

Tratamiento de la obesidad: necesidad de centrar la atención en los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidad abdominal

Treatment of obesity: the need to target
attention on high-risk patients characterized

Carla Scarsella ^{1,2}
Jean-Pierre Després ^{1,2}

¹ Quebec Heart Institute,
2725, chemin Sainte-Foy,
Pavillon Marguerite-
d'Youville, 4th Floor
Saint-Foy (Quebec),
G1V 4G5, Canada.

² Lipid Research Center,
CHUL Research Center,
2705 boulevard Laurier,
TR-93, Saint-Foy (Quebec),
G1V 4G2, Canada.
jean-pierre.despres@crchul.
ulaval.ca

Abstract *Abdominal obesity is associated with metabolic abnormalities, increasing the risk of type 2 diabetes and coronary artery disease (CAD). The Quebec Cardiovascular Survey demonstrated that the atherogenic metabolic triad (AMT) present in abdominally obese (AO) males increases the risk of CAD 20-fold over the course of 5 years. An early detection algorithm was developed to identify individuals presenting these atherogenic abnormalities. It was found that the association of large waist circumference (WC) and moderate hypertriglyceridemia (the “hypertriglyceridemic waist”, or HW) could adequately identify a significant portion of individuals with the AMT. It is important to note that even in the absence of classic risk factors, abdominally obese patients can present increased risk of CAD if they have HW. Finally, it has been suggested that the risk of developing an acute coronary syndrome in AO patients is not always related to the degree of coronary stenosis, and the patient’s atherothrombotic/inflammatory profile should be taken into account in evaluating risk. Stabilization of the atherosclerotic plaque would become a legitimate therapeutic objective, and more feasible for prevention of CAD, in AO patients.*
Key words *Diabetes; Heart Diseases; Hypertriglyceridemia; Obesity*

Resumen *La obesidad visceral se asocia a anomalías metabólicas aumentando el riesgo de diabetes de tipo 2 y de cardiopatía (CP). El Estudio Cardiovascular de Québec demostró que la tríada metabólica aterogénica (TMA) presente en hombres visceralmente obesos (VO), incrementa 20 veces el riesgo de CP durante un período de 5 años. Fue desarrollado un algoritmo de detección precoz a fin de identificar individuos que podrían ser portadores de estas anomalías aterogénicas. Fue descubierto que la presencia simultánea de una circunferencia de la cintura elevada y una hipertrigliceridemia moderada (“cintura hipertrigliceridémica” – CH) podrían identificar adecuadamente a una proporción significativa de portadores de la TMA. Es importante dejar claro, que incluso en ausencia de los clásicos factores de riesgo los pacientes VO pueden tener un riesgo elevado de CP si presentan la CH. Finalmente, se ha sugerido que el riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo en pacientes VO no está siempre relacionado al grado de estenosis coronaria y debería considerarse el perfil aterotrombótico/inflamatorio del paciente en la valoración del riesgo. La estabilización de la placa aterosclerótica se convertiría en un objetivo terapéutico legítimo y más factible para la prevención de la CP en los pacientes VO.*
Palabras clave *Diabetes; Cardiopatías; Hipertrigliceridemia; Obesidad*

Introducción

Generalmente se acepta que la obesidad representa un riesgo para la salud debido a su asociación con numerosas complicaciones metabólicas, tales como la dislipidemia, la diabetes de tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (Bray et al., 1998). Sobre esta base, algunas agencias de salud (NHLBI/NIDDK, 1998; WHO Consultation on Obesity, 1998) han propuesto que la obesidad debería ser definida teniendo en cuenta el peso en kg, expresado sobre la altura en metros elevada al cuadrado [peso en kg/(altura en m)²] lo que ha sido denominado índice de masa corporal o BMI (del inglés, *Body Mass Index*) (Keys et al., 1972), inicialmente descrito por Quetelet en 1869 (Tabla 1). Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud – OMS – (WHO Consultation on Obesity, 1998) ha propuesto que valores del BMI de 18,5 a 24,9kg/m² deberían ser considerados dentro del valor “normal”, mientras que para el incremento del prevailecimiento y la incidencia de complicaciones, un valor de 25,0 a 29,9kg/m² es considerado “no saludable” y es definido como “sobrepeso”. Finalmente, valores del BMI de 30kg/m² y más definen la obesidad, la cual debería ser considerada una enfermedad de acuerdo a las sugerencias realizadas por organismos como la OMS (WHO Consultation on Obesity, 1998) y el National Institutes of Health (NIH, 1998). Si bien estudios epidemiológicos han informado que existe un aumento de la incidencia de ciertas enfermedades crónicas, como la hipertensión, la diabetes y la enfermedad coronaria con el aumento del BMI (Bray, 1985; NHLBI/NIDDK, 1998; WHO Consultation on Obesity, 1998), desde un punto de vista clínico, esta definición basada en el BMI tiene al-

gunas limitaciones. Por ejemplo, los médicos en su práctica diaria están perplejos por la marcada heterogeneidad hallada en sus pacientes obesos, ya que algunos de ellos muestran un perfil metabólico de factores de riesgo relativamente “normal”, a pesar de presentar un exceso substancial de grasa corporal, cuando otros pacientes que presentan un exceso moderado de peso pueden sin embargo, caracterizarse por la presencia del grupo de complicaciones metabólicas, incrementando así el riesgo de diabetes de tipo 2, aterosclerosis coronaria y enfermedad cardiovascular.

Por lo que a esto se refiere, otros estudios epidemiológicos y metabólicos llevados a cabo durante los últimos 15 años han enfatizado la noción introducida a mediados de los 40 por el médico francés Dr. Jean Vague, la cual indicaba que las complicaciones comúnmente halladas en los pacientes obesos estaban mayormente relacionadas con la localización del exceso de grasa más que con el exceso de peso en sí mismo (Vague, 1947). A partir de este pionero trabajo en el cual Vague describe la forma de obesidad de alto riesgo bajo el término de “obesidad androide” o tipo masculino (obesidad superior), varios estudios han confirmado la noción que la elevada proporción de grasa abdominal es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de la enfermedad coronaria, la diabetes de tipo 2 y la mortalidad relacionada con esto (Kissebah et al., 1989). Además, estudios recientes han demostrado también, que la acumulación de grasa corporal preferentemente en la región gluteofemoral, comúnmente hallada en la mujer premenopáusica e inicialmente descrita por Vague bajo el término de “obesidad ginoide”, no representa una amenaza para la salud cardiovascular (Pouliot et al., 1994; Terry et al., 1991). Por lo tanto, actualmente es evidente que la obesidad abdominal representa un problema mayor, tanto en clínica como en salud pública. En esta revisión, nosotros trataremos las implicaciones clínicas de este concepto con respecto a la valoración y manejo del riesgo de los pacientes abdominalmente obesos.

Tabla 1

Clasificación de la obesidad basada en el índice de masa corporal (BMI).

Clasificación	BMI*
Bajo peso	<18,5
Valor normal	18,5-24,9
Sobrepeso	≥ 25,0
Pre-obesidad	25,0-29,9
Obesidad grado 1	30,0-34,9
Obesidad grado 2	35,0-39,9
Obesidad grado 3	≥ 40,0

* BMI = kg/m².

