≥ 102 cm en varones ≥ 88 cm en mujeres: se recomienda la pérdida ponderal.

El PC tiene algunas limitaciones, ya que no tiene en cuenta la estatura y el peso del sujeto (123).

- **El Índice Cintura-Cadera (ICC) o *Waist Hip Ratio (WHR)*
y el Índice Cintura-Altura (ICA) o *Waist to Height Ratio (WHtR)***

El índice cintura-cadera se calcula dividiendo el perímetro cintura por la circunferencia de la cadera (CC) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{ICC} = \text{PC (cm)} / \text{CC (cm)}$$

El índice cintura-cadera se calcula dividiendo el perímetro cintura por la circunferencia de la cadera (CC) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{ICA} = \text{PC (cm)} / \text{Altura (cm)}$$

El ICC y el ICA son medidas que también tienen en cuenta la obesidad central. Ambas han demostrado ser mejores predictores de afectación cardiovascular que el

IMC y el PC en hombres y en mujeres (129,130).

El ICC se ha asociado con un mayor riesgo de DM tipo 2, ECV y muerte en numerosos estudios (130-133). En un metanálisis de 2011 donde se incluyeron datos de más de 300.000 individuos se demostró que el ICA era mejor predictor que el PC para diabetes, dislipemia, hipertensión arterial y de ECV para hombres y mujeres de cualquier nacionalidad y etnia (134,135).

En general, todas estas medidas de adiposidad abdominal podrían ser mejores indicadores de acumulación de grasa visceral y de un perfil metabólico desfavorable que el IMC elevado (136,137).

Según la última guía europea de 2021 de prevención de enfermedad cardiovascular, aunque el IMC, el PC y el ICC, se relacionan con la ECV independientemente de los FRCV convencionales, pero no son útiles para la reclasificación del riesgo (115).

Debido a las limitaciones de estas medidas antropométricas (118,119,123), ya que no distinguen entre masa grasa y muscular, ni tienen en cuenta la distribución de la grasa, que es uno de los principales factores para predecir el riesgo de enfermedad metabólica (118,119), se han propuesto nuevos índices antropométricos (138) con el fin de mejorar la predicción del porcentaje de grasa y su asociación con el riesgo cardiovascular (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUN-BAE, WWI).

- **El Índice de Forma Corporal o *The Body Shape Index* (ABSI)**

El índice de forma corporal (ABSI) estima la obesidad visceral y la adiposidad general (139), utilizando el PC ajustado a la talla y el peso mediante la fórmula:

$$\text{ABSI} = \text{PC (m)} / (\text{IMC}^2/3(\text{kg/m}^2) - \text{Altura}^{1/2} (\text{m}))$$

Se desarrolló para evaluar mejor la contribución relativa del PC a la obesidad central y visceral (139). Se considera una herramienta sencilla, no invasiva, de bajo coste y de aplicación rutinaria para estimar la obesidad.

Ha demostrado que se relaciona mejor que el IMC con la grasa abdominal (139,140). En un metaanálisis, el ABSI se asoció con un aumento de la hipertensión, la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares; además, superó al IMC y al PC en la predicción de la mortalidad por todas las causas y cardiovascular (141). Además, se ha demostrado su asociación positiva con el GIMc (142) y con la presencia de placa carotídea (143), por lo que también podría ser una buena medida antropométrica para predecir la enfermedad aterosclerótica carotídea subclínica en la práctica clínica.

Gómez-Marcos MA et al (142) indicaron que el ABSI se asociaba positivamente con el GIMc, independientemente del IMC y otros factores de confusión que pueden influir en el peso y la distribución de la masa grasa en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio. Nimkuntod MD (144) publicó resultados similares en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas. Por otro lado, Geraci G et al (140) y Ma X et al (143) concluyen que el ABSI tenía una relación más estrecha con la presencia de placa carotídea. Por último, Sánchez E et al (145) mostraron una asociación positiva entre el ABSI y la ateromatosis subclínica, pero observaron que los índices antropométricos (incluido el ABSI) no podían detectar la presencia de placa arterial, por lo que, cuando se utilizan de forma aislada, es poco probable que sean decisivos.

- **El Índice de Redondez Corporal o *Body Roundness***

Index (BRI)

El Índice de redondez corporal (BRI), propuesto por Thomas et al. combina la estatura y el PC para predecir el porcentaje de grasa total y regional (146). Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{BRI} = 364.2 - 365.5 [1 - \pi^{-2} \text{PC}^2 (\text{m}) \cdot \text{Altura}^{-2} (\text{m})]^{1/2}$$

El BRI, junto con el ABSI, son los dos nuevos índices antropométricos más utilizados. El BRI proporciona una estimación más precisa de la grasa corporal total, el porcentaje de tejido adiposo visceral y establece una impresión inicial de la salud física de un individuo (146). En una reciente revisión sistemática y metaanálisis se comprobó que es un buen predictor del síndrome metabólico en ambos sexos y en poblaciones de diversas nacionalidades y grupos étnicos, siendo superior al IMC (147). Otro metaanálisis demostró que el BRI tiene poder discriminatorio para la hipertensión en adultos de diferentes poblaciones (148). Xiatian M et al, no han informado de ninguna asociación entre el BRI y la presencia de placa carotídea (143), sin embargo, se encontró una relación positiva entre el BRI y el GIMc (140) y la aterosclerosis subclínica (145), incluyendo placas carotídeas y/o femorales en hombres, pero no en mujeres.

- **El Índice de Adiposidad Corporal o *The Body Adiposity Index (BAI)***

Es un índice basado en la circunferencia de la cadera y la estatura y proporciona una estimación directa del porcentaje de adiposidad corporal (149). Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{BAI} = [\text{CC} (\text{m})/\text{Altura}^{2/3}(\text{m})] - 18$$

El BAI fue validado en el estudio de "Triglyceride and Cardiovascular Risk in African-Americans (TARA)" (150) Posteriormente se han realizado estudios en mujeres

y hombres de diferentes países y etnias. Se ha demostrado una correlación fuerte del BAI con el porcentaje de grasa corporal en comparación con el IMC para adultos Mexicanos-Americanos (151). En cambio, en un estudio realizado en población Europea-Americana no proporciona estimaciones válidas de porcentaje de grasa, sobretodo en mujeres (152).

En una revisión sistemática reciente concluían que los estudios que existen hasta el momento no han dado resultados consistentes. El BAI mostró una capacidad limitada para estimar el porcentaje de grasa en adultos sobretodo en porcentajes extremos, con numerosos errores individuales y falta de sensibilidad para detectar cambios a lo largo del tiempo. Por lo que no se recomienda su uso actualmente para calcular el porcentaje de grasa en adultos (153).

- **El Índice de Cintura ajustado al Peso o *The Weight-adjusted Waist Index (WWI)***

En 2018, Park et al. propusieron el WWI como un nuevo índice antropométrico simple de obesidad, para evaluar la adiposidad mediante la estandarización del PC por el peso (154). Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$WWI = PC / \sqrt{\text{peso}}$$

Ha demostrado una asociación lineal positiva tanto con la morbilidad cardiometabólica como con la mortalidad (154). A diferencia del IMC y el PC se podrían reflejar mejor los componentes de la masa grasa y muscular (155). En estudios posteriores, ha demostrado ser mejor predictor de hipertensión que el IMC y el PC y se ha asociado con un mayor riesgo de diabetes (156,157). En un estudio prospectivo con una cohorte de 12.000 pacientes realizado a principios de este año en el sur de China

asociaron los niveles más altos de WWI con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular (158).

- **La ecuación Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE)**

Ha aparecido como una herramienta adicional para estimar el porcentaje de grasa corporal considerando parámetros relevantes como el IMC, el sexo y la edad (119). Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{CUN-BAE} = (3.1723 \cdot \text{IMC}) - (0.026 \cdot \text{IMC}^2) + (0.181 \cdot \text{IMC} \cdot \text{sexo}) - (0.02 \cdot \text{IMC} \cdot \text{edad}) - (0.005 \cdot \text{IMC}^2 \cdot \text{sexo}) + (0.00021 \cdot \text{IMC}^2 \cdot \text{edad})$$

Diferentes estudios han demostrado su utilidad para el cribado de poblaciones con mayor riesgo de padecer patologías relacionadas con el síndrome metabólico y mayor riesgo de mortalidad (159,160).

- **El Índice de Volumen Abdominal o *The Abdominal Volume Index (AVI)***

Refleja indirectamente el contenido de grasa visceral mediante la evaluación de todo el volumen abdominal. Tiene buena capacidad predictiva del síndrome metabólico (161). Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{AVI} = (2\text{PC}^2 (\text{cm}) + 0.7(\text{PC} - \text{CC})^2 (\text{cm}))/1000$$

- **El Índice de Conicidad o *The Conicity Index* (CI)**

El índice de conicidad, propuesto por Valdez en 1991 (162), utiliza las variables del peso, la altura y la circunferencia abdominal para calcular el grado de obesidad y la distribución de la grasa. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{CI} = 0.109^{-1} \text{PC (m)} [\text{Peso (kg)/Altura (m)}]^{-1/2}$$

Se desarrolló como indicador de obesidad y distribución de la grasa corporal y se basa en la hipótesis de que los individuos con mayor acumulación de grasa alrededor del abdomen tienen forma de doble cono, mientras que los que tienen menos grasa en la región central tienen forma de cilindro (162,163). Su valor aumenta en función de la acumulación de grasas en la región abdominal del cuerpo. En estudios previos se ha asociado positivamente con la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia, aunque con muestras exclusivamente ancianas y divididas por sexo (163-165). En Brasil, el estudio de Pitanga y Lessa demostró que el CI era el indicador de obesidad central que mejor discriminaba el alto riesgo cardiovascular en varones (166). Por tanto, el CI podría ser una herramienta clínica potencial para evaluar el riesgo cardiovascular en una población, pero de momento se disponen de pocos estudios al respecto.

3.JUSTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica continua coo la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. La obesidad, es uno de los mayores problemas de salud pública, asociada a los FRCV más importantes.

El valor predictivo del IMC y la medición de los perímetros de cintura y cadera son malos predictores de futuros acontecimientos vasculares. En consecuencia, se han propuesto nuevos índices antropométricos, que considerando la distribución de la masa corporal que podrían mejorar utilidad.

Estos nuevos índices parecen mejorar la predicción de eventos cardiovasculares, pero es necesario aclarar con precisión su influencia sobre la aterosclerosis. En concreto, la relación de los índices corporales con la aterosclerosis carotídea ha sido poco estudiada y desconocemos cuales son los de mayor utilidad.

4 HIPÓTESIS

4.1 PRIMER ESTUDIO

La asociación de aterosclerosis carotídea subclínica con los índices antropométricos más recientes es más fuerte que con los tradicionales

4.2 SEGUNDO ESTUDIO

La asociación del grosor de la intima-media carotídeo con los nuevos índices antropométricos es mejor que con los mas clásicos.

5 OBJETIVOS

5.1 PRIMER ESTUDIO

- Establecer la relación de los índices antropométricos nuevos y tradicionales, con la presencia de aterosclerosis subclínica de la arteria carotídea (GIMc aumentado y/o presencia de placas).
- Comparar la asociación de estos índices con la aterosclerosis carotídea.

