

Disfunción endotelial medida por vasodilatación mediada por flujo en pacientes con sobrepeso y obesidad grado I en el Hospital Luis Vernaza

Jamil Cedeño*; Sandra Nieto*

*Estudiante de Medicina de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Palabras clave: *Vasodilatación mediada por flujo, sobrepeso, obesidad tipo I, disfunción endotelial.*

Resumen

Objetivos: Identificar disfunción endotelial en pacientes con sobrepeso y obesidad grado I por medio de la respuesta vasodilatadora mediada por flujo

Metodología: Estudio analítico observacional tipo Cohorte, donde se incluyeron 39 pacientes divididos en Grupo A: > 18 años con sobrepeso y obesidad tipo I determinados mediante los valores del IMC y Grupo B > 18 años con IMC entre el rango normal. Las medidas de resultado son la valoración de la disfunción endotelial en ambos grupos.

Resultados: En el grupo A la VDMF fue de 5.31 ± 1.85 % (4.28 – 6.35), en comparación con el grupo B que presentó un valor de VDMF de 11.80 ± 1.85 (10.98 – 12.70) $p = < 0.0001$ encontrándose un incremento de la vasodilatación en el grupo B. Además en el grupo A el 60% los pacientes presentó disfunción endotelial leve y el 35% (N=7) disfunción endotelial severa; en contraste con el grupo B en los que el 5.26 % (N=1) de los pacientes presentó únicamente disfunción endotelial leve.

Conclusión: En el presente estudio se encontró una relación proporcional entre el incremento del IMC con mayor grado de disfunción endotelial en comparación con el grupo control los cuales presentaron valores de VDMF dentro del rango normal.

Abstract:

Objectives: Identify the endothelial dysfunction in overweight patients, diagnosed with level 1 obesity, by the flux mediated vasodilated response.

Methodology: It's an analytic observational study type Cohort, there were included 39 patients, divided in groups. Group A: >18 years with overweight, diagnosed with obesity tipe I, determined by the BMI. Group B: >18 years with BMI in normal range. The measures are the results of the estimation of the endothelial dysfunction in both groups.

Results: In the A Group FMVD was of 5.31 ± 1.85 % (4.28 – 6.35), in comparison with the B Group that presented a FMVD value of 11.80 ± 1.85 (10.98 – 12.70) $p = < 0.0001$ finding an increase in the vasodilation response in the B Group. Also in the Group A was found in 60% of the patients mild endothelial dysfunction, and in 35% (N=7) severe endothelial dysfunction; in contrast with the results found on the B Group in which 5.26% (N=1) of the patients presented only mild endothelial dysfunction.

Conclusion: In the present study, we found a proportional relationship between increases in BMI with a higher grade of endothelial dysfunction in comparison with the control group which presented FMVD values within normal limits.

INTRODUCCIÓN:

La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis (1,2,3).

La disfunción endotelial se considera en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y de la arteriosclerosis. Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial, entre estos factores esta hipertensión, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia, envejecimiento, tabaquismo, etc. (2,4)

La patología de las arterias del corazón, cerebro y de la periferia siguen siendo la primera causa de mortalidad e invalidez en todo el mundo, afectando a millones de vidas anualmente. Se conoce la

relación que existe entre obesidad-inflamación-disfunción endotelial-arteriosclerosis, por ende la disfunción endotelial puede ser el vínculo de unión entre obesidad y enfermedad cardiovascular.(4)

Por eso el principal problema es tratar de identificar la enfermedad en su etapa subclínica para ahí poder intervenir, y no cuando la enfermedad está avanzada y el grado de obstrucción arterial es mayor, el diagnóstico precoz en personas con sobrepeso y obesidad grado I sería fundamental para evitar complicaciones futuras. (4,5)

La arteriosclerosis es, por lejos, el agresor más común y devastador del sistema cardiovascular. La creciente prevalencia de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica ha sido desde hace años y aún sigue siendo un desafío para la medicina.