Tejido adiposo visceral: el culpable

Estudios epidemiológicos han utilizado principalmente variables antropométricas, como la relación existente entre las circunferencias de la cintura y de la cadera (relación cintura/cadera) con el fin de estimar la dimensión del tejido adiposo abdominal (Figura 1). No obstante, técnicas sofisticadas de diagnóstico por imágenes como la resonancia magnética y la

tomografía axial computada, pueden distinguir con un alto grado de precisión los depósitos de grasa intra-abdominal o visceral de aquellos localizados a nivel subcutáneo abdominal (Figura 2) (Kissebah et al., 1989; Pouliot et al., 1994). Estas técnicas, también han sido capaces de demostrar que una simple medida como la circunferencia de la cintura fue la variable antropométrica mejor correlacionada con la cantidad de tejido adiposo visceral (Figura 1) (Pouliot et al., 1994). Además, los resultados provenientes de un estudio longitudinal que ha sido llevado a cabo en mujeres durante un período de 7 años, han revelado que cambios en la circunferencia de la cintura estuvieron mejor correlacionados a los cambios del tejido adiposo visceral que aquellos obtenidos en la relación cintura/cadera (Lemieux et al., 1996c). En efecto, aumentos simultáneos en las circunferencias de la cintura (80-100cm) y cadera (100-125cm) mantuvieron la misma relación cintura/cadera a través del tiempo (0,80), a pesar de haber habido una considerable acumulación de tejido adiposo visceral, la cual podría haber sido pronosticada y observada a través del tiempo, a partir de un aumento de 20cm (80-100cm) en la circunferencia de la cintura.

Complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad visceral

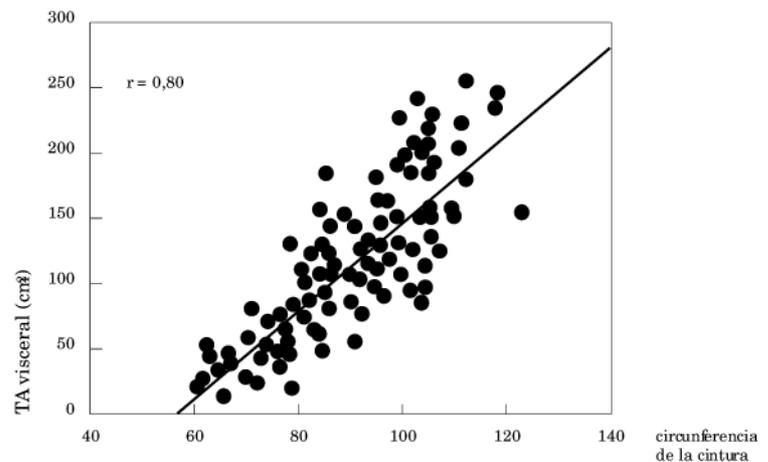
Concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas y el riesgo de desarrollar la diabetes de tipo 2

La diabetes de tipo 2 no sólo aumenta el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía, sino que también representa un factor de riesgo mayor para el desarrollo de la aterosclerosis macrovascular, ya que el 75% de los pacientes con diabetes de tipo 2 podrían eventualmente morir debido a sus complicaciones (Pyorala et al., 1987). Además, estudios prospectivos han demostrado que la obesidad abdominal representa un factor de riesgo mayor para el desarrollo de la diabetes de tipo 2 (Kissebah et al., 1989). Este incremento del riesgo podría en gran parte atribuirse al hecho que la elevada acumulación de tejido adiposo abdominal, especialmente el tejido adiposo visceral (Figura 2) (Bergstrom et al., 1990), ha sido asociada a la intolerancia a la glucosa y a la hiperinsulinemia como resultado de la resistencia a la insulina (Kissebah et al., 1989; Pouliot et al., 1992).

Con el objetivo de cuantificar las contribuciones que los principales depósitos de tejido adiposo abdominal (subcutáneo versus visce-

Figura 1

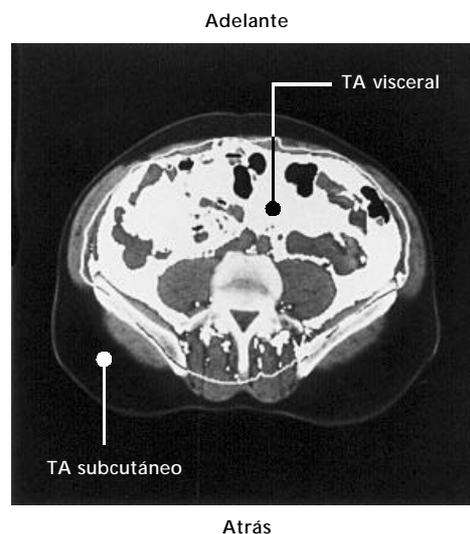
Evaluación de la cantidad de tejido adiposo visceral por medio de la circunferencia de la cintura.



Fuente: Pouliot et al. (1994).

Figura 2

La medida del contorno de la cintura se efectúa a una distancia media entre la última costilla flotante y la cresta iliaca.



ral) aportan al desarrollo de la intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia en la obesidad, dos grupos de pacientes obesos fueron cuidadosamente seleccionados con la misma cantidad de grasa corporal total, pero con niveles bajos o elevados de tejido adiposo visceral estimado por tomografía axial computada (Pouliot et al., 1992). De esta manera, personas obesas con bajas cantidades de tejido adiposo visceral presentaron una tolerancia normal a la glucosa cuando fueron comparadas al grupo control conformado por individuos delgados (Pouliot et al., 1992). No obstante, personas obesas con elevadas cantidades de tejido adiposo visceral demostraron un incremento en la respuesta glucémica a la sobrecarga oral de glucosa, la cual fue estimativamente más alta que la hallada en los pacientes obesos con bajas cantidades de tejido adiposo visceral o en el grupo control conformado por individuos no obesos (Pouliot et al., 1992). Amplias diferencias fueron también halladas en la respuesta insulínica a la sobrecarga oral de glucosa (Pouliot et al., 1992). Estas comparaciones, ponen en evidencia que las personas visceralmente obesas representan un sub-grupo de pacientes obesos con las mayores respuestas glucémicas e insulínicas a la sobrecarga oral de glucosa, lo cual las expone a un riesgo elevado de desarrollar la diabetes de tipo 2 (Bergstrom et al., 1990; Kissebah et al., 1989; Pouliot et al., 1992).

La dislipidemia aterogénica característica de la obesidad visceral: más allá de las lipoproteínas de baja densidad