4.1 SEGUNDO ESTUDIO

- Evaluar la asociación del GIMc, estimado por ecografía Doppler, con los índices antropométricos tradicionales y novedosos.
- Determinar qué índices muestran mayor relación con el GIMc.

6 PRESENTACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

4.1 PRIMER ESTUDIO

4.1.1 PRESENTACIÓN GENERAL

Título original:

Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices.

Título en español:

Asociación de aterosclerosis carotídea subclínica valorada por ecografía carotídea de alta resolución con los principales índices antropométricos.

Autores:

Clara Costo-Muriel MD¹, Julián F. Calderón-García PhD², Sergio Rico Martín PhD², Carmen Sánchez-Bacaicoa MD³, Guillermo Escudero Sánchez MD⁴, Javier Galán-González PhD⁵, Francisco J. Rodríguez-Velasco PhD⁶, Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero PhD⁵.

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de la Axarquía, Málaga, España.
2. Departamento de Enfermería, Facultad de enfermería y terapia ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres, España.
3. Servicio de Medicina de Familia, Hospital de Menorca, España.
4. Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

5. Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres España
6. Departamento de Enfermería, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Plasencia, Cáceres, España.

Revista: Current Problems in Cardiology (Curr. Probl. Cardiol.)

Volumen: 48

Número: 4

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101574>

Fecha publicación: abril de 2023

4.1.2 INFORME


El trabajo titulado **“Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices”**, se publicó en la revista Current Problems in Cardiology (Curr. Probl. Cardiol.).

En el momento actual, la publicación se encuentra indexada en múltiples bases de datos, como, por ejemplo: PubMed, Scopus, EMBASE...

Respecto a la revista, los datos publicados en el **Journal Citation Reports**, indican que la revista:

- Ocupa la posición 8 de 143 del área “Cardiac & Cardiovascular System”, lo que equivale a un **1er Cuartil (Q1)**.
- El **factor de impacto de la revista es de 16.464** (año 2021).

4.1.3 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO

El doctorando ha participado activamente el planteamiento y diseño del estudio realizado, corresponsable del desarrollo de la metodología utilizada para abordar la investigación y desarrollo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del manuscrito. Además, ha participado activamente en reuniones y seminarios diseñados para la formación doctoral. 

4.1.4 CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES

Los coautores han contribuido al diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de los mismos.

Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero realizó la supervisión, contribuyó el diseño, recopilación de datos, análisis, interpretación y revisión crítica del manuscrito de acuerdo con los estándares éticos y de calidad científica.

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

El manuscrito presentado se ajusta a las normas establecidas de calidad científica y cumple todos los requisitos necesarios para la realización de la Tesis Doctoral para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Conformidad del director:

○ **SEGUNDO ESTUDIO**

4.1.5 PRESENTACIÓN GENERAL

Título original:

Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (cIMT)

Título en español:

Relación entre los índices antropométricos nuevos y tradicionales y la aterosclerosis subclínica evaluada mediante el grosor íntima-media carotídeo (GIMc)

Autores:

Clara Costo-Muriel MD¹, Julián F. Calderón-García², Sergio Rico-Martín², Javier Galán-González³, Guillermo Escudero-Sánchez⁴, Carmen Sánchez-Bacaicoa⁵, Francisco J. Rodríguez-Velasco⁶, Esperanza Santana-Mogena², César Fonseca^{7,8}, Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero³.

- 1.** Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de la Axarquía, Málaga, España.
- 2.** Departamento de Enfermería, Facultad de enfermería y terapia ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres, España.
- 3.** Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España
- 4.** Servicio de Medicina de Familia, Hospital de Menorca, España.
- 5.** Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres España

6. Departamento de Enfermería, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Plasencia, Cáceres, España.
7. Departamento de Enfermería. Universidad de Évora, 7000-811 Évora, Portugal.
8. Comprehensive Health Research Centre (CHRC), 7000-811 Évora, Portugal.

Revista: Frontiers in Nutrition (Front. Nutr.)

Fecha publicación: Aceptado para publicación

4.1.6 INFORME


El trabajo titulado “**Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclínica aterosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (cIMT)**”, ha sido aceptado para publicarse en la revista Frontiers in Nutrition (Front. Nutr.)

En el momento actual, la publicación se encuentra indexada en múltiples bases de datos, como, por ejemplo: PubMed, Scopus, EMBASE...

Respecto a la revista, los datos publicados en el **Journal Citation Reports**, indican que la revista:

- Ocupa la posición 16 de 90 del área “Nutrition & Dietetics”, lo que equivale a un **1er Cuartil (Q1)**.
- El **factor de impacto de la revista es de 6.590** (año 2021).

4.1.7 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO

El doctorando ha participado activamente el planteamiento y diseño del estudio realizado, corresponsable del desarrollo de la metodología utilizada para abordar la investigación y desarrollo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del manuscrito. Además, ha participado activamente en reuniones y seminarios diseñados para la formación doctoral. 

4.1.8 CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES

Los coautores han contribuido al diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de los mismos.

Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero realizó la supervisión, contribuyó el diseño, recopilación de datos, análisis, interpretación y revisión crítica del manuscrito de acuerdo con los estándares éticos y de calidad científica.

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

El manuscrito presentado se ajusta a las normas establecidas de calidad científica y cumple todos los requisitos necesarios para la realización de la Tesis Doctoral para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Conformidad del director:

Dr. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero.

5 PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

En estos estudios de diseño transversal se incluyeron pacientes que acudieron consecutivamente a la consulta de Riesgo Vascular de Medicina Interna del Hospital Universitario San Pedro de Alcántara de Cáceres entre junio de 2021 y septiembre de 2022, con el siguiente proceso de selección (se expone en Figura 3):

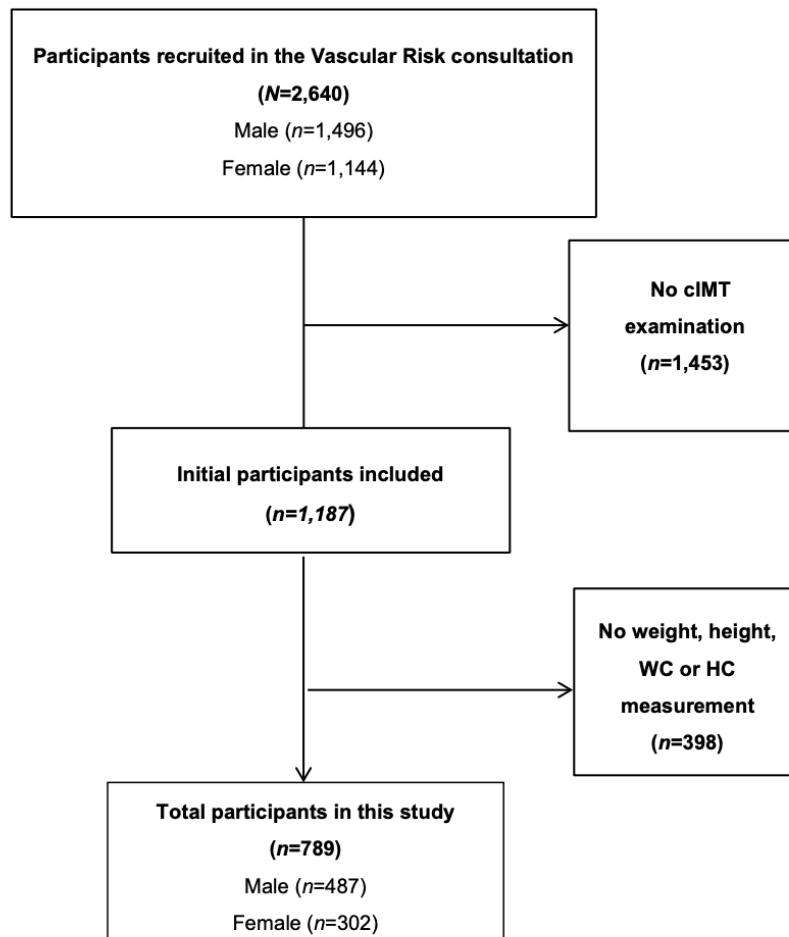


Figura 3. Proceso selección pacientes

Se evaluaron un total de 2640 pacientes. De ellos, 1453 fueron excluidos porque no se realizaron ecografía carotídea y 398 porque no disponer de datos sobre las mediciones antropométricas. Finalmente, se analizaron 789 sujetos. Para obtener suficiente potencia estadística se estimó un tamaño de muestra a efectos bajos (δ de Cohen = 0,20) con $\beta = 0,85$ y $\alpha = 0,05$, lo que requería un tamaño mínimo de la muestra de 720 participantes.

Los 789 sujetos presentaban edades comprendidas entre los 18 y los 80 años, fueron estratificados como de riesgo moderado, alto o muy alto según el sistema de puntuación SCORE e incluidos en el estudio.

Se excluyeron los participantes con problemas anatómicos que dificultaban la exploración cervical, los pacientes institucionalizados, los enfermos renales crónicos en tratamiento sustitutivo con diálisis, las mujeres embarazadas, los pacientes con problemas mentales o incapacitados y los diagnosticados de enfermedades terminales.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada sujeto. Este estudio se ajustó a las disposiciones de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Clínico y Ético de Investigación (Ref. 047-2021) de Cáceres (España).

5.2 VARIABLES

Las variables clínicas relacionadas con el riesgo cardiovascular (edad, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, sedentarismo) se recogieron de la historia clínica electrónica del paciente, así como los antecedentes personales de episodios cardiovasculares ateroscleróticos y el tratamiento médico actual.

Se extrajo una muestra de sangre tras un periodo de 10-14 horas de ayuno para realizar un hemograma completo, coagulación, bioquímica con función renal y hepática, perfil lipídico y perfil glucémico.

Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración física completa. Las mediciones de la presión arterial se realizaron a primera hora de la mañana con el sujeto sentado. Se realizaron tres mediciones de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, y su valor se calculó como los valores medios de las dos últimas mediciones realizadas utilizando un dispositivo validado de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión publicadas en 2018 (56). Posteriormente, se calculó la presión del pulso (PP) utilizando la siguiente fórmula: $PP = PAS - PAD$.