Primordialmente los investigadores se han dedicado al diagnóstico tardío de una enfermedad ya avanzada, investigando el grado de significación obstructiva de las lesiones arteriales a través de la historia clínica (sintomática) y la aplicación de test funcionales (ergometría, perfusión miocárdica y ecoestrés) y anatómicos (angiografía) (5,6)

Por ende el principal problema a resolver es dar un diagnóstico precoz de aterosclerosis subclínica, debe ser imprescindible para modificar la evolución de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular. Esto indicaría actuar en lo que se considera un periodo útil y de mayor beneficio. En los últimos años los mayores esfuerzos de muchos investigadores se han canalizado en ese sentido. Es fundamental por ellos incorporar el concepto que la arteria es la gran protagonista de la enfermedad. Por lo antes expuesto, surge claramente que no es válido definir riesgo a partir de datos indirectos ni diagnosticar la enfermedad en su etapa tardía. Por el contrario, para combatir esta enfermedad se debe, necesariamente, basar en estudios que permitan la visualización directa de la enfermedad arterial. Esto implica un análisis morfoestructural y funcional de la arteria mediante el empleo de metodología no invasiva, confiable, reproducible y de bajo costo. (7,8,9)

De lograr identificar la enfermedad en etapa subclínica por medio de métodos no invasivos en pacientes con sobrepeso y obesidad grado I, habría una marcada disminución de problemas cardiovasculares, ya que la intervención, cambio en el estilo de vida y terapéutica fuera en el mejor de los momentos de la patología.(8,10)

MATERIALES Y MÉTODOS:

Estudio analítico observacional tipo Cohorte, donde se incluyeron 39 pacientes en total durante el tiempo comprendido entre agosto del año 2011 y abril del 2012; divididos en dos grupos de acuerdo a los criterios SEEDO 2007 según el Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet.

Criterios de Inclusión:

Grupo A:

- Pacientes > 18 años con sobrepeso determinado mediante IMC 25,00 - 29,99 kg/m²; y Obesidad tipo I con IMC 30,00 - 34,99 kg/m² definido según la Organización Mundial de la Salud.

Grupo B

- Pacientes > 18 años con IMC entre 18.5 - 24,99 kg/m²

Criterios de Exclusión: Se excluyeron pacientes con Obesidad tipo II y tipo III, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, cardiopatía Isquémica, enfermedad Vasculares Periféricas, e insuficiencia Renal Crónica

Intervención:

La muestra fue obtenida de los pacientes que llegaron entre agosto del año 2011 y abril del 2012 a la consulta externa de medicina interna del hospital Luis Vernaza en donde se inició valoración por sus diferentes patologías que acudían y se les propuso a los que cumplían con los criterios de inclusión ya establecidos conocer el grado de disfunción endotelial que presentaban. A los pacientes que estuvieron de acuerdo con el estudio, se les indicó el tipo de procedimiento y los resultados posibles, y posteriormente firmaron el consentimiento.

Las valoraciones se realizaron en el departamento de imágenes del Hospital Luis Vernaza entre las 8 am y las 12 am de lunes a viernes; para la realización de la prueba se fueron acumulando pacientes en grupos de 3. Al llegar al día de la cita para el examen, se realizó una nueva historia clínica completa con el afán de demostrar que no tenga ninguna enfermedad aguda, ya que si

presentaba algún problema nuevo se le daba otra cita para el examen. Para la obtención del IMC y la talla se usó una balanza con tallímetro.

La prueba consiste en un estímulo que es un incremento del shear stress (dragado o cizallamiento) determinado por aumento del flujo sanguíneo. El aumento del flujo se produce por una caída de la resistencia vascular distal durante la oclusión arterial y la hiperemia reactiva resultante post liberación. El equipo de ultrasonido es un sistema equipado con software vascular para imagen bidimensional. Doppler espectral y color, registro simultáneo del ECG en el mismo monitor para una adecuada definición del ciclo cardíaco. Se utilizó transductor vascular de alta frecuencia (multifrecuencia 7-13 MHz), registro de todo el procedimiento mediante captura en video digital de alta resolución para un correcto análisis posterior.

