



11213 10/21

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO


FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

OBESIDAD Y SU ASOCIACION CON LA
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y LA
DISLIPIDEMIA EN PACIENTES MEXICANOS

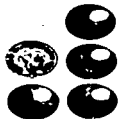
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A

ELENA GUADALUPE ZENTENO OCAMPO

SEDE: 
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

TUTORES: DR. JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA
DR. JORGE GONZALEZ BARRANCO



INNSZ

CIUDAD UNIVERSITARIA,

FEBRERO DE 1997.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GRACIAS a todos los pacientes que me ayudaron a la culminación de este proyecto, a mis maestros, a mis compañeros, a mis amigos, a mi familia y especialmente a mis padres.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION	4
1.1 ANTECEDENTES	4
1.1.1 Definición de obesidad	4
1.1.2 Epidemiología de la obesidad	7
1.1.3 Complicaciones de la obesidad	8
1.1.4 Asociación de obesidad con diabetes mellitus no insulino dependiente	9
1.1.5 Obesidad y dislipidemia	16
1.2 JUSTIFICACION	18
2. HIPOTESIS	18
3. OBJETIVOS	19
4. MATERIAL Y METODOS	20
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.	20
4.2 ANALISIS ESTADISTICO	20
5. RESULTADOS	21
6. DISCUSION	26
7. BIBLIOGRAFIA	30

1. INTRODUCCION

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1 Definición de obesidad

La obesidad y el espectro de alteraciones metabólicas que la acompañan son un problema importante de salud pública. La obesidad se define como una condición en la que hay un exceso de grasa corporal, lo cual es diferente a sobrepeso, que es una condición en la que el peso corporal excede el valor de referencia, y es el exceso de grasa corporal, más que el sobrepeso como tal, el que causa las alteraciones metabólicas de la obesidad¹. Segal² demostró que sujetos con sobrepeso, pero sin exceso de grasa corporal (con un porcentaje de grasa corporal menor a 15%), no tuvieron alteraciones metabólicas comparados con sujetos del mismo peso pero con un elevado porcentaje de grasa corporal (mayor del 25%). El nivel en que el contenido de grasa corporal se considera excesivo se basa en el aumento de morbilidad y mortalidad asociados con dicho incremento de grasa corporal¹. El índice de masa corporal (IMC), que resulta del cociente del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado, es un indicador del contenido de grasa corporal total, con coeficientes de correlación generalmente arriba de 0.5 (Bray³). Sin embargo, en un estudio realizado recientemente, la correlación entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal derivado de medir el peso bajo el agua, alcanzó solo un 40%⁴. Otros estudios han encontrado mayor correlación del IMC con el porcentaje de grasa corporal, $r=0.65$ (Sanley⁵) y $r=0.60-0.82$ (Smalley⁶), aunque en este último estudio la sensibilidad para hacer diagnóstico de obesidad en base al IMC fue de 50.6%.

Wellens encontró una buena correlación entre el IMC y el porcentaje de masa grasa (0.65 en hombres y 0.79 en mujeres), medido por densitometría. La asociación fue mayor en la tercia superior del IMC, mientras que en las tercias inferiores el IMC correlacionó mejor (el doble) con la masa libre de grasa que con el porcentaje de grasa corporal. La sensibilidad del IMC para diagnóstico de obesidad de 43.6% y la especificidad cercana al 100%. Mediante curva ROC obtuvo el mejor nivel de corte de IMC, que fue de 25 para hombres (sensibilidad de 78.6% y especificidad de 69.8%) y de 23 para mujeres (sensibilidad de 81.4 y especificidad de 84.4%). El IMC se ha criticado ya que el numerador no discrimina entre músculo, grasa, hueso y órganos vitales, y por lo tanto un individuo con una mayor cantidad de masa libre de grasa en relación a su estatura puede ser catalogado como obeso sin serlo por tener un IMC elevado⁷. A pesar de estas limitaciones, el IMC es una medida útil en estudios epidemiológicos de obesidad, ya que la cantidad de grasa corporal es difícil de medir, en este tipo de estudios y se limita a muestras pequeñas de pacientes porque es costoso y consume mucho tiempo.

Algunos sistemas tienen diferentes puntos de corte del IMC para definir obesidad, uno de las más usadas considera obesidad a partir de un IMC >30 kg/m². La curva de relación de mortalidad e IMC, en forma de U, indica que la probabilidad de muerte empieza a aumentar gradualmente a un IMC entre 29 y 34 en diferentes poblaciones¹.

El índice cintura cadera (ICC) que resulta del cociente de la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera, en metros, señala si la obesidad es de tipo androide, central o abdominal (si es > 0.9 en hombres o >0.8 en mujeres) o bien ginecoide, si es menor de estos parámetros respectivamente¹. El ICC es un importante predictor de alteraciones metabólicas, de enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, y diabetes mellitus en forma independiente de la obesidad generalizada (IMC). Las diferencias se

encuentran en la tasa de lipólisis de el tejido adiposo de cada sitio. La respuesta lipolítica es más alta en el tejido abdominal que en el glúteo o femoral.