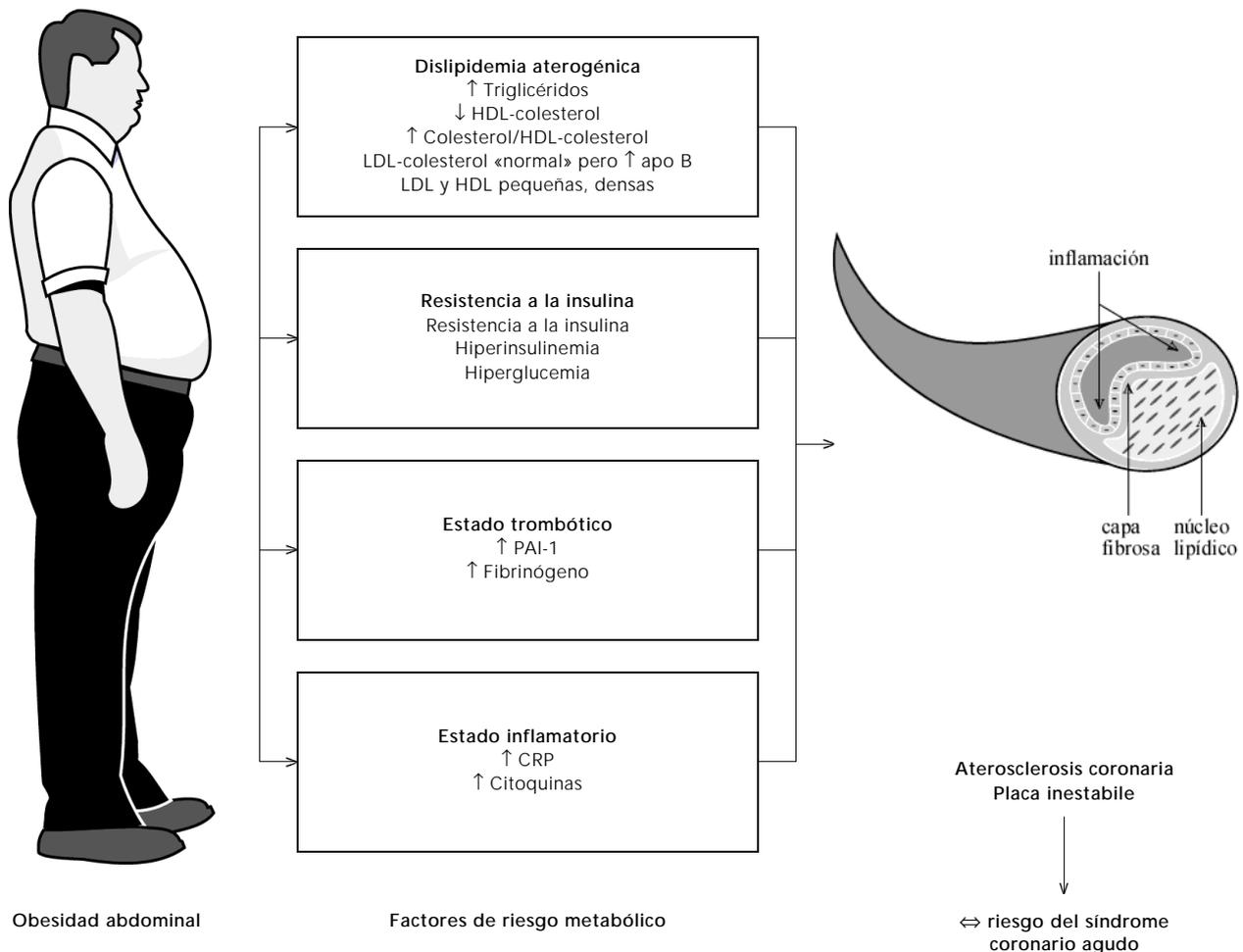
Los individuos obesos con una elevada acumulación de tejido adiposo visceral tienden a presentar una hipertrigliceridemia acompañada de bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad o HDL (del inglés, *High Density Lipoprotein*) (Després et al., 1990). Además, la reducción de las concentraciones plasmáticas de las HDL en estos pacientes visceralmente obesos, representa el principal factor responsable del aumento de la relación colesterol total/HDL-colesterol (Lemieux et al., 2000), siendo esta relación un potente indicador predictivo de riesgo de la enfermedad coronaria (Figura 3) (Castelli, 1984).

A pesar del hecho que los pacientes visceralmente obesos a menudo presentan concentraciones de lipoproteínas de baja densidad o LDL (del inglés, *Low Density Lipoprotein*) dentro de los valores normales, son característicos en ellos tanto el incremento de la proporción de partículas aterogénicas (las LDL pequeñas y densas) así como también el aumento de la

concentración de la apolipoproteína B (un marcador de la concentración de lipoproteínas aterogénicas) (Tchernof et al., 1996). Por lo tanto, estos pacientes presentan un perfil lipídico (lípidos y lipoproteínas plasmáticas) muy aterogénico. Además, es importante tener en cuenta que la presencia de un incremento de la proporción de las partículas de LDL pequeñas y densas no puede ser apreciada mediante la medida de los niveles del LDL-colesterol (Figura 3) (Tchernof et al., 1996). Por consiguiente, desde el punto de vista de la evaluación de la enfermedad coronaria, la concentración del LDL-colesterol no refleja adecuadamente la cantidad y la calidad de las partículas de LDL en los pacientes visceralmente obesos. De todas maneras, hemos demostrado que los triglicéridos en ayunas, el HDL-colesterol y la proporción colesterol total/HDL-colesterol se correlacionaron significativamente al tamaño de las partículas de LDL (Després, 2001). Entonces, desde un punto de vista práctico clínico, es importante tener en cuenta que si un paciente visceralmente obeso se caracteriza por una hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos $\geq 2,0\text{mmol/L}$), una concentración reducida del HDL-colesterol ($\leq 0,9\text{mmol/L}$ en hombres y $\leq 1,0\text{mmol/L}$ en mujeres) y por una proporción colesterol total/HDL-colesterol superior a 6, existe una elevada probabilidad que este paciente presente una elevada proporción de partículas de LDL pequeñas y densas, a pesar de tener una concentración aparentemente normal de los niveles del LDL-colesterol (Després, 2001). Por otro lado, un estado metabólico dislipidémico en ayunas no es la única alteración encontrada en el perfil lipídico del paciente visceralmente obeso. En efecto, ha sido demostrado que la hiperlipidemia postprandial es otra anomalía pro-aterogénica que se asocia al fenotipo de la obesidad visceral (Figura 3) (Couillard et al., 1998). Sobre esta base, cuando hemos sometido a los pacientes obesos en general a un desayuno estandarizado con un alto contenido en grasa, encontramos que los pacientes visceralmente obesos fueron caracterizados por una hiperlipidemia postprandial comparándolos con los pacientes obesos con una misma cantidad de tejido adiposo pero con niveles bajos de tejido adiposo visceral (Couillard et al., 1998). Por ejemplo, mientras que en los pacientes obesos con niveles bajos de tejido adiposo visceral hubo una tendencia de la concentración de triglicéridos de retornar a valores en ayunas luego de 8hs de administrado el desayuno rico en grasas, los pacientes visceralmente obesos fueron caracterizados por un incremento marcado de la concentra-

Figura 3

La presencia de un perfil metabólico aterotrombótico e inflamatorio observado en los pacientes con obesidad abdominal contribuye a aumentar de manera marcada el riesgo del síndrome coronario agudo.



PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; CRP: proteína C-reactiva.

ción de triglicéridos luego de 8hs de haber recibido la dieta mencionada (Couillard et al., 1998). Estudios adicionales, han sugerido que esto es consecuencia de una sobreproducción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, las cuales compiten con las partículas de quilomicrones por su hidrólisis llevada a cabo por la lipasa lipoproteica (Brunzell et al., 1973). Por lo tanto, la capacidad saturada que presentan los pacientes visceralmente obesos para aclarar las lipoproteínas ricas en triglicéridos resulta del incremento de la secreción hepática de las mismas, induciendo a un estado de hiperlipidemia postprandial.

Incluso existen otras evidencias que demuestran que la expansión del tejido adiposo abdominal es un importante sitio de producción de moléculas pro-trombóticas e inflamatorias (Figura 3) (Juhan-Vague & Alessi, 1997, 1999; Yudkin et al., 1999). Por ejemplo, sabemos que la producción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (del inglés, *Plasminogen Activator Inhibitor: PAI-1*) está incrementada en los pacientes abdominalmente obesos, debido a la expansión del depósito de tejido adiposo visceral (Juhan-Vague et al., 2000). Por lo que a esto se refiere, hemos demostrado recientemente que los niveles plasmáticos de proteí-

na C-reactiva (del inglés, *C Reactive Protein*: CRP) (un marcador de la inflamación crónica que predice el riesgo de infarto de miocardio más allá de los clásicos factores de riesgo) (Haverkate et al., 1997; Kuller et al., 1996; Ridker et al., 1997; Tracy et al., 1997) estuvieron marcadamente incrementados en los pacientes visceralmente obesos (Lemieux et al., 2001). Por tanto, el grupo de anormalidades metabólicas halladas en la obesidad visceral podría contribuir substancialmente a incrementar el riesgo del síndrome coronario agudo, debido a la presencia de un perfil ateroesclerótico pro-trombótico inflamatorio (Figura 3). De esta manera, es evidente que los médicos necesitan servirse claramente de otros parámetros, más allá de la interpretación de la colesterolemia y las concentraciones de las LDL para evaluar adecuadamente el riesgo coronario en estos pacientes. Parámetros lipídicos simples, generalmente obtenidos del perfil bioquímico de rutina, podrían ser utilizados para identificar los pacientes abdominalmente obesos de alto riesgo, quienes presentan niveles elevados de tejido adiposo visceral.