Condiciones durante el estudio:

Reposo previo de 10 minutos acostado en ambiente tranquilo a una temperatura de 25 grados C con ayuno de 4 horas. No haber consumido cigarrillo en las 4 horas previas al estudio. Control de la presión arterial, frecuencia y ritmo cardíaco durante el estudio. Adquisición de la imagen: paciente en posición supina con el brazo en abducción cómodamente apoyado. Con el transductor sobre la fosa antecubital se obtiene una imagen horizontal en enfoque longitudinal de la arteria braquial. Es preciso obtener un segmento con clara definición de la interfase lumen-pared arterial anterior y posterior. Durante la adquisición de la imagen se determina en pantalla un marcador anatómico para mantener la topografía durante el estudio. Se obtiene una imagen basal y se registra la señal de flujo correspondiente con doppler pulsado cumpliendo las condiciones universalmente aceptadas. Luego se realiza la oclusión arterial por compresión de la arteria por encima del lugar de aplicación del transductor durante 5 minutos con manguito de presión superando en 50 mm Hg la Presión arterial sistólica de control. Liberación del manguito con la subsecuente producción de hiperemia reactiva. Registro continuo de la imagen longitudinal de la arteria durante 4 minutos post descompresión. Una nueva señal Doppler es obtenida dentro de los 10 segundos post liberación

Recolección de Datos:

Se miden los diámetros basal y post descompresión de la arteria braquial, la respuesta vasodilatadora mediada por flujo (VDMF) se determina como el porcentaje del cociente entre la diferencia del diámetro máximo post liberación y el basal dividido por el diámetro basal.

Medidas de Resultado valoradas:

Disfunción Endotelial: desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. Se considera disfunción endotelial por vasodilatación mediado por flujo cuando la respuesta vasodilatadora mediada por flujo (VDMF) es menor a 10% considerándose como leve (DEL) y se determinó disfunción endotelial severa cuando la VDMF fue < 5%

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas de Microsoft Excel y MedCalc, en los cuales se registraron los pacientes y se determinaron valores de vasodilatación mediada por flujo mediante la fórmula $[(D2 - D1)/D1] \times 100$, donde D1 = diámetro basal y D2 = diámetro postoclusión. Se evaluó además la comparación del IMC y VDMF entre los grupos mediante t Student para variables independientes

RESULTADOS:

Se incluyeron en total 39 pacientes en el estudio, los cuales fueron divididos en dos grupos: Grupo A pacientes con IMC > 25 kg/m² y Grupo B IMC entre 18.5 - 24,99 kg/m². La edad promedio de los pacientes del grupo A fue de 55.3 ± 8.46 (51.34 – 59.25) con un IMC de 30.16 ± 2.942 (28.78 – 31.53) de los cuales el 45% (N=9) de los pacientes presentó sobrepeso; y el 55% (N=11) Obesidad Tipo I según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. En el grupo B se incluyeron 19 pacientes; la edad promedio fue de 40.47 ± 6.9 (37.14 – 43.80) y el IMC de 22.12 ± 1.77 (21.27 – 22.97) (Gráfico No 1)

Al determinar la vasodilatación mediada por flujo (VDMF) se encontró en el grupo A un promedio de 5.31 ± 1.85 % (4.28 – 6.35), en los cuales el incremento promedio de la luz del vaso fue de 0.19 ± 0.088 (0.15 – 0.23) $p < 0.0001$ en comparación con el grupo B que presentó un valor de VDMF de 11.80 ± 1.85 (10.98 – 12.70), en los cuales el incremento promedio de la luz del vaso fue de 0.44 ± 0.069 (0.40-0.47) $p < 00001$; determinando una diferencia de la media de 6.48 ± 0.65 (5.15 – 7.81) $p < 0.0001$ encontrándose un incremento de la vasodilatación en el grupo B (Gráfico No 2)