La altura se midió utilizando un estadiómetro Harpenden, y el peso con una báscula biomédica de precisión. Ambas mediciones se realizaron cuando los participantes vestían ropa ligera y no llevaban zapatos. La circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera o en inglés Hip Circumference (HC) se midieron con una cinta inelástica según las recomendaciones de 2007 de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (174). Los índices antropométricos tradicionales (IMC, ICC y ICA) y los nuevos (ABSI, AVI, BAI, BRI, CI, CUN-BAE y WWI) se calcularon de acuerdo con las siguientes fórmulas (138):

- $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$
- $ICC = PC \text{ (cm)} / CC \text{ (cm)}$
- $ICA = PC \text{ (cm)} / \text{altura (cm)}$
- $ABSI = PC \text{ (m)} / (IMC^{2/3} \text{ (kg/m}^2) - \text{Altura}^{1/2} \text{ (m)})$
- $BRI = 364,2 - 365,5 [1 - \pi^{-2} PC^2 \text{ (m)} \cdot \text{Altura}^{-2} \text{ (m)}]^{1/2}$

- $AVI = (2PC^2 \text{ (cm)} + 0,7(PC - CC)^2 \text{ (cm)})/1000$
- $BAI = [CC \text{ (m)}/Altura^{2/3} \text{ (m)}] - 18$
- $CI = 0,109^{-1} PC \text{ (m)} [Peso \text{ (kg)}/Altura \text{ (m)}]^{-1/2}$
- $CUN-BAE = (3,1723 \cdot IMC) - (0,026 \cdot IMC^2) + (0,181 \cdot IMC \cdot \text{sexo}) - (0,02 \cdot IMC \cdot \text{edad}) - (0,005 \cdot IMC^2 - \text{sexo}) + (0,00021 \cdot IMC^2 \cdot \text{edad})$
- $WWI = PC/\sqrt{\text{peso}}$

La ecografía carotídea se realizó siguiendo las recomendaciones del Consenso de Mannheim (81) por un único operador bien formado. El examen se realizó con el paciente en posición supina, con el cuello extendido y la cabeza ligeramente girada en dirección contraria a la arteria carótida examinada, realizando una ecografía longitudinal. Se realizaron mediciones de un segmento de la arteria carótida común a 1 cm proximal a la bifurcación, del bulbo carotídeo y de la arteria carótida interna proximal, desde los lados derecho e izquierdo. Se utilizó un sistema de ultrasonidos LOGIQ S7® (General Electrics Healthcare, Reino Unido), con una sonda lineal de 8 MHz.

El grosor de la íntima media carotídea se midió automáticamente con el software específico del equipo, considerándose anormal si un GIMc $\geq 0,90$ mm de media (175). La presencia de una placa carotídea se identificó como un GIMc $\geq 1,5$ mm o un aumento focal del grosor de 0,5 mm o del 50% del valor del GIMc circundante (3). Por último, el GIMc $\geq 0,90$ mm y/o la presencia de placas ateromatosas se definieron como AACS.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático IBM SPSS V.27 (IBM Corporation, Armonk, NY). Las variables continuas se presentan como medias \pm desviación estándar, y las variables categóricas como frecuencias (%).

En el **primer estudio**, se analizaron las características de la población total del estudio y, a continuación, se agrupó la población según valores de GIMc inferiores y superiores a 0,90 mm y sujetos con o sin placas carotídeas. Finalmente, se consideraron 2 grupos: aquellos con AACS, si cumplían un GIMc \geq 0,90 mm y/o con placas carotídeas, o sin AACS, si no se observaron ninguna de estas condiciones.

En el **segundo estudio**, se analizaron las características de la población de manera similar al previo y, a continuación, se dividió la población en sujetos con valores de GIMc inferiores y superiores a 0,90 mm.

Se consideró una distribución normal cuando se obtuvo $p > 0,05$ mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student para una distribución normal o la prueba de la U de Mann-Whitney para una distribución no normal. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (si la frecuencia observada en alguno de los grupos era inferior a 5). Se utilizaron correlaciones de Pearson para explorar las relaciones entre el GIMc y los índices antropométricos novedosos y tradicionales. Se utilizó la regresión lineal múltiple para examinar si las variables estudiadas eran predictivas del GIMc medio.

Se realizaron análisis de regresión logística univariantes y multivariantes para evaluar la relación entre las variables independientes y las variables dependientes. En función de la variable independiente, se consideraron los puntos de corte patológicos previamente publicados para los índices antropométricos tradicionales (IMC \geq 30 kg/m²; ICC $>$ 0,85 en mujeres o 0,94 en hombres y ICA $>$ 0,5). Debido a la inexistencia de puntos de corte para los nuevos índices antropométricos, se consideraron los valores del cuartil más alto (ABSI \geq 0,0866; AVI \geq 23,89; BAI \geq 36,40; BRI \geq 6,96; IC \geq 1,39; CUN-BAE \geq 41,70 y WWI \geq 11.92). Se calcularon las odds ratio (OR) y sus

correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Las variables independientes con $p < 0,10$ en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante.

Por último, se evaluó el rendimiento predictivo de 10 tipos de índices antropométricos para identificar la aterosclerosis subclínica carotídea ($\text{GIMc} \geq 0,90 \text{ mm}$) mediante un análisis de características operativas del receptor (ROC). Los valores de corte óptimos de los índices antropométricos para detectar GIMc patológico ($\geq 0,90 \text{ mm}$) a partir de los análisis ROC se determinaron mediante el índice de Youden máximo (sensibilidad + especificidad -1).

6 RESULTADOS

6.1 PRIMER ESTUDIO

Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices

Se analizaron a un total de 788 pacientes. De ellos, 421 (57,4%) presentaban AACS. La edad media era de $64,14 \pm 12,20$ años, y el 61,8% eran varones (Tabla 6). La mayoría eran pacientes con factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo 69,7%, hipertensión 63,8%, dislipemia 86,7%, diabetes mellitus 32%, obesidad 40,6%, síndrome metabólico 39,1% y sedentarismo 35,2%) y con un porcentaje no despreciable de pacientes con eventos cardiovasculares previos (26,6%). El 70,9% estaban en tratamiento con antihipertensivos, el 84,4% con hipolipemiantes y el 40% con antidiabéticos. El GIMc medio era de $0,80 \pm 0,15$ mm, y el 48% de los pacientes tenían placas carotídeas.

Se compararon las variables según la presencia o ausencia de AACS. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en edad, PAS, PAD, PP, colesterol total, LDL, glucosa plasmática en ayunas, HbA1 y aclaramiento de creatina, donde la presencia de AACS tenía valores más altos; las excepciones fueron PAD, colesterol total, LDL y aclaramiento de creatina que tenían valores más bajos. Además, en el grupo con presencia de AACS había un número significativamente mayor de varones y de personas con hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, episodios cardiovasculares previos y uso de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos.

	Overall study population (N = 788)	Subjects no-SCAA (n = 367)	Subjects with SCAA (n = 421)	P-value
Age (years)	64.14 ± 12.20	58.20 ± 11.99	69.32 ± 9.80	<0.001
Gender-males (%)	487 (61.8%)	193 (52.6%)	294 (69.8%)	<0.001
Non-smokers (%)	247 (31.3%)	128 (34.9%)	119 (28.3%)	0.046
Hypertension (%)	503 (63.8%)	166 (45.2%)	337 (80.0%)	<0.001
Dislipemia (%)	683 (86.7%)	319 (86.9%)	364 (86.5%)	0.850
Diabetes (%)	252 (32.0%)	78 (21.3%)	174 (41.3%)	<0.001
Obesity (%)	320 (40.6%)	148 (40.3%)	172 (40.9%)	0.880
Metabolic Syndrome (%)	308 (39.1%)	87 (23.7%)	221 (52.5%)	<0.001
Sedentary (%)	277 (35.2%)	138 (37.6%)	139 (33.0%)	0.179
CV event (%)	210 (26.6%)	42 (11.4%)	168 (39.9%)	<0.001
SBP (mmHg)	139.38 ± 18.52	134.65 ± 17.43	143.50 ± 18.47	<0.001
DBP (mmHg)	80.53 ± 10.37	82.36 ± 9.64	78.95 ± 10.72	<0.001
PP (mmHg)	58.85 ± 17.22	52.28 ± 14.49	64.55 ± 17.38	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	173.66 ± 41.22	183.08 ± 44.66	165.46 ± 36.08	<0.001
HDL (mg/dL)	51.17 ± 15.54	52.06 ± 15.75	50.40 ± 15.32	0.134
LDL (mg/dL)	95.46 ± 35.51	103.95 ± 38.00	88.06 ± 31.41	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	143.95 ± 100.52	145.50 ± 107.63	142.59 ± 94.00	0.686
FPG (mg/dL)	110.46 ± 30.39	105.27 ± 26.49	114.96 ± 32.77	<0.001
HbA1C (%)	6.10 ± 1.01	5.93 ± 0.95	6.24 ± 1.04	<0.001
Creatine clearance (ml/min)	107.81 ± 77.32	122.05 ± 80.11	95.65 ± 72.78	<0.001
Antihypertensive drugs (%)	560 (70.9%)	65 (28.3%)	357 (63.8%)	<0.001
Lipid lowering drugs (%)	667 (84.4%)	54 (43.9%)	368 (55.2%)	0.021
Antidiabetic drugs (%)	316 (40.0%)	215 (45.4%)	207 (65.5%)	<0.001
cIMT (mm)	0.80 ± 0.15	0.70 ± 0.09	0.89 ± 0.13	<0.001
Carotid plaque presence (%)	383 (48.6%)	0 (0%)	383 (90.1%)	<0.001

Abbreviations: cIMT, carotid intima media thickness; CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucosa; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; SCAA, sub-clinical carotid artery atherosclerosis.

Tabla 6. Características basales de los pacientes según la presencia de AACS

Con respecto a los índices antropométricos mostrados en la Tabla 7, ICC, ICA, ABSI, AVI, BRI, CI y WWI fueron significativamente mayores en los pacientes con AACS. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas para IMC, BAI y CUN-BAE.

	Overall study population (N = 788)	Subjects no-SCAA (n = 367)	Subjects with SCAA (n = 421)	P-value
Traditional anthropometric indices				
BMI (Kg/m ²)	29.50 ± 4.98	29.51 ± 5.19	29.49 ± 4.79	0.952
WHR	0.94 ± 0.09	0.92 ± 0.10	0.95 ± 0.08	<0.001
WHtR	0.61 ± 0.08	0.59 ± 0.08	0.62 ± 0.08	<0.001
New anthropometric indices				
ABSI	0.082 ± 0.007	0.080 ± 0.007	0.084 ± 0.007	<0.001
AVI	20.82 ± 5.83	19.93 ± 5.86	21.60 ± 5.69	<0.001
BAI	32.92 ± 6.72	32.43 ± 7.03	33.35 ± 6.42	0.055
BRI	5.88 ± 2.05	5.50 ± 2.10	6.20 ± 1.95	<0.001
CI	1.33 ± 0.12	1.29 ± 0.12	1.36 ± 0.11	<0.001
CUN-BAE	36.14 ± 7.77	36.53 ± 8.03	35.80 ± 7.53	0.188
WWI	11.32 ± 1.10	10.99 ± 1.07	11.60 ± 1.04	<0.001

Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index;; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; SCAA, subclinical carotid artery atherosclerosis WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.

Tabla 7. Índices antropométricos según la presencia de AACCS

La tabla 8 muestra las variables predictoras (análisis univariante) que se asociaron con la presencia de AACCS. Las variables que se relacionaron significativamente fueron: edad ≥ 65 años, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, PAS ≥ 140 mmHg, PAD ≥ 90 mmHg, PP ≥ 60 mmHg, CT ≥ 190 mg/dL, LDL ≥ 100 mg/dL, glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, HbA1C ≥ 6,5% y FG < 60 ml/min.