El perfil metabólico aterogénico de la obesidad visceral: más allá de los "clásicos" factores de riesgo

Resultados provenientes del *Estudio Cardiovascular de Québec* han demostrado que el perfil aterogénico de los pacientes con obesidad visceral contribuye a incrementar substancialmente el riesgo de coronariopatía prematura (Lamarche et al., 1998). Este estudio prospectivo, realizado en hombres de mediana edad, ha indicado que el grupo de anormalidades metabólicas halladas en los hombres visceralmente obesos estaba asociado a un incremento substancial del riesgo de desarrollar la enfermedad coronaria, aún en ausencia de los clásicos factores de riesgo, tales como la diabetes de tipo 2, la hipercolesterolemia y la hipertensión (Lamarche et al., 1998). Se ha demostrado también, en los hombres de mediana edad inicialmente asintomáticos, que la presencia de la tríada de "nuevos" marcadores metabólicos de riesgo aterogénico: hiperinsulinemia en ayunas, incremento de la concentración de la apolipoproteína B e incremento de la proporción de las partículas de LDL pequeñas y densas, incrementa 20 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad coronaria (Figura 4) (Lamarche et al., 1998). Por consiguiente, esta tríada metabólica aterogénica de factores de riesgo que se observa en los pacientes visceralmente obesos con resistencia a la insulina, está asociada a un

marcado incremento del riesgo de desarrollar la enfermedad coronaria.

Herramientas para la identificación precoz de los individuos abdominalmente obesos de alto riesgo

La "cintura hipertrigliceridémica": un fenotipo clínico que integra la causa y las consecuencias metabólicas de la obesidad visceral

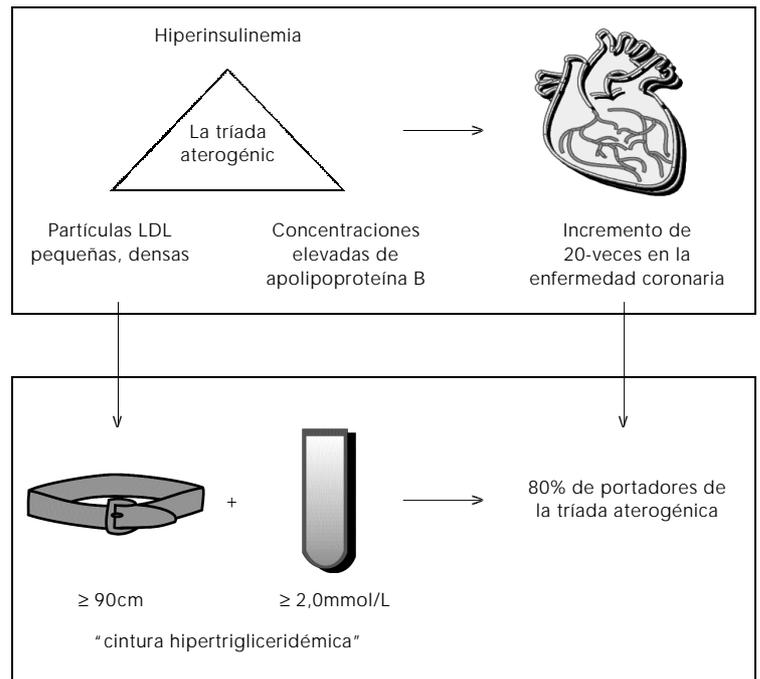
La existencia de esta tríada metabólica aterogénica ha puesto en manifiesto la necesidad de crear un simple algoritmo, el cual podría ser utilizado por los médicos generalistas y otros profesionales de la salud, a fin de detectar rápidamente los factores de riesgo asociados a este grupo de anormalidades metabólicas. Una estrecha relación entre la acumulación de tejido adiposo visceral y la insulina plasmática, al igual que las concentraciones de la apolipoproteína B ha sido reportada (Figura 5) (Lemieux et al., 1996c), pero la estimación directa de la acumulación de tejido adiposo visceral por medio de la tomografía axial computada es costosa e involucra la irradiación de los participantes. No obstante, la acumulación puede ser estimada a partir de índices antropométricos (Lemieux et al., 1996a). Teniendo como base, la estrecha relación que existe entre la circunferencia de la cintura y la insulina en ayunas, como así también las concentraciones de la apolipoproteína B (Figura 5), hemos utilizado la circunferencia de la cintura como un predictor antropométrico sustituto de estas dos variables (Després & Lamarche, 1993; Lemieux et al., 1996a, 2000; Pouliot et al., 1994). Además, otros estudios han demostrado que la circunferencia de la cintura es una medida útil no sólo para predecir la acumulación de tejido adiposo visceral, sino también para vigilar los cambios a través del tiempo (Lemieux et al., 1996b, 1996c). A partir del hecho que el exceso de acumulación de tejido adiposo visceral está fuertemente correlacionado al grupo de anormalidades metabólicas aterotrombóticas e inflamatorias, actualmente surge la necesidad de utilizar herramientas simples que permitan identificar los individuos de alto riesgo con un exceso de tejido adiposo visceral. Desde este punto de vista, se ha sugerido que medidas antropométricas como la circunferencia de la cintura podrían ser útiles y simples predictores de la acumulación de tejido adiposo visceral (Figura 1) (Lemieux et al., 1996a, 1996c; Pouliot et al., 1994). Una vez que la edad ha sido considerada

en nuestro modelo, hemos encontrado que aproximadamente el 70-75% de la variación de la acumulación de tejido adiposo visceral podría ser explicada por la medida de la circunferencia de la cintura (Pouliot et al., 1994). Además, otras variables antropométricas han fallado para mejorar la predicción de la grasa visceral a partir de la antropometría. Por tanto, la circunferencia de la cintura es el mejor predictor de la cantidad absoluta de tejido adiposo visceral. Por otro lado, para predecir la presencia de las partículas aterogénicas de LDL pequeñas y densas, tanto nosotros como otros grupos, hemos encontrado que una elevada concentración de triglicéridos plasmáticos medidos durante la mañana y luego de un ayuno de 12hs fue el mejor predictor del tamaño reducido de las partículas de LDL (Figura 4) (McNamara et al., 1993; Tchernof et al., 1996).

Por consiguiente, la utilización combinada de simples variables de detección precoz como la circunferencia de la cintura y las concentraciones de triglicéridos en ayunas han sido probados por su habilidad para identificar los hombres visceralmente obesos de alto riesgo, quienes podrían ser portadores de la tríada metabólica aterogénica (Figura 4) (Lemieux et al., 2000). Análisis de sensibilidad y especificidad llevados a cabo en una muestra de hombres entre 30 y 65 años demostraron que la medida de la cintura teniendo como límite 90cm podría suministrar el mejor índice discriminativo para distinguir los hombres con hiperinsulinemia e incremento de la concentración de la apolipoproteína B, de aquellos con valores normales de ambas variables (Lemieux et al., 2000). Además, una concentración de triglicéridos en ayunas teniendo como límite 2,0mmol/L suministra el mejor índice para identificar los hombres portadores de las partículas de LDL pequeñas y densas (Figura 4) (Lemieux et al. 2000). A través de la utilización de estos límites simples, más del 80% de los hombres con una circunferencia de la cintura ≥ 90 cm y concentraciones de triglicéridos en ayunas $\geq 2,0$ mmol/L fueron portadores de la tríada metabólica aterogénica (Figura 4), cuando sólo el 10% de los hombres con una circunferencia de la cintura < 90 cm y concentraciones de triglicéridos en ayunas $< 2,0$ mmol/L lo fueron (Lemieux et al., 2000). Estos resultados hacen hincapié en la importancia que tienen el hecho de medir e interpretar la circunferencia de la cintura, al igual que las concentraciones de triglicéridos en ayunas durante la evaluación del riesgo de la enfermedad coronaria. Por lo tanto, sobre la base de la habilidad que presenta este fenotipo cintura/triglicéridos para predecir este grupo