Según los resultados se consideró disfunción endotelial cuando VDMF fue $< 10\%$ y disfunción endotelial severa cuando la VDMF fue $< 5\%$, según estos parámetros en el grupo A se encontró que el 60% (N=12) de los pacientes presentó disfunción endotelial leve y el 35% (N=7) disfunción endotelial severa; en contraste con el grupo B en los que el 5.26% (N=1) de los pacientes presentó disfunción endotelial leve y el 94.73% de los pacientes tuvieron valores de VDMF dentro del rango normal (Gráfico No 4)

Al valorar el riesgo de presentar disfunción endotelial se encontró que los pacientes con sobrepeso tienen un RR de 2.0865 (1.2782 – 3.4062) $p=0.0033$, y los pacientes con obesidad tipo I presentaron un RR de 2.9254 (1.7114 – 4.9932) $p=0.0001$. Por otra parte al evaluar específicamente la relación de la disfunción endotelial leve en pacientes con sobrepeso se encontró que este grupo de pacientes presenta un RR de 3.88 (1.7538 – 8.6233) $p= 0.0008$ y los pacientes con Obesidad Tipo I un RR de 1.590 (0.6645 – 3.8087) $p= 0.2979$ de mostrar disfunción endotelial leve; en comparación con el riesgo existente de presentar disfunción endotelial severa encontrándose en pacientes con sobrepeso un RR de 0.5556 (0.07658 – 4.03404) $p= 0.5610$; y en pacientes con Obesidad tipo I un RR de 15.272 (2.0693 – 112.722) $p=0.0075$ (Tabla No 2).

Además se valoraron medidas de efecto como: el riesgo atribuible (RA) y fracción atribuible en expuestos (FAE) de los pacientes y se encontró que los pacientes con sobrepeso presentan un RA=0.4556 y el FAE=39.57%; en comparación con los pacientes con Obesidad tipo I en los que el RA=0.6785 y FAE=67.85%.

TABLAS

Tabla No 1. Características de los pacientes estudiados

	Grupo A	Grupo B
Edad	55.3 ± 8.46 (51.34 – 59.25)	40.47 ± 6.9 (37.14 – 43.80)
IMC	30.82 ± 3.99 (28.94 – 32.69)	22.12 ± 1.77 (21.27 – 22.97)
VDMF	5.31± 1.85 % (4.28 – 6.35)	11.80 ± 1.85 (10.98 – 12.70)

Los valores son expresados como promedio ± desviación estándar (IC 95%)

Tabla No 2 Evaluación del riesgo relativo en los grupos de estudio

	\bar{x} (IC 95%)	p
Disfunción endotelial		
Sobrepeso	2.0865 (1.2782 – 3.4062)	0.0033
Obesidad tipo I	2.9254 (1.7114 – 4.9932)	0.0001
Disfunción endotelial leve		
Sobrepeso	3.88 (1.7538 – 8.6233)	0.0008
Obesidad tipo I	1.590 (0.6645 – 3.8087)	0.2979
Disfunción endotelial severa		
Sobrepeso	0.5556 (0.07658 – 4.03404)	0.5610
Obesidad Tipo I	15.272 (2.0693 – 112.722)	0.0075

Los valores son expresados como promedio (IC 95%) La probabilidad fue considerada significativa cuando p= < 0.005