	Subjects with SCAA n = 421	OR (CI%95)	P-value
Age (years) \geq 65	278 (65.9%)	4.95 (3.65–6.71)	<0.001
Males (%)	294 (69.8%)	2.08 (1.55–2.79)	<0.001
Non-smokers (%)	119 (28.3%)	0.73 (0.54–0.99)	0.046
Current Smokers (%)	74 (17.5%)	1.16 (0.79–1.70)	0.431
Ex-smokers (%)	229 (54.3%)	1.19 (0.90–1.58)	0.204
Hypertension (%)	337 (80.0%)	4.85 (0.54–6.65)	<0.001
Dislipemia (%)	364 (86.5%)	1.04 (0.68–1.57)	0.850
Diabetes (%)	174 (41.3%)	2.61 (1.90–3.58)	<0.001
Sedentary (%)	139 (33.0%)	0.81 (0.61–1.09)	0.179
Metabolic Syndrome (%)	221 (52.5%)	3.55 (2.61–4.83)	<0.001
CV Event (%)	168 (39.9%)	5.13 (3.52–7.48)	<0.001
SBP (mmHg) \geq 140 (%)	266 (63.0%)	2.74 (2.05–3.66)	<0.001
DBP (mmHg) \geq 90 (%)	80 (19.0%)	0.70 (0.50–0.99)	0.047
PP (mmHg) \geq 60 (%)	265 (62.8%)	4.07 (3.01–5.49)	<0.001
TC (mg/dL) \geq 190 (%)	97 (23.0%)	0.47 (0.34–0.64)	<0.001
LDL (mg/dL) \geq 100 (%)	133 (31.6%)	0.40 (0.30–0.54)	<0.001
Triglyceride (mg/dL) \geq 200 (%)	64 (15.2%)	0.87 (0.60–1.28)	0.396
FPG (mg/dL) \geq 126 (%)	99 (23.5%)	1.83 (1.27–2.64)	0.001
HbA1C (%) \geq 6.5 (%)	102 (24.2%)	1.68 (1.17–2.41)	0.005
Creatine clearance (ml/min) < 60 (%)	105 (24.9%)	1.54 (1.08–2.19)	0.016

Abbreviations: CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucosa; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SCAA, subclinical carotid artery atherosclerosis; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol.

Univariate analysis.

Tabla 8. Variables asociadas a la presencia de AACS

En el análisis univariante (Tabla 9), los índices antropométricos ICC (OR: 1,56; IC 95%: 1,15-2,13; p = 0,004), ICA (OR: 3,75; IC 95%: 2,01-6,99; p < 0,001), ABSI (OR: 2,85; IC 95%: 2,02-4,04; p < 0,001), BRI (OR: 1,54; IC 95%: 1,11-2,14; p = 0,010), CI (OR: 2,60; IC 95%: 1,84-3,67; p < 0,001) y WWI (OR: 2,71; IC 95%: 1,91-3,83; p < 0,001) presentaron una asociación significativamente positiva con el AACS, pero sólo el ABSI (OR ajustado: 1,15; IC 95%: 1,10-2,38; p = 0,042) se asoció significativamente con el AACS en el análisis multivariante.

	Subjects with SCAA n = 421				
	n (%)	Univariate OR (CI%95)	P-value	Multivariable aOR (CI%95)	P-value
Traditional anthropometric indices					
BMI \geq 30 Kg/m ²	172 (40.9%)	1.02 (0.76–1.35)	0.880	-	-
WHR > 0.85 in women or 0.94 in men	314 (74.3%)	1.56 (1.15–2.13)	0.004	0.77 (0.50–1.81)	0.235
WHtR > 0.5	408 (96.6%)	3.75 (2.01–6.99)	<0.001	1.17 (0.54–2.57)	0.679
New anthropometric indices					
ABSI \geq 0.0866	146 (34.6%)	2.85 (2.02–4.04)	<0.001	1.55 (1.10–2.38)	0.042
AVI \geq 23.89	151 (35.8%)	1.34 (0.99–1.81)	0.055	-	-
BAI \geq 36.40	114 (27.0%)	1.30 (0.94–1.81)	0.108	-	-
BRI \geq 6.96	120 (28.4%)	1.54 (1.11–2.14)	0.010	0.71 (0.46–1.10)	0.133
CI \geq 1.39	141 (33.4%)	2.60 (1.84–3.67)	<0.001	1.12 (0.72–1.74)	0.591
CUN-BAE \geq 41.70	98 (23.2%)	0.84 (0.61–1.16)	0.303	-	-
WWI \geq 11.92	143 (33.9%)	2.71 (1.91–3.83)	<0.001	1.38 (0.88–2.16)	0.158

Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; SCAA, subclinical carotid artery atherosclerosis; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.
Uni and multivariate analysis.

Tabla 9. Índices antropométricos asociados a la presencia de AACS

6.2 SEGUNDO ESTUDIO

Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (cIMT)

Se analizaron un total de 789 pacientes. De ellos, 195 presentaban un GIMc \geq 0,90 mm. La edad media fue de $64,14 \pm 12,20$ años, y el 61,8% eran varones. Se compararon las variables entre los pacientes con un GIMc no patológico $< 0,90$ mm y los pacientes con un GIMc patológico $\geq 0,90$ mm (Tabla 10).

	Subjects with c-IMT<0.90 mm (n=594)	Subjects with c-IMT≥0.90 mm (n=195)	p-value
Age (years)	61.82 ± 11.96	71.20 ± 10.05	<0.001
Gender-males (%)	345 (58.2%)	142 (72.8%)	<0.001
CV Risk factors			
Non-smokers (%)	192 (32.4%)	55 (28.2%)	0.276
Hypertension (%)	342 (57.7%)	161 (82.6%)	<0.001
Dislipemia (%)	518 (87.4%)	165 (84.6%)	0.329
Diabetes (%)	161 (27.2%)	91 (46.7%)	<0.001
Obesity (%)	238 (40.1%)	82 (42.1%)	0.553
Metabolic Syndrome (%)	192 (32.4%)	116 (59.5%)	<0.001
Sedentary (%)	211 (35.6%)	66 (33.8%)	0.660
CV event (%)	123 (20.7%)	87 (44.6%)	<0.001
Clinical and laboratory evaluation			
SBP (mmHg)	138.01 ± 18.05	143.55 ± 19.33	<0.001
DBP (mmHg)	81.43 ± 10.04	77.80 ± 10.87	<0.001
PP (mmHg)	56.57 ± 16.60	65.74 ± 17.26	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	176.85 ± 42.46	163.92 ± 35.52	<0.001
HDL (mg/dL)	51.52 ± 15.94	50.12 ± 15.94	0.279
LDL (mg/dL)	97.93 ± 36.30	87.93 ± 31.93	0.001
Triglyceride (mg/dL)	145.24 ± 104.55	140.01 ± 87.22	0.529
FPG (mg/dL)	108.71 ± 29.09	115.77 ± 33.53	0.009
HbA1C (%)	6.03 ± 0.96	6.32 ± 1.14	0.002
eGFR (ml/min)	111.43 ± 70.83	97.07 ± 93.38	0.027
Drugs			
Antihypertensive drugs (%)	19 (8.3%)	176 (31.4%)	<0.001
Lipid lowering drugs (%)	26 (21.1%)	169 (25.3%)	0.321
Antidiabetic drugs (%)	94 (19.8%)	101 (32.0%)	<0.001
Traditional anthropometric indices			
BMI (Kg/m ²)	29.47 ± 5.12	29.59 ± 4.54	0.758
WHR	0.93 ± 0.093	0.96 ± 0.102	<0.001
WHtR	0.60 ± 0.08	0.63 ± 0.08	<0.001
Novel anthropometric indices			
ABSI	0.0816 ± 0.007	0.085 ± 0.008	<0.001
AVI	20.28 ± 5.55	22.48 ± 6.35	<0.001
BAI	32.73 ± 6.89	33.51 ± 6.15	0.159
BRI	5.67 ± 1.99	6.51 ± 2.09	<0.001
CI	1.31 ± 0.11	1.38 ± 0.13	<0.001
CUN-BAE	36.25 ± 7.99	35.82 ± 7.08	0.475
WWI	11.16 ± 1.03	11.80 ± 1.15	<0.001

Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volume index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CAD, coronary arterial disease, CI, conicity index c-IMT, carotid intima media thickness; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucosa; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.

Tabla 10. Características basales de los pacientes según la presencia de GIMc patológico

Se observaron diferencias significativas a favor de los sujetos con un GIMc \geq 0,90 mm en cuanto a edad, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico y eventos CV (enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica). El tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad y el sedentarismo no fueron significativos.

Los pacientes con un GIMc \geq 0,90 mm tenían valores significativamente superiores de PAS, PAD, PP, glucosa plasmática en ayunas, HbA1 y aclaramiento de creatina. Y destacaba un mayor uso de tratamientos antibiabéticos y antihipertensivos. Sin embargo, los valores de colesterol total y LDL fueron significativamente inferiores en los pacientes con c-IMT \geq 0,90 mm. Respecto a los índices antropométricos analizados, el ICC, ICA, ABSI, AVI, BRI y WWI tenían valores significativamente mayores entre los pacientes con GIMc patológico (\geq 0,90 mm). Sin embargo, se encontraron diferencias no significativas con respecto al IMC, el BAI y el CUN-BAE

Por otra parte, el GIMc se correlacionó significativamente con todos los índices antropométricos estudiados, excepto con el CUN-BAE (Tabla 11). Además, exploramos las posibles asociaciones significativas del GIMc con los índices antropométricos estudiados mediante regresión lineal múltiple. El GIMc se relacionó positivamente ($p < 0,05$) con ABSI, AVI, BRI, CI y WWI, pero no con CUN-BAE, BAI o los índices antropométricos tradicionales (IMC, ICC, ICA).

	Correlation analysis		Multiple linear regression analysis				
	R	p-value	Model R ²	Model Adjusted R ²	Standardized β	t	p-value
Traditional anthropometric indices							
BMI (Kg/m ²)	0.106	0.003	0.360	0.354	0.023	0.730	0.466
WHR	0.226	<0.001	0.360	0.354	0.051	1.479	0.140
WHtR	0.266	<0.001	0.360	0.354	0.046	1.388	0.166
Novel anthropometric indices							
ABSI	0.289	<0.001	0.362	0.356	0.079	2.381	0.018
AVI	0.250	<0.001	0.365	0.358	0.080	2.514	0.016
BAI	0.122	0.001	0.360	0.354	0.013	0.324	0.746
BRI	0.279	<0.001	0.365	0.358	0.077	2.316	0.021
CI	0.321	<0.001	0.363	0.357	0.089	2.625	0.009
CUN-BAE	0.043	0.227	0.360	0.354	0.043	0.903	0.400
WWI	0.334	<0.001	0.367	0.360	0.093	2.701	0.007

Multiple linear regression analysis adjusted by age, sex, SBP, DBP, PP, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, FPG, HbA1C, eGFR.
Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volumen index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.

Tabla 11. Correlación y análisis de regresión lineal múltiple entre el GIMc con los índices antropométricos

En el análisis univariante (Tabla 12), las variables que se asociaron significativamente con un GIMc ≥ 0.90 mm fueron edad ≥ 65 años, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, eventos CV, PAS ≥ 140 mmHg, PAD ≥ 90 mmHg, PP ≥ 60 mmHg, CT ≥ 190 mg/dL, LDL ≥ 100 mg/dL, glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, HbA1C $\geq 6.5\%$ y FGe < 60 ml/min.