Figura 4

Contribución de la "cintura hipertriglicéridémica" para la detección precoz de los hombres que presentan un riesgo elevado de enfermedad coronaria (más de 20 veces) y están caracterizados por elementos de la tríada metabólica aterogénica. En efecto, el fenotipo de la "cintura hipertriglicéridémica" permite la identificación de más del 80% de los individuos portadores de la tríada metabólica aterogénica (concentraciones elevadas de insulina y de apolipoproteína B y partículas LDL pequeñas).



de anomalías metabólicas, hemos inventado el término "cintura hipertriglicéridémica" como un fenotipo clínico que define una forma de obesidad abdominal de alto riesgo. Aunque esta propuesta es prometedora, también es importante dejar en claro que existen diferencias sexuales y étnicas en lo que se refiere a la relación entre la medida de la cintura y la acumulación de tejido adiposo visceral, así como también a las complicaciones metabólicas. De esta manera, es probable que diferentes límites puedan ser encontrados en las mujeres (antes y después de la menopausia), y del mismo modo se puedan observar en otras edades y grupos étnicos para definir la "cintura hipertriglicéridémica".

La "cintura hipertriglicéridémica": un nuevo fenotipo clínico que define el sobrepeso/obesidad de alto riesgo

A partir de la habilidad de interpretar de manera combinada la medida de la cintura y la

Figura 5

Asociación entre la medida de la circunferencia de la cintura y las concentraciones de insulina en ayunas (a) y de apolipoproteína B (b).

Figura 5a

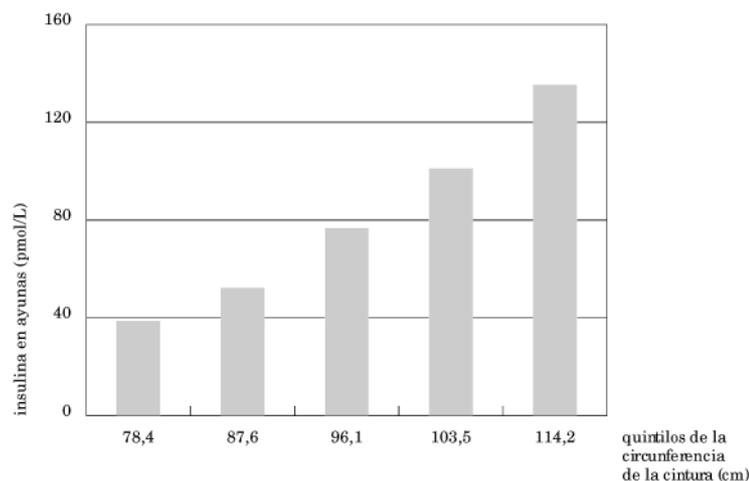
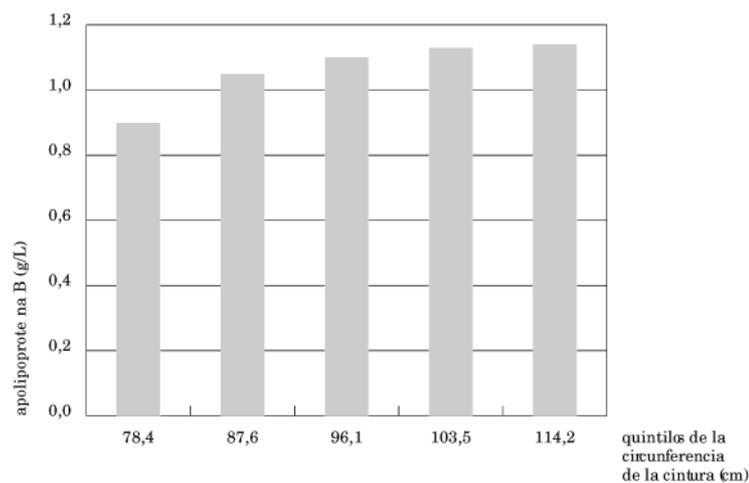


Figura 5b



Fuente: Pouliot et al. (1994).

concentración de triglicéridos plasmáticos, y a fin de discriminar la gran proporción de individuos portadores de la tríada metabólica aterogénica de aquellos que no lo son, creemos que el uso de la "cintura hipertriglicéridémica" podría ayudarnos a identificar de manera más precisa los pacientes de alto riesgo, más allá de la utilización de la medida de la cintura como única variable. Por ejemplo, el uso de la circunferencia de la cintura ha sido largamente enfatizado en el Reino Unido por los estudios llevados a cabo por Lean y colaboradores (Han et al., 1995; Lean et al., 1995, 1998). Al mismo tiempo, nuestro grupo ha documentado también un incremento progresivo de la prevalencia de las complicaciones metabólicas con el incremento de la circunferencia de la cintura, y los dos límites que hemos propuesto (90cm y 100cm) (Lemieux et al., 1996a) son cercanos a los 88 cm en las mujeres y a los 102cm en los hombres sugeridos por Lean y su grupo. De esta manera, si el médico clínico no puede obtener una muestra de sangre con un ayuno de 12hs para medir las concentraciones de triglicéridos, medidas de la cintura de 100-102cm en los hombres y 88-90cm en las mujeres representan valores de referencia muy útiles para identificar a los pacientes obesos quienes pueden presentar un riesgo elevado de padecer enfermedades metabólicas crónicas. Además, la medida de la cintura cambia el sentido del peso por una forma de obesidad de alto riesgo: la obesidad abdominal. Por consiguiente, como la circunferencia de la cintura ha resultado ser un marcador simple y útil de la acumulación de grasa abdominal, la OMS (WHO Consultation on Obesity, 1998) ha utilizado los límites de 102cm en los hombres y 88cm en las mujeres propuestos por Lean y colaboradores. De cualquier modo, para definir valores críticos de la circunferencia de la cintura, algunos puntos adicionales necesitan ser examinados teniendo en cuenta las limitaciones de este nuevo fenotipo.

En primer lugar, con la edad se produce una acumulación selectiva del tejido adiposo visceral (Lemieux et al., 1996b, 1996c). Por ejemplo, un hombre de mediana edad con una circunferencia de la cintura de 95cm tiene en promedio, mayor cantidad de tejido adiposo visceral que un adulto joven con una circunferencia de la cintura similar (Lemieux et al., 1996a). De esta manera, diferentes índices deberían ser propuestos según la edad de los pacientes, una noción aún no tomada en cuenta por las recomendaciones provenientes de la OMS. En segundo lugar, y más importante, aunque la medida de la cintura mejora nuestra