GRÁFICOS

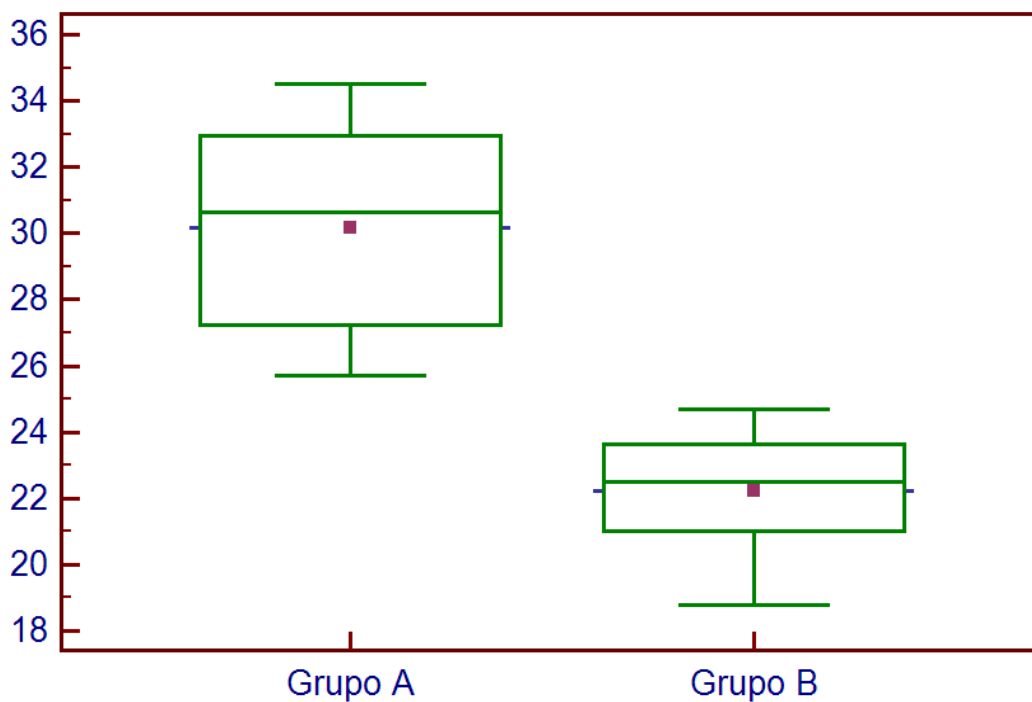


Gráfico No 1 Distribución del IMC de los pacientes del grupo A y B

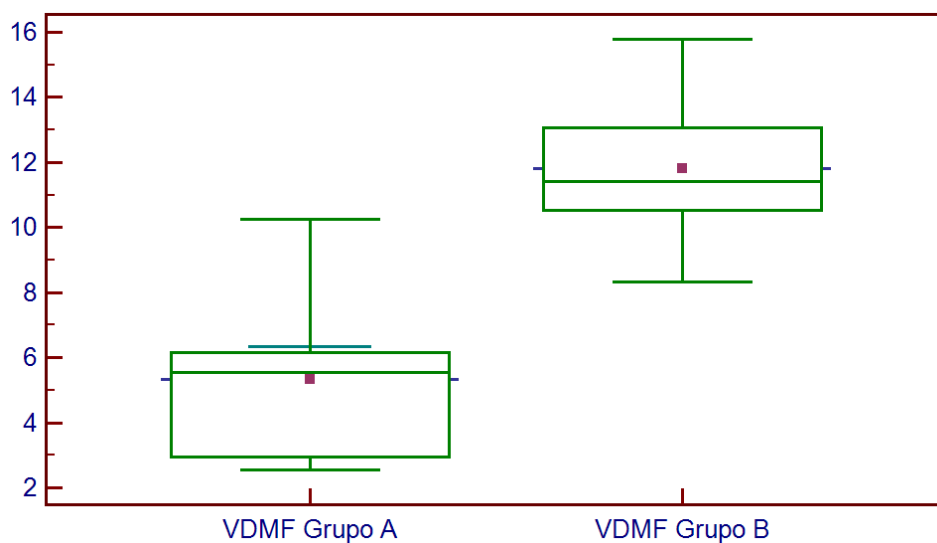


Gráfico No 2. Distribución de los valores de Vasodilatación mediada por flujo (VDMF) entre los grupos de estudio.