	Subjects with c-IMT \geq 0.90 mm (n=195) OR (CI%95)	p-value
Age (years) \geq 65	4.41 (3.07-6.34)	<0.001
Males (%)	1.92 (1.35-2.74)	<0.001
Non-smokers	0.82 (0.57-1.17)	0.276
Current Smokers (%)	1.00 (0.64-1.55)	0.986
Ex-smokers (%)	1.18 (0.85-1.63)	0.318
Hypertension (%)	3.47 (2.32-5.20)	<0.001
Dislipemia (%)	0.49 (0.50-1.25)	0.329
Diabetes (%)	2.34 (1.68-3.28)	<0.001
Obesity (%)	1.10 (0.79-1.52)	0.553
Sedentary (%)	0.92 (0.65-1.30)	0.660
Metabolic Syndrome (%)	3.06 (2.19-4.28)	<0.001
CV event (%)	3.08 (2.18-4.34)	<0.001
SBP (mmHg) \geq 140	1.77 (1.27-2.46)	0.001
DBP (mmHg) \geq 90	0.55 (0.35-0.85)	0.008
PP (mmHg) \geq 60	3.19 (2.26-4.49)	<0.001
TC (mg/dL) \geq 190	0.57 (0.39-0.83)	0.004
LDL (mg/dL) \geq 100	0.52 (0.37-0.74)	<0.001
Triglyceride (mg/dL) \geq 200	0.82 (0.52-1.30)	0.416
FPG (mg/dL) \geq 126	1.63 (1.11-2.40)	0.013
HbA1C (%) \geq 6.5	1.63 (1.11-2.40)	0.011
eGFR (ml/min) < 60	1.54 (1.06-2.25)	0.023
Antihypertensive drugs	5.09 (3.08-8.41)	<0.001
Lipid lowering drugs	1.26 (0.79-2.01)	0.321
Antidiabetic drugs	1.89 (1.36-2.63)	<0.001
<i>Abbreviations:</i> CV, cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; FPG, fast plasma glucose; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol.		

Tabla 12. Variables asociadas a GIMc \geq 0.90 mm. Análisis univariante.

En el análisis univariante de los índices antropométricos (Tabla 13) ICC (OR: 1,64; IC 95%: 1,13-2,40; p=0,009), ICA (OR: 2,47; IC 95%: 1,10-5,54; p=0,028), ABSI (OR: 2,66; IC 95%: 1,88-3,75; p<0,001), AVI (OR: 1,51; IC 95%: 1,08-2,12; p=0,015), BRI (OR: 1,93; IC 95%: 1,36-2,73; p<0,001), CI (OR: 3,07; IC 95%: 2,18-4,34; p<0,001) y WWI (OR: 2,77; IC 95%: 1,96-3,91; p<0,001) presentaron una asociación significativamente positiva con un GIMc \geq 0,90 mm. Sin embargo, sólo el ABSI (OR ajustado: 1,61; IC 95%: 1,08-2,40; p= 0,017), el CI (OR ajustado: 1,73; IC 95%: 1,15-

2,60; p= 0,008) y el WWI (OR ajustado: 1,74; IC 95%: 1,14-2,64; p= 0,009) fueron significativos en el análisis multivariante.

Table 5. Predictors of pathological c-IMT (≥ 0.90 mm). Univariate and Multivariable analysis.				
	Univariate		Multivariable	
	OR (CI%95)	p-value	OR (CI%95)	p-value
Traditional anthropometric indices				
BMI ≥ 30 Kg/m ²	1.10 (0.79-1.52)	0.553	-	-
WHR > 0.85 in women or 0.94 in men	1.64 (1.13-2.40)	0.009	0.95 (0.60-1.50)	0.840
WHR > 0.5	2.47 (1.10-5.54)	0.028	0.77 (0.28-2.08)	0.608
Novel anthropometric indices				
ABSI ≥ 0.0866	2.66 (1.88-3.75)	<0.001	1.61 (1.08-2.40)	0.017
AVI ≥ 23.89	1.51 (1.08-2.12)	0.015	0.94 (0.62-1.43)	0.797
BAI ≥ 36.40	1.29 (0.89-1.85)	0.168	-	-
BRI ≥ 6.96	1.93 (1.36-2.73)	<0.001	1.30 (0.85-1.97)	0.215
CI ≥ 1.39	3.07 (2.18-4.34)	<0.001	1.73 (1.15-2.60)	0.008
CUN-BAE ≥ 41.70	0.75 (0.51-1.10)	0.144	-	-
WWI ≥ 11.92	2.77 (1.96-3.91)	<0.001	1.74 (1.14-2.64)	0.009

Multivariate analysis was adjusted by, age ≥ 65 years, male gender, presence of arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular event, SBP ≥ 140 mmHg, DBP ≥ 90 mmHg, PP ≥ 60 mmHg, TC ≥ 190 mg/dL, LDL ≥ 100 mg/dL, FPG ≥ 126 mg/dL, HbA1C $\geq 6.5\%$, eGFR < 60 ml/min and use of use of antidiabetic and antihypertensive drugs.
Abbreviations: ABSI, a body shape index; AVI, abdominal volume index; BAI, body adiposity index; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CI, conicity index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; WHR, waist-to-hip ratio; ~~WHR~~, waist-to-height ratio; WWI, weigh adjusted waist index.

Tabla 12. Índices antropométricos asociados a GIMc ≥ 0.90 mm

Por último, según los análisis ROC (Figura 4), CI, ABSI y WWI mostraron una mayor área bajo la curva (AUC) (0,663, 0,662 y 0,663, respectivamente), y el IMC y CUN-BAE mostraron una menor AUC (0,491 y 0,517, respectivamente). Los valores de corte óptimos para detectar un GIMc patológico ($>0,9$ mm) a partir de los análisis ROC fueron 0,0824 para ABSI, 1,31 para CI y 11,07 para WWI.

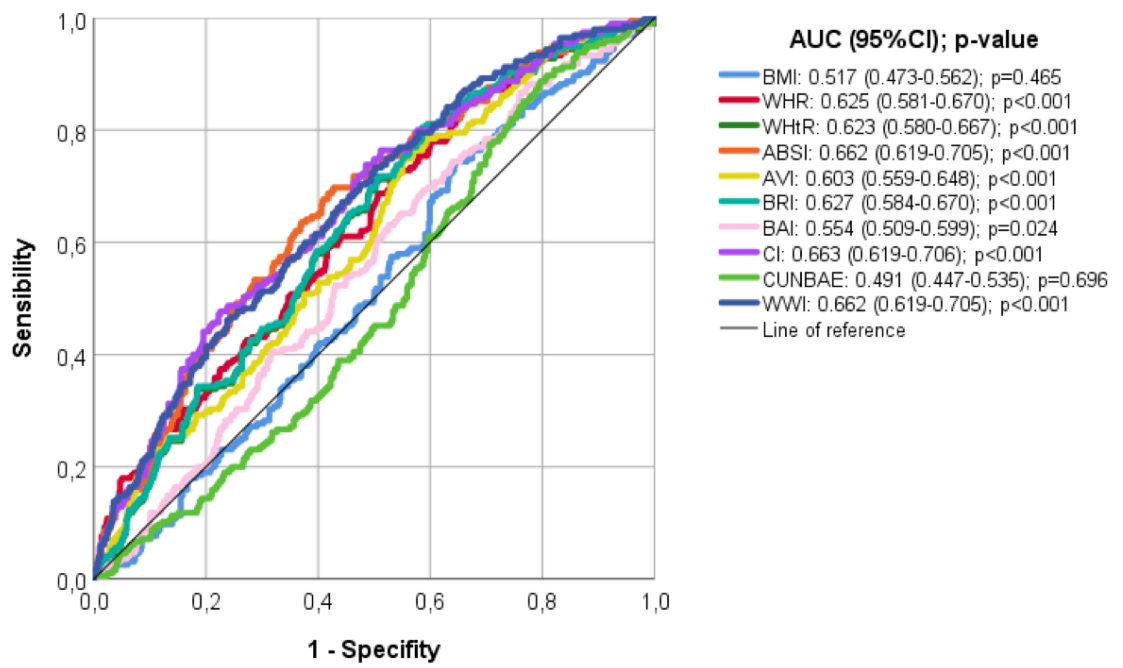


Figura 4. Análisis de ROC

7 DISCUSIÓN

7.1 PRIMER ESTUDIO

Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices

Los hallazgos más relevantes de nuestro primer estudio fueron que los índices antropométricos nuevos y tradicionales analizados, excepto el IMC, el AVI, el BAI y el CUN-BAE, se asociaron con el daño vascular aterosclerótico carotídeo en el análisis univariante. Sin embargo, una vez considerado el efecto de los posibles confusores en los análisis multivariantes, sólo el ABSI se asoció de forma independiente con el AACS.

Los nuevos índices antropométricos se han asociado a la presencia de distintos factores de riesgo cardiovascular, aunque se requieren más investigaciones para determinar su relación y significado (138). Si estos índices se asocian con la aterosclerosis carotídea subclínica esta por establecer. Algunos estudios han evaluado la posible asociación entre los índices antropométricos tradicionales (IMC, PC, ICC y ICA) con la AACS, mostrando una débil o falta de asociación en comparación con otros índices antropométricos propuestos más recientemente, como el BRI o el ABSI (140,142-144).

El ABSI se desarrolló para evaluar mejor la contribución relativa del PC a la obesidad central y la adiposidad visceral. Se considera una herramienta sencilla, no invasiva y de bajo coste, que puede ser útil en la práctica clínica para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de un estudio más exhaustivo de los diferentes modificadores del riesgo cardiovascular (139). En otros estudios, el ABSI se ha asociado con un aumento de las enfermedades cardiovasculares (141). Varios estudios han analizado las relaciones entre el ABSI con la AACS concluyendo que existe una asociación positiva con el GIMc y la presencia de placas carotídeas, pero que cuando

se utilizan de forma aislada, es poco probable que sean decisivos (142-145). Los resultados de nuestro estudio sugieren que el ABSI podría ser una buena medida antropométrica para predecir la enfermedad aterosclerótica carotídea subclínica.

El BRI, es un nuevo índice muy aceptado. El BRI proporciona una estimación más precisa de la grasa corporal total y del porcentaje de tejido adiposo visceral (146). Aunque en estudios previos se ha encontrado una relación positiva con el GIMc y la aterosclerosis subclínica (145), en nuestros resultados, no muestra una relación independiente con la AACCS.

Por otra parte, ningún estudio previo ha evaluado la relación entre la aterosclerosis carotídea subclínica y los demás índices antropométricos más comúnmente utilizados, a excepción del CI (145), en el que se observó una asociación con las placas carotídeas y/o femoral. AVI, BAI, CUN-BAE y WWI son medidas antropométricas que han sido menos estudiadas, pero previamente validadas y relacionadas con factores de riesgo cardiovascular (138). En nuestro estudio, no se asoció con la AACCS tras ajustar las posibles variables de confusión en el análisis multivariante.