capacidad para identificar los pacientes de alto riesgo, existe aún una considerable variabilidad en el perfil metabólico de riesgo entre pacientes con niveles similares de grasa abdominal. El hecho de agregar la concentración de triglicéridos a la medida de la cintura permite mejorar la capacidad de los médicos para identificar a los hombres abdominalmente obesos, quienes probablemente poseen las características del síndrome de resistencia a la insulina. En sus estudios, Lean y colaboradores han centrado la atención en los factores de "riesgo tradicionales", tales como el colesterol, las HDL y la presión sanguínea (Han et al., 1995; Lean et al., 1995, 1998), mientras que nosotros hemos evaluado variables del síndrome metabólico, tales como la insulina, la apolipoproteína B y el tamaño de las partículas de LDL (Castelli, 1984). En tercer lugar, aunque adicionar la concentración de triglicéridos a la medida de la cintura mejora nuestra capacidad para identificar a los hombres abdominalmente obesos de alto riesgo, aún no conocemos si este algoritmo predice el riesgo de la enfermedad coronaria satisfactoriamente tanto en la mujer como en el hombre. En efecto, aunque sabemos que la obesidad visceral en la mujer también se asocia a un deterioro substancial del perfil metabólico de riesgo (Després et al., 1989; Lemieux et al., 1994; Pascot et al., 1999; Peiris et al., 1989), no han habido estudios prospectivos de observación, que hayan demostrado que el grupo de anormalidades metabólicas que se encuentran presentes en la tríada metabólica aterogénica sea tan arriesgado en la mujer como lo es en el hombre. Como la menopausia se asocia a un depósito selectivo del tejido adiposo visceral, así como también a un incremento del riesgo de coronariopatía, estudios semejantes son urgentemente necesarios. Finalmente, existen grandes diferencias étnicas entre la circunferencia de la cintura, la acumulación del tejido adiposo visceral y el perfil metabólico de riesgo (Albu et al., 1997; Conway et al., 1997; Després et al., 2000; Lovejoy et al., 1996). Por ejemplo, está documentado que los afroamericanos son menos propensos a la acumulación de tejido adiposo visceral que los americanos caucásicos, y este fenómeno explica por qué por un exceso de grasa corporal dado, la población caucásica se caracteriza por presentar altas concentraciones de apolipoproteína B y triglicéridos en comparación con los afroamericanos (Després et al., 2000). También se conoce que la población asiática es muy propensa a desarrollar la diabetes de tipo 2 (Sekikawa et al., 1993). No obstante, aún no es claro en esta etapa si el incremento de la

susceptibilidad es causado por una mayor propensión a la acumulación de tejido adiposo visceral o una mayor susceptibilidad para desarrollar la diabetes de tipo 2 producto de una cantidad de tejido adiposo visceral dada. Nuestra propuesta de la "cintura hipertriglicéridémica" ha sido desarrollada en hombres blancos y su validez no debería ser extrapolada a otros grupos étnicos. Por lo tanto, las interrelaciones entre la adiposidad total, el tejido adiposo visceral, las características del síndrome metabólico y el riesgo de enfermedad coronaria deberían ser examinadas en diferentes poblaciones.

Valoración del riesgo en el paciente obeso: un simple algoritmo de evaluación

Los resultados publicados sobre el fenotipo de obesidad visceral a lo largo de los últimos 20 años han enfatizado la importancia de considerar la distribución de la grasa abdominal, especialmente la acumulación de tejido adiposo visceral, en la evaluación del paciente obeso. Sin embargo, parece ser relevante para los médicos clínicos el hecho de tomar el peso y la altura para calcular el BMI, y de esta manera colocar al paciente en términos de peso relativo. No obstante, más allá del BMI, la circunferencia de la cintura podría permitirle a los médicos caracterizar a sus pacientes desde el punto de vista de la acumulación de tejido adiposo abdominal. En presencia de los factores de riesgo tradicionales, tales como la hipertensión, la hipercolesterolemia, el cigarrillo y la diabetes de tipo 2, la presencia de una circunferencia de la cintura elevada podría incrementar substancialmente el riesgo de complicaciones. No obstante, los médicos necesitan tener en cuenta que a pesar de la ausencia de estos factores de riesgo tradicionales, la presencia de una hipertriglicéridemia ($\geq 2,0$ mmol/L) y una incrementada relación colesterol total/HDL-colesterol ($\geq 6,0$) podrían fuertemente sugerir la presencia del grupo de anormalidades metabólicas que caracterizan el síndrome de resistencia a la insulina. Por tanto, en presencia del fenotipo "cintura hipertriglicéridémica", una cuidadosa atención debería ser aportada a los pacientes obesos a fin de evaluar apropiadamente los marcadores metabólicos presentes en ellos, como así también, controlar la historia familiar de complicaciones crónicas, la cual modula substancialmente el riesgo de enfermedades crónicas.

Obesidad visceral: un fenotipo de alto riesgo para el desarrollo del síndrome coronario agudo

En el campo de la cardiología preventiva existe un gran reconocimiento acerca del hecho que necesitamos ir más allá de la aterosclerosis y la estenosis de las arterias coronarias a fin de predecir el riesgo de un síndrome coronario agudo. Por ejemplo, en adición a la aterosclerosis, la estabilidad de la placa aterosclerótica puede ser modulada por el conjunto de factores metabólicos que tienen un impacto sobre su estabilidad vía la modulación de varios parámetros, como el espesor de la capa fibrosa, el proceso inflamatorio, el metabolismo del colágeno, la disfunción endotelial y el proceso de modulación de la fibrinólisis y trombosis (Figura 3) (Arroyo & Lee, 1999; Newby & Zaltsman, 1999; Pascot et al., 2001; van der Wal & Becker, 1999). Existe también una evidencia creciente que sugiere que varios de estos procesos metabólicos, los cuales pueden potencialmente modular la estabilidad de la placa aterosclerótica, están alterados en condiciones tales como la diabetes de tipo 2 y la obesidad visceral (Laight et al., 1999; Lemieux et al., 2001; Pascot et al., 2001; Tooke & Goh, 1999). De ser verificada esta tesis, la misma podría tener importantes implicaciones clínicas en términos de objetivos terapéuticos. Ante todo, una movilización selectiva del tejido adiposo visceral reportada con la pérdida de peso (Després & Lamarche, 1993; Goodpaster et al., 1999; Schwartz et al., 1991) en los pacientes visceralmente obesos podría simultánea y favorablemente impactar no solamente en el perfil dislipidémico (Bouchard et al., 1993; Després & Lamarche, 1993; James et al., 2000) y en el índice homeostático de la glucosa-insulina plasmáticas (Goodpaster et al., 1999), sino que también llevaría a reducciones significativas de los niveles plasmáticos de marcadores trombóticos como el PAI-1 y de los parámetros inflamatorios, como las concentraciones de citoquinas y CRP (Heilbronn et al., 2001; Rissanen et al., 2001). Estos mejoramientos sincronizados en los marcadores substitutivos de la aterosclerosis, trombosis e inflamación podrían contribuir a la estabilidad e inestabilidad de la placa posiblemente en sólo algunos meses de intervención, mucho antes que la normalización del peso corporal se produzca. Obviamente, este modelo es muy especulativo y esta posibilidad debería ser examinada a través de ensayos hechos al azar. No obstante, por el momento está bien claro que la obesidad visceral representa un fenotipo de alto riesgo y que el riesgo de enfermedad coro-

naaria asociado a esta condición no siempre puede ser totalmente apreciado por la presencia de los factores de riesgo clásicos, como es el aumento del LDL-colesterol, la hipertensión y la diabetes. En efecto, aún en ausencia de estos factores de riesgo tradicionales, un paciente visceralmente obeso, hipertriglicéridémico puede estar caracterizado por varias de las anomalías que integran el síndrome de resistencia a la insulina, lo cual aumenta substancialmente el riesgo de padecer un síndrome coronario agudo. Es de esperarse que estas nociones puedan estimular el proyecto de ensayos hechos al azar, más allá de la simple vigilancia del efecto de la farmacoterapia de la obesidad en el peso corporal y en los factores de riesgo clásicos.