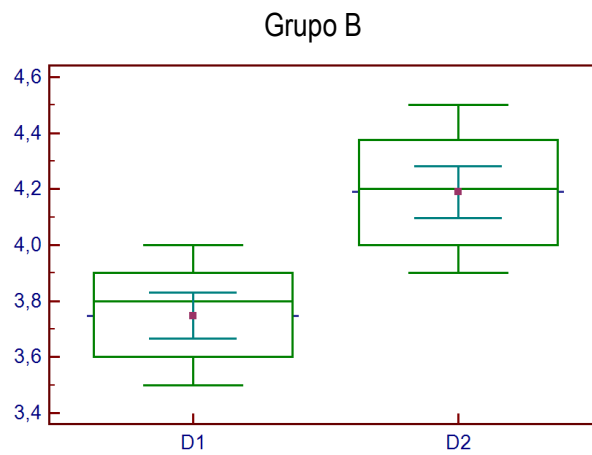
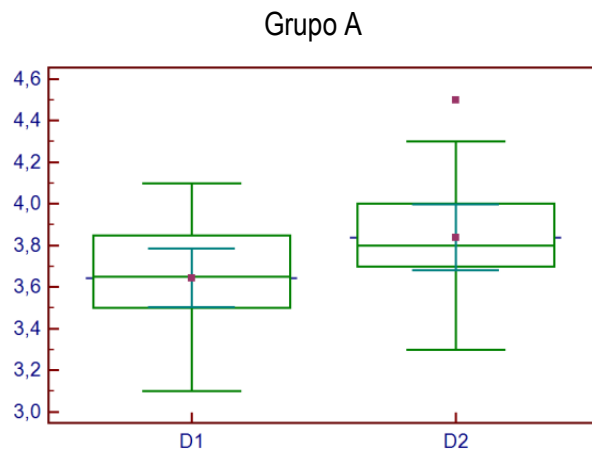


Gráfico No 3 Comparación del diámetro basal y postoclusión entre los pacientes con IMC > 25 vs IMC entre 18.5 - 24,99 kg/m²

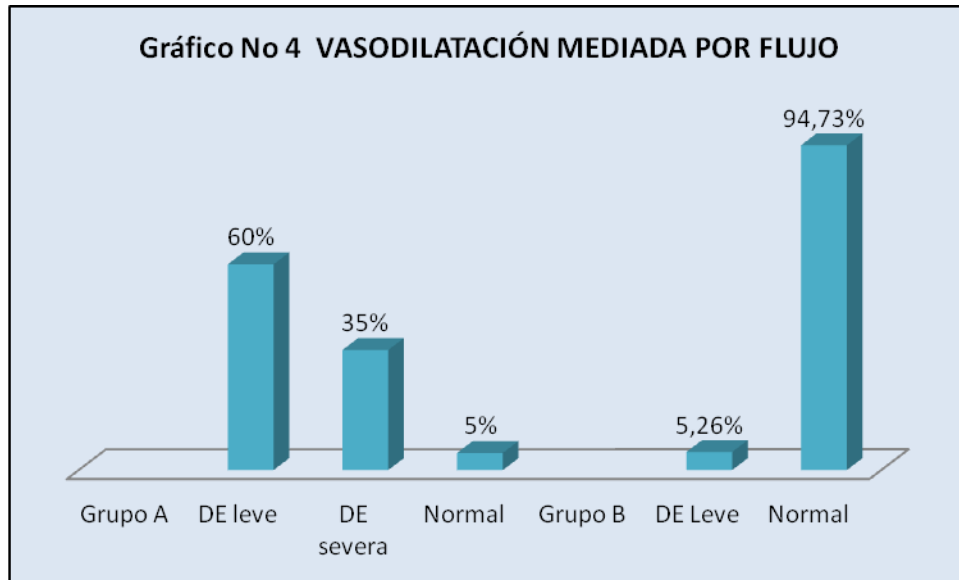


Gráfico No 4. Proporción de disfunción endotelial leve y severa entre los grupos A y B