Las combinaciones de las distintas medidas antropométricas podrían mejorar aún más la predicción del riesgo cardiovascular. Son necesarios más estudios para establecer las medidas que serían más rentables para este fin.

7.2 SEGUNDO ESTUDIO

Relationship between novel and traditional anthropometric indices and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness (cIMT)

Los hallazgos más relevantes de nuestro segundo trabajo fueron que ICC, ICA, ABSI, AVI, BRI y WWI presentaron una asociación significativamente positiva con un GIMc $\geq 0,90$ mm en el análisis univariante, no siendo significativos IMC, BAI y CUN-BAE. Sin embargo, una vez considerado el efecto de los posibles confusores en los análisis multivariantes sólo ABSI, CI y WWI se asociado de forma significativa con el GIMc. Estos índices antropométricos tienen en común que son el resultado de ajustar el PC por peso o altura, siendo mejores indicadores de obesidad central y adiposidad visceral que los índices antropométricos tradicionales (138). En cambio, los índices que no valoran el perímetro cintura (IMC, BAI y CUN-BAE) no se relacionaron con un GIMc patológico.

En múltiples publicaciones previas, el aumento del GIMc se ha relacionado con los factores de riesgo cardiovasculares y con la incidencia de eventos cardiovasculares (172,173). En nuestro estudio hemos observado resultados similares en pacientes con GIMc patológico ($\geq 0,90$ mm) para la mayoría de los FRCV y eventos CV. Sin embargo, la relación del GIMc con los nuevos índices antropométricos no esta bien establecida y en la actualidad, no existen estudios que proporcionen los valores de corte óptimos de los nuevos índices antropométricos para detectar el GIMc patológico ($\geq 0,90$ mm), por lo que este trabajo es el primero en comunicar dichos valores.

Se han mencioando previamente las ventajas del ABSI y las evidencias que tenemos hasta el momento de este índice. Los resultados de este segundo estudio apoyan, nuevamente, la teoría de que el ABSI podría ser una buena medida

antropométrica para predecir la enfermedad aterosclerótica carotídea subclínica.

Con respecto al CI, se desarrolló como indicador de obesidad y su valor aumenta en función de la acumulación de grasa en la región abdominal. En trabajos previos se ha asociado positivamente con los FRCV y el RCV. En un estudio anterior, se observó una asociación con las placas carotídeas y/femoral, pero no lo hizo con el GIMc (145). Ningún otro trabajo ha estudiado esta asociación. El CI podría ser una herramienta clínica potencial para evaluar el riesgo cardiovascular en una población, pero de momento se disponen de pocos estudios al respecto.

Por último, el WWI se propuso como un nuevo índice antropométrico simple de obesidad para evaluar la adiposidad estandarizando el perímetro de la cintura por el peso. En estudios previos se ha asociado con los FRCV, con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad CV (154-158). Éste es el primer estudio en el que se investiga la relación entre WWI y el GIMc.

El ABSI, CI y WWI podrían ser útiles para la predicción de enfermedad carotídea subclínica y para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de estudios adicionales de los diferentes modificadores del riesgo CV para mejorar su estratificación del riesgo. Las combinaciones de diferentes medidas antropométricas podrían mejorar aún más la predicción del riesgo CV.

7.3 LIMITACIONES

Nuestros estudios tienen varias limitaciones. En primer lugar, el diseño de ambos fue observacional y transversal; por lo tanto, nuestros hallazgos sólo sugieren una asociación y no causalidad. Un tiempo de seguimiento prolongado podría establecer si existe una relación con eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio o ictus), contribuyendo a aclarar su papel causal

La totalidad de los pacientes de nuestros estudios fueron reclutados en la misma región o zonas circundantes; por lo que, considerando las diferencias morfológicas entre razas, estos hallazgos no pueden generalizarse a otras poblaciones y etnias. Sin embargo, resultados en otras regiones son concordantes con los descritos y sugieren que esta asociación es plausible. Además, el riesgo vascular de los pacientes incluidos en estos estudios fue medio o alto, por lo que la aplicabilidad en poblaciones con menor riesgo deba establecerse.

Finalmente, el estudio ecográfico del abdomen para identificar aneurisma de aorta abdominal y de arterial femoral para valorar la presencia de placas a este nivel, habrían permitido una evaluación más completa del daño aterosclerótico en los territorios fácilmente accesibles con ecografía.

8 CONCLUSIONES

1. Los índices antropométricos que consideran la obesidad central (ABSI, CI y WWI) tienen mejor correlación con el GIMc patológico.
2. Los índices que no valoran el perímetro cintura (IMC, BAI y CUN-BAE) no se relacionan con el GIMc patológico.
3. Aunque la mayoría de los índices antropométricos se asocian individualmente con la presencia aterosclerosis subclínica (GIMc aumentado o presencia de placas), los que consideran la distribución de la grasa corporal, se relacionan mejor con esta.
4. El IMC no se asocio con la presencia de aterosclerosis carotídea.
5. De los nuevos índices, ABSI es el único que presenta una clara correlación con la presencia de AACS.

9 BIBLIOGRAFIA

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2020 en España: Defunciones segun la Causa de Muerta. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. 133-21-028-7.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders Yvo M and Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Feb;29(1):5–115.
4. Banegas, J. R., Villar, F., Graciani, A., & Rodríguez-Artalejo, F. (2006). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 6(7), 3G-12G
5. Baena Díez, J. M., del Val García, J. L., Tomàs Pelegrina, J., Martínez Martínez, J. L., Martín Peñacoba, R., González Tejón, I., Raidó Quintana, E. M., Pomares Sajkiewicz, M., Altés Boronat, A., Álvarez Pérez, B., Piñol Forcadell, P., Rovira España, M., & Oller Colom, M. (2005). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Revista española de cardiología*, 58(4), 367–373.
6. Bertomeu, V., & Castillo-Castillo, J. (2008). Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 8(5), 2E-9E
7. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685–95. ^[1]_{ISEP}
8. Sary HC, Chandler B, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89: 2462-78.
9. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685–1695
10. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1 de septiembre de 1995;92(5):1355-74
11. Hetterich, H., Webber, N., Willner, M., Herzen, J., Birnbacher, L., Hipp, A., Marschner, M., Auweter, S. D., Habel, C., Schüller, U., Bamberg, F., Ertl-Wagner, B., Pfeiffer, F., & Saam, T. (2016). AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. *European Radiology*, 26(9), 3223–3233.
12. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C (2002) Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 106:1368–1373

13. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951;41:279-86.
14. Mozaffarian, D.; Benjamin, E.J.; Go, A.S.; Arnett, D.K.; Blaha, M.J.; Cushman, M.; Das, S.R.; de Ferranti, S.; Després, J.-P.; Fullerton, H.J.; et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report From the American Heart Association Writing Group Members. *Circulation* 2016, 133, e599.
15. Pouncey, A. L., & Woodward, M. (2022). Sex-specific differences in cardiovascular risk, risk factors and risk management in the peripheral arterial disease population. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(4).
16. Agarwala, A., Michos, E. D., Samad, Z., Ballantyne, C. M., & Virani, S. S. (2020). The use of sex-specific factors in the assessment of women's cardiovascular risk. *Circulation*, 141(7), 592–599
17. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE and Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2016;118:1273–1293.
18. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, Fabunmi RP, Kwan J, Mills T and Simpson SL. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005;111:499–510.
19. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, Geda M, Bueno H, Spertus JA, Krumholz HM and Lichtman JH. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients With Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1949–1957.
20. N. Sattar, I.A. Greer, Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 325 (7356) (2002 Jul 20) 157e160. ^[1]_[SEP]
21. S.M. Veltman-Verhulst, B.B. van Rijn, H.E. Westerveld, et al., Polycystic ovary syndrome and early-onset preeclampsia: reproductive manifestations of increased cardiovascular risk, *Menopause* 17 (5) (2010 Sep) 990e996. ^[1]_[SEP]
22. J.G. Ray, M.J. Vermeulen, M.J. Schull, et al., Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study, *Lancet* 366 (9499) (2005 Nov 19) 1797e1803. ^[1]_[SEP]
23. Appelman, Y., van Rijn, B. B., Ten Haaf, M. E., Boersma, E., & Peters, S. A. E. (2015). Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*, 241(1), 211–218.
24. North, B.J.; Sinclair, V.A. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ. Res*. 2012, 110, 1097–1108
25. Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Negrean, V., Orășan, O. H., Vesa, S. C., Sălăgean, O., Iluț, S., & Vlaicu, S. I. (2021). Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 207.
26. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am*. enero de 2012;96(1):87-91.

27. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133: e38–360.
28. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69–171
29. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O’Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 139: e56–e528, 2019.
30. Headen, A. C., Siaw-Asamoah, A., & Julien, H. M. (2022). Race and modifiable factors influencing cardiovascular disease. *The Medical Clinics of North America*, 106(2), 401–409.
31. Guan WCJ, Steffen BT, et al. . Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. . Atherosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2015;35:996–1001. 6.
32. Virani SSBA, Davis BC, et al. . Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. . *Circulation*. 2012;125:241–249.
33. Race, R., & Health, C. (n.d.). Racism, and Cardiovascular Health: Applying a Social Determinants of Health Framework to Racial/Ethnic Disparities in Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022 Jan;15(1):e007917.
34. Anderson NB. Levels of analysis in health science. A framework for integrating sociobehavioral and bio-medical research. *Ann NY Acad Sci*. 1998;840:563–576.4.
35. Cacioppo JT, Berntson GG. Social psychological contributions to the decade of the brain. Doctrine of multiple-level analysis. *Am Psychol*. 1992;47:1019–1028.
36. Albert, M. A. (2007). Inflammatory biomarkers, race/ethnicity and cardiovascular disease. *Nutrition Reviews*, 65(12), 234–238.
37. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. Task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published online ahead of print]. *Eur Heart J*. 2019.
38. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating

- process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:1832–1844. [L]
[SEP]
39. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:473–483.
 40. Cegla, J. (2022). National Institute for Health and Care Excellence guidelines for lipid management. *Heart (British Cardiac Society)*, heartjnl-2022-321414.
 41. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472.
 42. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration., Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
 43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
 44. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472.
 45. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141–1156. [L]
[SEP]
 46. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–2853.
 47. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease,

- stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412–423.
48. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino Sr RB, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gal-lacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J; Emerging Risk Factors Collabora- tion. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499–2506. [L] [SEP]
 49. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, [L] [SEP] Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–1839. [L] [SEP]
 50. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*. 2008;299:2524–2532. [L] [SEP]
 51. Aim-High Investigators. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267. [L] [SEP]
 52. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.
 53. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:70–79.
 54. Emerging Risk Factors Collaboration., Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000.
 55. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289–1297.
 56. Williams B, Mancia G, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160.e1-e78.
 57. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P,

- Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas- Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165–182.
58. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913. ^[1]_[SEP]
 59. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, Nasir K, Szklo M, Blumenthal RS, Blaha MJ. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1011–1018. ^[1]_[SEP]
 60. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2020 en España: determinantes de salud (consumo y exposición al tabaco). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. 133-21-028-7.
 61. F. Cosentino et al. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(5):404.e1–404.e59.
 62. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017;3:1.
 63. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas - 10th Edition*. Brussels, Belgium: 2021
 64. Organización Mundial de la Salud. *Informe Mundial Sobre la Diabetes*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
 65. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
 66. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301–1313.
 67. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as driving force in coronary heart disease? *Gut*. 2017;66:213–214.
 68. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:99–114.
 69. NCD, Risk Factor Collaboration, (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in, 128., 9 million children,

- adolescents, and, adults.. *Lancet*. 2017;390:2627–2642.
70. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti K George Mm and Tuomilehto J, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol*. 2012 Jan;41(2):484–94.
 71. Mottillo S, Filion KB, Genest Jacques and Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep;56(14):1113–32.
 72. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(4):443–55.
 73. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2020 en España: determinantes de salud (obesidad y sobrepeso). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. 133-21-028-7.
 74. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen M-L, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guide- lines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
 75. Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, J.-P., Corrado, D., Drezner, J. A., Halle, M., Hansen, D., Heidbuchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, M. F., Prescott, E., Roos-Hesselink, J. W., Stuart, A. G., ... Wilhelm, M. (2021). Guía ESC 2020 sobre cardiología del deporte y el ejercicio en pacientes con enfermedad cardiovascular. *Revista española de cardiología*, 74(6), 545.e1-545.e73.
 76. Lavie, C. J., Ozemek, C., Carbone, S., Katzmarzyk, P. T., & Blair, S. N. (2019). Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circulation Research*, 124(5), 799–815.
 77. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, Ozemek C, Arena R, Lavie CJ. Promoting physical activity and exercise: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:1622–1639
 78. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ*. 1995;311:1356–1359. [SEP]
 79. Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d5888.
 80. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009 Jan;119(3):382–9.

81. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:75–80. [L] [SEP]
82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force, Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93–111. [L] [SEP]
83. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul;7(10):1025–38.
84. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JAC, Roman MJ. 34th Bethesda Conference: Task force #3—What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun;41(11):1886–98.
85. Willeit P, Tschiederer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation.* 2020 Jun;142(7):621–42.
86. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He Max and Hu Y, Mosley T, Volcik K, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Apr;55(15):1600–7.
87. Nicolaides AN, Panayiotou AG, Griffin Maura and Tyllis T, Bond D, Georgiou N, Kyriacou E, et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May;79(20):1969–82.
88. Inaba, Y., Chen, J. A., & Bergmann, S. R. (2012). Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 220(1), 128–133.
89. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid Atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1065–1074.
90. McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, Carroll T, Kibbe M, Criqui MH, Ferrucci L, Zhao L, Hippe DS, Wilkins J, Xu D, Liao Y, McCarthy W, Yuan C. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:1003–1012.
91. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:1042–1050.
92. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ; Cardiac

- computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1986–1993.
93. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–795.
 94. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O’Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
 95. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino Sr RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov;63(25 Pt B):2935–59.
 96. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011 Jun;220(1):128–33.
 97. Eigenbrodt ML, Bursac Z, Tracy RE, Mehta JL, Rose KM, Couper DJ. B-mode ultrasound common carotid artery intima-media thickness and external diameter: cross-sectional and longitudinal associations with carotid atherosclerosis in a large population sample. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:10.
 98. Xie W, Liu J, Wang W, et al. Five-year change in systolic blood pressure is independently associated with carotid atherosclerosis progression: a population-based cohort study. *Hypertens Res*. 2014;37:960-965. ^[L]_[SEP]
 99. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1622-1629. ^[L]_[SEP]
 100. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. Determinants of carotid plaque occurrence. A long-term prospective population study: the San Daniele Project. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:416-422. ^[L]_[SEP]
 101. Spence JD. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *Int J Stroke*. 2006;1:216-221. ^[L]_[SEP]
 102. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:177-181. ^[L]_[SEP]
 103. Bis JC, Kavousi M, Franceschini N, et al. Meta-analysis of genome-wide

- association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque. *Nat Genet.* 2011;43:940-947.
104. Franceschini N, Giambartolomei C, de Vries PS, et al. GWAS and colocalization analyses implicate carotid intima-media thickness and carotid plaque loci in cardiovascular outcomes. *Nat Commun.* 2018;9:5141. [L]
[SEP]
 105. Tschiderer, L., Klingenschmid, G., Seekircher, L., & Willeit, P. (2020). Carotid intima-media thickness predicts carotid plaque development: Meta-analysis of seven studies involving 9341 participants. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(4), e13217.
 106. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14–22. [L]
[SEP]
 107. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul;61(2):142–50.
 108. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett WC, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014 Jan;370(3):233–44.
 109. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, Gasior M, Gierlotka M, Wasilewski J, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2014 Oct;29(11):801–12.
 110. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review. *PLoS One.* 2017 Mar;12(3):e0171334.
 111. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med.* 2009 Aug;122(12):1106–14.
 112. Romero-Corral A, Montori VM, Somers Virend K and Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006 Aug;368(9536):666–78.
 113. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2018 Apr;39(2):79–132.
 114. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov;63(25 Pt B):2985–3023.
 115. Emerging Risk Factors Collaboration., Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.*

- 2011;377:1085–1095.
116. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008 Nov;359(20):2105–20.
117. Larsson, S. C., & Burgess, S. (2021). Causal role of high body mass index in multiple chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *BMC Medicine*, 19(1), 320.
118. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol*. 2006 Jan;129(1):151–6.
119. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré Juan Carlos and Escalada J, Valentí V, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2011 Dec;35(2):383–8.
120. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(4):443–55.
121. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Jun;116(1):39–48.
122. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Godsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. *Am J Med*. 1995 Nov;99(5):459–64.
123. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;64(1):2–5.
124. Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K. & Bergmann, M. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med*. 359, 2105–2120 (2008).
125. Cerhan, J. R. et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin. Proc*. 89, 335–345 (2014).
126. Zhang, C., Rexrode, K. M., van Dam, R. M., Li, T. Y. & Hu, F. B. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 117, 1658–1667 (2008).
127. Song, X. et al. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur. J. Clin. Nutr*. 67, 1298–1302 (2013).
128. Welborn TA, Dhaliwal SS (2007). Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *Eur J Clin Nutr* 61, 1373–1379.
129. Lee CMY, Huxley RR, Wildman Rachel P and Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008 Mar;61(7):646–53.
130. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis.

- J Clin Epidemiol 2008; 61: 646–653
131. Hartz, A. J., Rupley, D. C. Jr., Kalkhoff, R. D. & Rimm, A. A. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. *Prev. Med.* 12, 351–357
 132. Larsson, B. et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 288, 1401–1404 (1984).
 133. Ohlson, L. O. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34, 1055–1058 (1985).
 134. Browning, L. M., Hsieh, S. D. & Ashwell, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr. Res. Rev.* 23, 247–269 (2010).
 135. Ashwell, M., Gunn, P. & Gibson, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 13, 275–286 (2012).
 136. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875–80.
 137. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595–600.
 138. Jayawardena R, Ranasinghe P, Ranathunga T, Mathangasinghe Y, Wasalathanthri S, Hills AP. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review. *Nutr Rev.* 2020 Jun;78(6):498–513.
 139. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One.* 2012 Jul;7(7):e39504.
 140. Geraci G, Zammuto M, Gaetani R, Mattina A, D'Ignoto F, Geraci Calogero and Noto D, et al. Relationship of a Body Shape Index and Body Roundness Index with carotid atherosclerosis in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 May;29(8):822–9.
 141. Ji M, Zhang S, An R. Effectiveness of A Body Shape Index (ABSI) in predicting chronic diseases and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018 Jan;19(5):737–59.
 142. Gomez-Marcos MA, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Gomez-Sanchez M, Rigo F, et al. A body shape index and vascular structure and function in Spanish adults (MARK study): A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(47):e13299.
 143. Ma X, Chen L, Hu W, He L. Association Between a Body Shape Index and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Population Free of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Sep;29(8):1140–52.
 144. Nimkuntod P, Tongdee P. A Body Shape Index versus Traditional Anthropometric Parameters to Identify Subclinical Atherosclerosis in Perimenopausal/Menopausal Women. *J Med Assoc Thai.* 2016 Oct;99 Suppl 7:S81–6.

145. Sánchez E, Sánchez M, Betriu Àngels and Rius F, Torres G, Purroy F, Pamplona R, et al. Are Obesity Indices Useful for Detecting Subclinical Atheromatosis in a Middle-Aged Population? *Obes Facts*. 2020 Jan;13(1):29–39.
146. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Jun;21(11):2264–71.
147. Rico-Martin S, Calderón-Garcia JF, Sánchez-Rey P, Franco-Antonio C, Martinez Alvarez M, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Effectiveness of body roundness index in predicting metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020 Apr;21(7):e13023.
148. Calderón-Garcia JF, Roncero-Martín R, Rico-Martín S, De Nicolás-Jiménez JM, López-Espuela F, Santano-Mogena E, et al. Effectiveness of Body Roundness Index (BRI) and a Body Shape Index (ABSI) in Predicting Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov;18(21).
149. Maessen MFH, Eijsvogels TMH, Verheggen RJHM, Hopman MTE, Verbeek André L M and de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e107212.
150. Sumner, A. E. (2009). Ethnic differences in triglyceride levels and high-density lipoprotein lead to underdiagnosis of the metabolic syndrome in black children and adults. *The Journal of Pediatrics*, 155(3), S7.e7-S7.e11
151. Bergman, R. N., Stefanovski, D., Buchanan, T. A., Sumner, A. E., Reynolds, J. C., Sebring, N. G., Xiang, A. H., & Watanabe, R. M. (2011). A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(5), 1083–1089.
152. Johnson, W., Chumlea, W. C., Czerwinski, S. A., & Demerath, E. W. (2012). Concordance of the recently published body adiposity index with measured body fat percent in European-American adults. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(4), 900–903.
153. Cerqueira, M. S., Santos, C. A. dos, Silva, D. A. S., Amorim, P. R. dos S., Marins, J. C. B., & Franceschini, S. do C. C. (2018). Validity of the body adiposity index in predicting body fat in adults: A systematic review. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(5), 617–624.
154. Park Y, Kim NH, Kwon TY, Kim SG. A novel adiposity index as an integrated predictor of cardiometabolic disease morbidity and mortality. *Sci Rep* 2018;8(1):16753.
155. Kim NH, Park Y, Kim NH, Kim SG. Weight-adjusted waist index reflects fat and muscle mass in the opposite direction in older adults. *Age Ageing* 2021;50(3):780e6.
156. Li Q, Qie R, Qin P, Zhang D, Guo C, Zhou Q, et al. Association of weight-adjusted-waist index with incident hypertension: the Rural Chinese Cohort Study. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2020; 30(10):1732e41.
157. Liu Y, Liu X, Zhang S, Zhu Q, Fu X, Chen H, et al. Association of anthropometric indices with the development of diabetes among hypertensive patients in China:

- a cohort study. *Front Endocrinol* 2021;12:736077 [SEP]
158. Ding, C., Shi, Y., Li, J., Li, M., Hu, L., Rao, J., Liu, L., Zhao, P., Xie, C., Zhan, B., Zhou, W., Wang, T., Zhu, L., Huang, X., Bao, H., & Cheng, X. (2022). Association of weight-adjusted-waist index with all-cause and cardiovascular mortality in China: A prospective cohort study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 32(5), 1210–1217.
 159. Vinknes KJ, Nurk E, Tell GS, Sulo G, Refsum H, Elshorbagy AK. The relation of CUN-BAE index and BMI with body fat, cardiovascular events and diabetes during a 6-year follow-up: the Hordaland Health Study. *Clin Epidemiol*. 2017 Nov;9:555–66.
 160. Ares Blanco J, Valdés Hernández S, Botas Cervero P, Sánchez-Ragnarsson C, Pujante Alarcón P, Menéndez-Torre E, et al. Estimation of body fat mass using the CUN-BAE index and mortality risk by sex in the Asturias Study cohort. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019 Apr;66(8):487–94.
 161. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Abdominal volume index. An anthropometry-based index for estimation of obesity is strongly related to impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2003 Sep;34(5):428–32.
 162. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(9):955–6.
 163. Andrade MD, Freitas MCP de, Sakumoto AM, Pappiani C, Andrade SC de, Vieira VL, et al. Association of the conicity index with diabetes and hypertension in Brazilian women. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Aug;60(5):436–42.
 164. Nkwana, M. R., Monyeki, K. D., & Lebelo, S. L. (2021). Body Roundness Index, A Body Shape Index, Conicity Index, and their association with nutritional status and cardiovascular risk factors in South African rural young adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), 281.
 165. Vidal Martins, M., Queiroz Ribeiro, A., Martinho, K. O., Silva Franco, F., Danésio de Souza, J., Bacelar Duarte de Moraes, K., Gonçalves Leite, I. C., & Araújo Tinôco, A. L. (2015). Anthropometric indicators of obesity as predictors of cardiovascular risk in the elderly. *Nutricion Hospitalaria: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, 31(6), 2583–2589
 166. Pitanga, F.J.G.; Lessa, I. Anthropometric indexes of obesity as an instrument of screening for high coronary risk in adults in the [SEP]city of Salvador-Bahia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2005, 85, 1–5. [SEP]
 167. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011 Jul;365(3):213–21.
 168. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483–94. [SEP]
 169. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam

- Study. *Circulation*. 1997;96:1432–7. [SEP]
170. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14–22. [SEP]
171. Sinning C, Wild PS, Echevarria FM, Wilde S, Schnabel R, Lubos E, et al. Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study). *Am J Cardiol*. 2011;107:1841–7.
172. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483–94. [SEP]
173. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432–7. [SEP]
174. Salas-Salvad_o J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184–96. quiz 1 p following 200. [SEP]
175. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–32.

ANEXOS

9.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: ASOCIACIÓN DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO CON LOS ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS EXISTENTES

Paciente:

Paciente ID#:

Centro:

Centro ID#:

Investigador: Clara Costo Muriel

LEA DETENIDAMENTE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO Y ASEGÚRESE QUE ENTIENDE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. POR FAVOR SI ESTA DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO, FIRME ESTE DOCUMENTO. POR SU FIRMA RECONOCE QUE HA SIDO INFORMADO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PROYECTO, DE SUS REQUISITOS Y SUS RIESGOS Y QUE ACEPTA LIBREMENTE PARTICIPAR EN ÉL. UNA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO LE SERÁ ENTREGADA.

OBJETO DEL ESTUDIO.

Ha sido invitado/a a participar en un estudio de investigación dirigido a hombres y mujeres en edades comprendidas entre los 18 y los 80 años con riesgo cardiovascular intermedio o alto según el sistema de estratificación de riesgo de SCORE, con el objetivo de analizar la relación existente entre la medición del grosor de íntima-media carotídeo con medidas antropométricas que se realizan en un examen físico rutinario, con el fin de mejorar la predicción del riesgo cardiovascular mediante una prueba sencilla, rápida y no invasiva.

PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.

A todos los pacientes se les realizarán una exploración física completa donde se le

medirá la talla, el peso, la circunferencia de la cintura y la cadera, para calcular los diferentes índices antropométricos. Todos los pacientes reclutados se realizarán una analítica de sangre completa y una ecografía carotídea. Se trata de una prueba no invasiva, fácil y sencilla que sirve para estudiar las arterias del cuello.

La duración del proyecto será de un año aproximadamente, durante los cuales usted nos autoriza a usar los datos previamente citados. Los datos que cede serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.

RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Al finalizar el estudio se le informará del resultado global del mismo si usted lo desea, pero NO de su resultado personal, que se tratará con total confidencialidad de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007, de Investigación biomédica.

RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

No existen riesgos asociados a la toma de datos. Se emplearán las instalaciones de Hospital Universitario San Pedro de Alcántara de Cáceres y los datos de obtendrán por personal cualificado.

BENEFICIOS.

La participación en el proyecto no será recompensada económicamente. Aparte de lo comentado anteriormente, se estima que el desarrollo del estudio en el que participará comportará información importante y útil a la hora de reestratificar el riesgo cardiovascular y de localizar a pacientes con enfermedad subclínica con el fin de prevenir futuros eventos cardiovasculares.

COSTES.

El coste derivado de las exploraciones y pruebas complementarias realizadas serán cubiertos por el proyecto. Su participación no le supondrá ningún coste.

El investigador principal, Clara Costo Muriel, puede ser contactado en cualquier momento en el siguiente teléfono, 679100023, a fin de recabar información acerca del proyecto.

CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS.

De acuerdo con la normativa legal vigente, los resultados de los datos se tratarán con total confidencialidad. El protocolo de recogida de datos será archivado, y a cada participante se le asignará una clave de tal modo que no pueda relacionarse los datos e información obtenida con la identidad del sujeto. Los datos serán anonimizados, asegurando la imposibilidad de inferir su identidad, para su estudio y potencial análisis ulterior.

El investigador principal del proyecto se compromete a que la confidencialidad de los datos que se puedan obtener en dicho proyecto será escrupulosamente observada, y que los datos personales de los sujetos participantes no serán conocidos por los investigadores del proyecto.

El investigador principal del proyecto se compromete a no utilizar los datos para otros estudios diferentes a los de este proyecto y a no traspasar los datos a otros posibles proyectos o equipos de investigación.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, BOE 274 de 15 de noviembre de 2002; Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; BOE 298 de 14 de diciembre de 1999; Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, BOE 17 de 19 de enero de 2008), sobre investigación biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; BOE 159 de 4 de julio de 2007) y cualquier otra que resultara aplicable.

Si fuese necesario el almacenamiento de los datos para análisis ulteriores, tal como recoge la Ley 41/2007, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (art. 9.3), el consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una

de las actuaciones que se lleven a cabo. Acción que podrá ser ejercitada por el paciente, por sus representantes, o por sus herederos si éste hubiera fallecido.

Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas científicas o publicaciones de carácter general. No obstante, la información concerniente a su participación será mantenida como confidencial.

Recibirá una copia de esta hoja de información y del consentimiento informado firmado por usted.

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE.

He sido informado por el personal relacionado con el proyecto mencionado:

- De las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Del fin para el que se utilizarán mis datos.
- He sido informado de que los datos que facilito serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.
- Que mis datos serán proporcionadas de forma anónima a los investigadores del proyecto.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis datos.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Usted tiene derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento.

SE ME HA PROPORCIONADO COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO. ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Nombre:..... Firma:

- **Declaración del profesional de que ha informado debidamente al participante.**

Nombre:.....Firma:

9.2 APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales

Dña. Patricia Fernández del Valle, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cáceres,

CERTIFICA

Que este Comité, con fecha 24 de junio de 2021, ha evaluado la documentación relativa al proyecto de investigación para la elaboración del Tesis Doctoral dentro del Programa de Doctorado en Investigación Biomédica Aplicada de la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Extremadura titulada "Asociación de aterosclerosis subclínica valorada por ecografía carotídea de alta resolución con los principales índices antropométricos"

- Investigador Principal.- Dña. Clara Costo Muriel.
- Tutor asistencial y académico.- D. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero, jefe de sección de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Cáceres
- Código CEIm.- 047-2021

Que analizada la documentación presentada, ésta reúne los requisitos sobre los aspectos éticos requeridos y que el proyecto está justificado de forma adecuada con la metodología planteada, y de acuerdo con la legislación vigente, considera que:

- El estudio cumple los requisitos metodológicos y técnicos y los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio, tal y como se ha informado.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Que este Comité decidió evaluar favorablemente dicho estudio en la reunión celebrada el 29 de julio de 2021 (acta nº 7 de 2021)

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cáceres, tanto en su composición como en el PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, estando acreditado por Resolución de 28 de Enero de 2014 de la Dirección General de Planificación, Calidad y Consumo, modificada por resoluciones de 26 de enero de 2016 y de 23 de noviembre de 2017, de la Dirección General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias (DOE nº 29 del 12 de Febrero de 2016 y D.O.E. nº 11 del 16 de enero de 2018) y renovada su acreditación por resolución de 27 de junio de 2018 (D.O.E. nº 149 del 1 de agosto de 2018), siendo su composición actual es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del proyecto de investigación.

Lo que firmo en Cáceres, a 29 de julio de 2021



Comité de Ética de la Investigación
con medicamentos
JUNTA DE EXTREMADURA

Fdo. Patricia Fernández del Valle
Secretaria Técnica del CEIm

Firmado por FERNANDEZ DEL VALLE
PATRICIA - 33398873K el día
30/07/2021 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios



ANEXO I. Composición actual del CEIm

Presidente	D. Luis Miguel Palomo Cobos	Facultativo de Atención Primaria. Centro de Salud Zona Centro. Cáceres
Vicepresidente	D. Enrique Jaramillo Gómez	Facultativo de la Unidad de Geriatria. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres
Vocales	D. Antonio Barrera Martín-Merás	Médico. Coordinador de Calidad. Área de Salud de Cáceres
	Dña. Nuria Mateos Iglesias	Médico. Coordinadora de Formación. Área de Salud de Cáceres
	D. Ricardo Collado Martín	Facultativo de la Unidad de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres
	D. José Zamorano Quirantes	Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Investigación. Área de Salud de Cáceres
	D. Miguel Ángel Martín de la Nava	Farmacéutico. Subdirección de Gestión Farmacéutica. Dirección General de Asistencia Sanitaria.
	D. José Carlos Domínguez Rodríguez	Farmacéutico de Atención Primaria. Área de Salud de Coria
	D. Juan Antonio Carrillo Norte	Farmacólogo Clínico. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura
	D. Luis Carlos Fernández Lisón	Farmacéutico. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres
Miembro lego representante de los usuarios	D. José Alberto Sánchez Ferrer	Farmacéutico. Unidad de Ensayos Clínicos. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres
	D. Fidel López Espuela	Diplomado en Enfermería. Universidad de Extremadura
	Dña. Elizabeth Barreto Quiñones	Farmacólogo Clínico
Técnico Jurídico	Dña. Rosa González Acosta	Asociación de Consumidores y Usuarios de Extremadura
Secretaría técnica	D. Ángel Collado Garzón	Licenciado en Derecho. Grupo de Gestión. Técnico Jurídico. Gerencia de Área de Cáceres
	Dña. Patricia Fernández del Valle	Licenciada en Ciencias y Técnicas Estadísticas