Manejo de la obesidad: centrando la atención en los pacientes de alto riesgo

Como la obesidad frecuentemente se caracteriza por complicaciones metabólicas que dañan la salud, se ha sugerido que la misma debería ser considerada como una enfermedad (WHO Consultation on Obesity, 1998). Desafortunadamente, si la obesidad es definida sobre la base del BMI, algunos hombres y mujeres en salud (al menos desde el punto de vista metabólico) con valores del BMI de 30 y más podrían ser automáticamente clasificados como pacientes de alto riesgo, aún teniendo un perfil metabólico de factores de riesgo moderadamente normal. Esto podría explicar los resultados decepcionantes derivados de los ensayos de pérdida de peso que utilizan la farmacoterapia, en los cuales, una larga proporción de los participantes fueron mujeres "metabólicamente sanas" (Sjostrom et al., 1998; Williamson, 1999). De cualquier modo, sobre la base de un mejoramiento metabólico inducido por la pérdida moderada de peso (5-10%), se enfatiza la relevancia de un manejo agresivo de los individuos abdominalmente obesos de alto riesgo identificados por la circunferencia de la cintura y la concentración de triglicéridos y no sobre la base del peso corporal. En efecto, la obesidad como problema de salud debería ser definida más allá del peso y de las consideraciones estéticas. En este contexto, los beneficios de la farmacoterapia probablemente pesen más que los riesgos potenciales de la misma. Generalmente, los médicos tienen un mejor entendimiento de la etiología de las complicaciones crónicas, como la coronariopatía, y tienen acceso a una tremenda gama de drogas para tratarlas. Por lo tanto, ha habido un legítimo énfasis sobre el tratamiento de las complicaciones

que son poderosos factores de riesgo de la enfermedad coronaria, tales como la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes. No obstante, por mucho tiempo la obesidad no fue bien definida como un factor de riesgo de la enfermedad coronaria debido a su marcada heterogeneidad. Actualmente, para una mejor identificación de la forma de obesidad de alto riesgo, es de esperarse que los médicos sean estimulados para tratar las causas de las complicaciones metabólicas centrando su atención sobre la circunferencia de la cintura como meta terapéutica. Por lo tanto, la circunferencia de la cintura debería ser considerada como un "signo vital" y registrada en la historia clínica de cada paciente. Obviamente, como nuestro estilo de vida sedentario combinado a una alimentación rica en ácidos grasos saturados y ácidos

grasos *trans* y a azúcares refinados es "tóxico" para nuestro metabolismo, cualquier enfoque propuesto para el manejo del riesgo de coronariopatía en los pacientes abdominalmente obesos requeriría un enfoque multifacético (nutrición balanceada con más vegetales y frutas, menor cantidad de productos refinados ricos en grasas y azúcares, mayor actividad física), dirigido a los factores de riesgo críticos involucrados en la etiología de la condición del paciente. En un contexto general de la evaluación comprehensiva y tratamiento del riesgo (y no del peso corporal) es de esperarse que este enfoque ayude a los médicos a identificar a los pacientes obesos que podrían requerir farmacoterapia, apuntando a la circunferencia de la cintura más que al manejo del peso en sí mismo.

Agradecimientos

Carla Scarsella es becaria de excelencia del Ministerio de Educación de Québec y Jean-Pierre Després es profesor titular de la cátedra de Nutrición Humana y Lipidología, soportado en parte por Pfizer, Provigo y por la Fundación del Instituto Cardiológico de Québec. Los trabajos presentados en este resumen fueron llevados a cabo gracias al soporte financiero de los Institutos de Investigación en Salud de Canadá (MGP-14014, MGC-15187).

Referencias

- ALBU, J. B.; MURPHY, L.; FRAGER, D. H.; JOHNSON, J. A. & PI-SUNYER, F. X., 1997. Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes*, 46:456-462.
- ARROYO, L. H. & LEE, R. T., 1999. Mechanisms of plaque rupture: Mechanical and biologic interactions. *Cardiovascular Research*, 41:369-375.
- BERGSTROM, R. W.; NEWELL-MORRIS, L. L.; LEONETTI, D. L.; SHUMAN, W. P.; WAHL, P. W. & FUJIMOTO, W. Y., 1990. Association of elevated fasting C-peptide level and increased intra-abdominal fat distribution with development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes*, 39:104-111.
- BOUCHARD, C.; DESPRÉS, J.-P. & TREMBLAY, A., 1993. Exercise and obesity. *Obesity Research*, 1:40-54.
- BRAY, G.; BOUCHARD, C. & JAMES, W., 1998. *Handbook of Obesity*. New York: Marcel Dekker.
- BRAY, G. A., 1985. Obesity: Definition, diagnosis and disadvantages. *Medical Journal of Australia*, 142:S2-8.
- BRUNZELL, J. D.; HAZZARD, W. R.; PORTE Jr., D. & BIENNAN, E. L., 1973. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *Journal of Clinical Investigation*, 52:1578-1585.
- CASTELLI, W. P., 1984. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. *American Journal of Medicine*, 76:4-12.
- CONWAY, J. M.; CHANETSA, F. F. & WANG, P., 1997. Intraabdominal adipose tissue and anthropometric surrogates in African American women with upper- and lower-body obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66:1345-1351.
- COUILLARD, C.; BERGERON, N.; PRUD'HOMME, D.; BERGERON, J.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C.; MAURIEGE, P. & DESPRÉS, J.-P., 1998. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes*, 47:953-960.
- DESPRÉS, J.-P., 2001. Health consequences of visceral obesity. *Annals of Medicine*, 33:534-541.
- DESPRÉS, J.-P.; COUILLARD, C.; GAGNON, J.; BERGERON, J.; LEON, A. S.; RAO, D. C.; SKINNER, J. S.; WILMORE, J. H. & BOUCHARD, C., 2000. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERIT AGE) family study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20:1932-1938.
- DESPRÉS, J.-P. & LAMARCHE, B., 1993. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat

- distribution: Implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutrition Research Reviews*, 6:137-159.
- DESPRÉS, J.-P.; MOORJANI, S.; LUPIEN, P. J.; TREMBLAY, A.; NADEAU, A. & BOUCHARD, C., 1990. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*, 10:497-511.
- DESPRÉS, J.-P.; NADEAU, A.; TREMBLAY, A.; FERLAND, M.; MOORJANI, S.; LUPIEN, P. J.; THERIAULT, G.; PINAULT, S. & BOUCHARD, C., 1989. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes*, 38:304-309.
- DESPRÉS, J.-P.; PRUD'HOMME, D.; POULIOT, M.; TREMBLAY, A. & BOUCHARD, C., 1991. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54:471-477.
- GOODPASTER, B. H.; KELLEY, D. E.; WING, R. R.; MEIER, A. & THAETE, F. L., 1999. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 48:839-847.
- HAN, T. S.; van LEER, E. M.; SEIDELL, J. C. & LEAN, M. E., 1995. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: Prevalence study in a random sample. *BMJ*, 311:1401-1405.
- HAVERKATE, F.; THOMPSON, S. G.; PYKE, S. D.; GALLIMORE, I. R.; PEPYS, M. B. & EUROPEAN CONCERTED ACTION ON THROMBOSIS AND DISABILITIES ANGINA PECTORIS STUDY GROUP, 1997. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 349:462-466.
- HEILBRONN, L. K.; NOAKES, M. & CLIFTON, P. M., 2001. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21:968-970.
- JAMES, W. P.; ASTRUP, A.; FINER, N.; HILSTED, J.; KOPELMAN, P.; ROSSNER, S.; SARIS, W. H.; van GAAL, L. F. & STORM STUDY GROUP, 2000. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomised trial. *Lancet*, 356:2119-2125.
- JUHAN-VAGUE, I. & ALESSI, M. C., 1997. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thrombosis and Haemostasis*, 78:656-660.
- JUHAN-VAGUE, I. & ALESSI, M. C., 1999. Regulation of fibrinolysis in the development of atherothrombosis: Role of adipose tissue. *Thrombosis and Haemostasis*, 82:832-836.
- JUHAN-VAGUE, I.; ALESSI, M. C. & MORANGE, P. E., 2000. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. *Annals of Medicine*, 32(Sup. 1):78-84.
- KEYS, A.; FIDANZA, F.; KARVONEN, M. J.; KIMURA, N. & TAYLOR, H. L., 1972. Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases*, 25:329-343.
- KISSEBAH, A.; FREEDMAN, D. & PEIRIS, A., 1989. Health risks of obesity. *Medical Clinics of North America*, 73:111-138.
- KULLER, L. H.; TRACY, R. P.; SHATEN, J. & MEILAHN, E. N., 1996. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 144:537-547.
- LAIGHT, D. W.; CARRIER, M. J. & ANGGARD, E. E., 1999. Endothelial cell dysfunction and the pathogenesis of diabetic macroangiopathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15:274-282.
- LAMARCHE, B.; TCHERNOF, A.; MAURIEGE, P.; CANTIN, B.; DAGENAIS, G. R.; LUPIEN, P. J. & DESPRÉS, J.-P., 1998. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*, 279:1955-1961.
- LEAN, M.; HAN, T. & MORRISON, C., 1995. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*, 311:158-161.
- LEAN, M.; HAN, T. & SEIDELL, J., 1998. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet*, 351:853-856.
- LEMIEUX, I.; PASCOT, A.; COUILLARD, C.; LAMARCHE, B.; TCHERNOF, A.; ALMERAS, N.; BERGERON, J.; GAUDET, D.; TREMBLAY, G.; PRUD'HOMME, D.; NADEAU, A. & DESPRÉS, J.-P., 2000. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapo B, small, dense WL) in men? *Circulation*, 102:179-184.
- LEMIEUX, I.; PASCOT, A.; PRUD'HOMME, D.; ALMERAS, N.; BOGATY, P.; NADEAU, A.; BERGERON, J. & DESPRÉS, J.-P., 2001. Elevated C-reactive protein: Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21: 961-967.
- LEMIEUX, S.; DESPRÉS, J.-P.; MOORJANI, S.; NADEAU, A.; THERIAULT, G.; PRUD'HOMME, D.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C. & LUPIEN, P. J., 1994. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetologia*, 37:757-764.
- LEMIEUX, S.; PRUD'HOMME, D.; BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A. & DESPRÉS, J.-P., 1996a. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *American Journal of Clinical Nutrition*, 64:685-693.
- LEMIEUX, S.; PRUD'HOMME, D.; NADEAU, A.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C. & DESPRÉS, J.-P., 1996b. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care*, 19:983-991.
- LEMIEUX, S.; PRUD'HOMME, D.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C. & DESPRÉS, J.-P., 1996c. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *International Journal of Obesity*, 20:618-624.
- LOVEJOY, J. C.; DE LA BRETONNE, J. A.; KLEMPERER, M. & TULLEY, R., 1996. Abdominal fat distribution and metabolic risk factors: Effects of face. *Metabolism*, 45:1119-1124.
- McNAMARA, J. R.; JENNER, J. L.; LI, Z.; WILSON, P. W. & SCHAEFER, E. J., 1992. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 12:1284-1290.

- NHLBI (National Heart Lung and Blood Institutes)/NIDDK (National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases), 1998. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report*. Bethesda: National Institutes of Health.
- NIH (National Institutes of Health), 1998. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report*. Bethesda: NIH.
- NEWBY, A. C. & ZALTSMAN, A. B., 1999. Fibrous cap formation or destruction: The critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovascular Research*, 41:345-360.
- PASCOT, A.; LEMIEUX, S.; LEMIEUX, I.; PRUD'HOMME, D.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C.; NADEAU, A.; COUILLARD, C.; TCHERNOF, A.; BERGERON, J. & DESPRÉS, J.-P., 1999. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care*, 22:1471-1478.
- PASCOT, A.; POIRIER, P.; LEMIEUX, I. & DESPRÉS, J.-P., 2001. Distinct features of the atherosclerotic plaque of the insulin-resistant, type 2 diabetic patient: Therapeutic implications. *Annales d'Endocrinologie*, 62:267-273.
- PEIRIS, A. N.; SOTHMANN, M. S.; HENNES, M. I.; LEE, M. B.; WILSON, C. R.; GUSTAFSON, A. B. & KISSEBAH, A. H., 1989. Relative contribution of obesity and body fat distribution to alterations in glucose insulin homeostasis: Predictive values of selected indices in premenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49:758-764.
- POULIOT, M. C.; DESPRÉS, J.-P.; LEMIEUX, S.; MOORJANI, S.; BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A.; NADEAU, A. & LUPIEN, P. J., 1994. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology*, 73:460-468.
- POULIOT, M. C.; DESPRÉS, J.-P.; NADEAU, A.; MOORJANI, S.; PRUD'ROMME, D.; LUPIEN, P. J.; TREMBLAY, A. & BOUCHARD, C., 1992. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*, 41: 826-834.
- PYORALA, K.; LAAKSO, M. & UUSITUPA, M., 1987. Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 3:463-524.
- RIDKER, P. M.; CUSHMAN, M.; STAMPFER, M. J.; TRACY, R. P. & HENNEKENS, C. H., 1997. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England Journal of Medicine*, 336:973-979.
- RISSANEN, P.; VAHTERA, E.; KRUSIUS, T.; UUSITUPA, M. & RISSANEN, A., 2001. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 25:212-218.
- SCHWARTZ, R. S.; SHUMAN, W. P.; LARSON, V.; CAIN, K. C.; FELLINGHAM, G. W.; BEARD, J. C.; KAHN, S. E.; STRATTON, J. R.; CERQUEIRA, M. D. & ABRASS, I. B., 1991. The effect of intensive endurance exercise training on body fat distribution in young and older men. *Metabolism*, 40:545-551.
- SEKIKAWA, A.; TOMINAGA, M.; TAKAHASHI, K.; EGUCHI, H.; IGARASHI, M.; OHNUMA, H.; SUGIYAMA, K.; MANAKA, H.; SASAKI, H.; FUKUYAMA, H. & MIYAZAWA, K., 1993. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Funagata area, Japan. *Diabetes Care*, 16:570-574.
- SJOSTROM, L.; RISSANEN, A.; ANDERSEN, T.; BOLDRIN, M.; GOLAY, A.; KOPPESCHAAR, H. P.; KREMPF, M. & EUROPEAN MULTICENTRE ORLISTAT STUDY GROUP, 1998. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*, 352:167-172.
- TCHERNOF, A.; LAMARCHE, B.; PRUD'HOMME, D.; NADEAU, A.; MOORJANI, S.; LABRIE, F.; LUPIEN, P. J. & DESPRÉS, J.-P., 1996. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*, 19:629-637.
- TERRY, R. B.; STEFANICK, M. L.; HASKELL, W. L. & WOOD, P. D., 1991. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: Possible protective effects of thigh fat. *Metabolism*, 40: 733-740.
- TOOKE, J. & GOH, K., 1999. Vascular function in type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: The case for intrinsic endotheiopathy. *Diabetic Medicine*, 16: 710-715.
- TRACY, R. P.; LEMAITRE, R. N.; PSATY, B. M.; IVES, D. G.; EVANS, R. W.; CUSHMAN, M.; MEILAHN, E. N. & KULLER, L. H., 1997. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17: 1121-1127.
- VAGUE, J., 1947. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Médicale*, 30:339-340.
- van der WAL, A. C. & BECKER, A. E., 1999. Atherosclerotic plaque rupture: Pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovascular Research*, 41:334-344.
- WHO CONSULTATION ON OBESITY, 1998. *Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: World Health Organization.
- WILLIAMSON, D. F., 1999. Pharmacotherapy for obesity. *JAMA*, 281:278-280.
- YUDKIN, J. S.; STEHOUWER, C. D.; EMEIS, J. J. & COPPACK, S. W., 1999. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19:972-978.

Recibido el 12 de marzo de 2002

Aprobado el 12 de junio de 2002