DISCUSIÓN

Está demostrada la existencia de disfunción endotelial en fases tempranas de la arteriosclerosis, considerándose actualmente una de las alteraciones más precoces, anterior incluso a la aparición de cambios estructurales. (13-14)

Es indiscutible la asociación del engrosamiento mediointimal en los pacientes arterioscleróticos, con un mayor índice de eventos coronarios y cerebrovasculares, y de su modificación con las terapias que se establecen. De ahí, la importancia de su monitorización. (15-16)

A la vista de los resultados, la modificación de la disfunción endotelial debe centrarse en la prevención primaria, con la finalidad de evitar o retrasar la aparición de la enfermedad.(17-18)

La observación de que la obesidad perjudica la reactividad vascular apoya estudios previos en los jóvenes y adultos sanos (19,20,21), y esta conclusión se extiende a obesos adultos mayores que están libres de enfermedad cardiovascular manifiesta. Esto sugiere que la obesidad mediada por la disfunción vascular en los adultos mayores se debe al deterioro en la función endotelial (19,20). Nuestros resultados son aún más el apoyo de un informe en el que encontró una correlación inversa entre la obesidad y la vasodilatación (22) en una pequeña muestra de adultos mayores con diabetes.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la obesidad tiene un impacto perjudicial sobre la función endotelial en adultos mayores con y sin diabetes.

La menor respuesta endotelial a la vasodilatación dependiente de antebrazo es observada en obesos, los adultos jóvenes en comparación con el sobrepeso y peso normal los adultos jóvenes (19). La acumulación de grasa abdominal es el principal factor para la disfunción endotelial (21). Es interesante señalar que la función endotelial puede ser alterada positivamente a raíz de un programa de pérdida de peso (20).

El aumento de la prevalencia de complicaciones vasculares crónicas mostrado en el envejecimiento de la población (23,24) complica aún más la asociación entre la obesidad y la función endotelial. El desarrollo de disfunción endotelial y, en última instancia, la aterosclerosis ha sido específicamente vinculadas con la diabetes (25), la hipertensión (26), e hipercolesterolemia (27), todo lo cual incremento de la prevalencia con la edad avanzada (28)

Además, los hábitos de vida tales como la falta de actividad física y el tabaquismo, menoscaban la función endotelial e inician los procesos de aterosclerosis (23,24,29,30). La falta de control de estas comorbilidades condiciona resultados concluyentes en relación con el papel independiente de la obesidad en la patogénesis de la disfunción endotelial.

La presente investigación trató de minimizar estos factores de confusión mediante la exclusión de sujetos con enfermedades cardiovasculares, la diabetes y una historia de tabaquismo durante el año anterior. Estos enfoques mejorar la capacidad de determinar la influencia de la obesidad en la reactividad vascular.

Una limitación de este estudio es la sección transversal de diseño que no establece una relación de causalidad entre la obesidad y problemas de reactividad vascular. Intervención y estudios longitudinales que hacen un seguimiento de los cambios en la masa grasa y la reactividad vascular son necesarios para determinar mejor su asociación. Además no se pudo constatar diferencias entre grupos etareos debido a la similitud de edades entre los participantes del estudio

Además, la medición de la reactividad vascular es sólo una evaluación indirecta de la función endotelial. La falta de actividad física es otra medida de limitación a este estudio. La actividad física condición que está asociada con el flujo de sangre (24) y vasodilatadores dependientes de la función

endotelial (29) debe ser considerada en futuros estudios que examinaron la influencia de la obesidad abdominal y la grasa en la reactividad vascular.

Por último, nuestra evaluación de adiposidad se limitó a IMC en lugar de mediciones más precisas de la grasa corporal y el desplazamiento de adiposidad.

CONCLUSIÓN

La presente prueba de evaluación de la función endotelial es incruenta, al alcance de cualquier centro cardiológico y permite evaluar la función endotelial en pacientes con riesgo. En el presente estudio se valoró el grado de disfunción endotelial en pacientes con IMC > 25 kg/m² comparándolo con pacientes que presentaban un índice de masa corporal dentro del rango normal, encontrándose una relación proporcional entre el incremento del IMC con mayor grado de disfunción endotelial en comparación con el grupo control que presentó valores de VDMF dentro del rango normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation. Technical Report Series, n.º 894. Geneva: WHO; 2000.
2. World Health Organization (WHO). Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Resolución 57.17. Geneva: WHO 2004.
3. James WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem. 2008 Blackwell Publishing Ltd Journal of Internal Medicine 263; 336-352.
4. Martínez JA, Enríquez L, Moreno-Aliaga MJ, Martí A. Genetics of obesity. Public Health Nutr. 2007; 10 : 1138-44.

5. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clín (Barc)*. 2007;128 (5): 184-96.
6. Smiesko V, Kozik J, et al. Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. *Blood Vessels* 1985 22:247-251.
7. O. Hansson: Mechanisms of disease: Inflammation, atherosclerosis and coronary Artery disease: *N engl J Med*, volume 352 (16) 2005:1685-1695
8. Pischon T, Boeing H, Hoffman K, Bergmann M, Schulze MB et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359:2105-20.
9. Mafong D, Henry r. Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheriocler Rep*. 2008; 10:55-60.
10. Eckel RH. Non surgical management of obesity in adults. *N Engl J Med* 2008; 358:1941-50.
11. Sahai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359:3229- 241.
12. Guía práctica de actuación en Atención Primaria: el paciente con exceso de peso. Foro Actúa. Bellido y cols. *Rev Esp Obes* 2006
13. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; Suppl 3: 27-32.

14. Healy B. Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to the coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 357-8.
15. Silvestro A, Scopacasa F, Oliva G, De Cristofaro T, Iuliano L, Brevetti G. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2002; 165: 277-83.
16. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
17. Furberg CD, Admas HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Coronary heart disease/myocardial infarction: effect of lovastatin on early atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
18. De Gennaro-Colonna V, Fioretti S, Rigamonti A, Bonomo S, Manfredi B, Muller EE, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves endothelial vasodilator function in LNAME-induced hypertensive rats by a kinin-dependent mechanism. *J Hypertens* 2006; 24: 95-102.
19. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, Mattioli PL. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*. 2001;50:159–165. doi: 10.2337/diabetes.50.1.159. [PubMed] [Cross Ref]
20. Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A, Sesti G, Perticone F. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care*. 2003;26:1673–1678. doi: 10.2337/diacare.26.6.1673. [PubMed] [Cross Ref]
21. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist to hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol*. 2001;88:1264–1269. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02088-4. [PubMed] [Cross Ref]

22. Baldeweg SE, Pink AM, Yudkin JS, Coppack SW. The relationship between obesity, vascular reactivity and endothelial dysfunction in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Obes*. 2000. pp. S134–S135.
23. Martin WH, Ogawa T, Kohrt WM, Malley MT, Korte E, Kieffer PS, Schechtman KB. Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function. *Circulation*. 1991;84:654–664. [PubMed]
24. Olive JL, DeVan AE, McCully KK. The effects of aging and activity on muscle blood flow. *Dyn Med*. 2002;1:2. doi: 10.1186/1476-5918-1-2. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
25. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992;35:771–776. [PubMed]
26. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97:2222–2229. [PubMed]
27. Ting HH, Timini FK, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;95:2617–2622. [PubMed]
28. Gerhard M, Roddy M, Creager S, Creager M. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*. 1996;27:849–853. [PubMed]
29. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102:1351–1357. [PubMed]
30. Heitzer T, Just H, Muszel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation*. 1996;94:6–9. [PubMed]