La distribución de grasa puede variar entre diferentes grupos étnicos. Estudios realizados en los habitantes de las islas del Pacífico han demostrado que pueden ocurrir grandes diferencias en el IMC, sin diferencias en el ICC. En melanesios de Papua Nueva Guinea, se estudiaron 6 diferentes poblaciones con distintos niveles de modernización, y encontraron pequeñas diferencias en el ICC y grandes diferencias en el IMC³. Se han comparado mujeres aborígenes australianas con mujeres blancas del mismo IMC y las primeras tuvieron mayor contenido de grasa abdominal. Por lo anterior, la RCC es el índice que correlaciona mejor con las alteraciones metabólicas más que el IMC y es el índice más utilizado en estudios epidemiológicos para referirse a obesidad central.

Para disociar la contribución de la grasa corporal total y la grasa visceral en la homeostasis glucosa-insulina, se estudió el perfil metabólico de dos subgrupos de mujeres obesas pareadas por edad y porcentaje de grasa corporal, pero un grupo tenía bajos niveles de tejido adiposo visceral y el otro altos niveles de grasa visceral, ambos grupos tuvieron un nivel elevado de insulina pero las pacientes con mayor obesidad visceral tuvieron deterioro de la tolerancia oral a la glucosa⁴.

Apoyando el concepto de que es la distribución de la grasa la que contribuye a las complicaciones metabólicas⁵, Kissebah estudió mujeres con obesidad androide y otro grupo con obesidad ginecoide y encontró que las primeras tuvieron mayores niveles de glucosa durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (area bajo la curva de 801 vs 628 mg/dL/min) y de insulina basal 34 vs

20 $\mu\text{U/mL}$ y 10 de 16 de las mujeres con obesidad androide tuvieron criterio de diabetes por la curva.

1.1.2 Epidemiología de la obesidad

La prevalencia de obesidad, a nivel mundial no se conoce con certeza, se sabe que es extremadamente alta en algunas poblaciones y parece estar relacionada al cambio en el estilo de vida ocasionado por la modernización y la industrialización. En Estados Unidos se ha informado una prevalencia de 23% en hombres y 30% en mujeres (considerando un $\text{IMC} > 28$). En Europa se ha estimado que de 6-13% de los hombres y 6-16% de las mujeres adultos tienen obesidad con un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$. En Canadá 35% de hombres y 25% de mujeres tienen un $\text{IMC} > 27 \text{ kg/m}^2$.

En las islas del Pacífico, Nauru y Fiji, la prevalencia de obesidad oscila entre 7 y 78%. En Samoa la prevalencia es de 11 a 55% y en los Samoanos de Hawaii la prevalencia es de 44% en hombres y de 54% en mujeres. En los habitantes de las islas polinesias la prevalencia va desde 17% en áreas rurales hasta 58% en áreas urbanas¹. Estos datos confirman el efecto de la modernización y occidentalización.

En México la prevalencia varía según la región estudiada, de un 10% en el área rural a 12% en zonas suburbanas y 30% en el área urbana¹⁰. Considerando un $\text{IMC} > 30$, se ha estimado que en el Distrito Federal¹¹, alcanza niveles de hasta 36% en las mujeres entre 50 a 69 años de edad del estrato socioeconómico inferior y de 22.2% en hombres entre 40 y 49 años del estrato socioeconómico superior.

1.1.3 Complicaciones de la obesidad

La evaluación de los daños a la salud por la obesidad es muy compleja, ya que el peso corporal está determinado por factores genéticos, culturales, socioeconómicos, y de hábitos personales por lo que es difícil evaluar la contribución individual de cada uno de estos factores. La obesidad se asocia a un incremento del riesgo de resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), colecistitis y litiasis vesicular, osteoartritis, disfunción respiratoria y ciertos tipos de cáncer, como cáncer de colon, próstata, vesícula, endometrio, cervix, ovario y mama¹².

En la población micronesia de Naurú y la melanesia e india de Fiji la obesidad se ha relacionado con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus no insulino dependiente, hipertensión arterial y enfermedad coronaria. sin embargo algunos autores no han encontrado que los indios Nauru y Fiji tengan mayor mortalidad asociada a la obesidad, sin embargo sí han reportado a la DMNID entre las primeras causas de mortalidad de esta población¹³.

Se ha demostrado que la obesidad incrementa el riesgo de enfermedad coronaria en forma independiente. El estudio Framingham¹⁴, en forma prospectiva demostró que la incidencia de enfermedad cardiovascular aumentó con la elevación de peso: en hombres con un sobrepeso de más del 130%, la incidencia fue de 417/1000 y en mujeres del mismo sobrepeso fue de 278/1000, comparado con 135/1000 para hombres con peso menor a 110%, y 241/1000 para mujeres con un peso menor al 110%. Entre hombres menores de 50 años, el grupo de mayor peso corporal (más de 130%) experimentó el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular comparado con el grupo de menor peso corporal (menos de 110%). En mujeres menores de 50 años, el riesgo aumentó 2,4 veces. El análisis multivariado indicó que la obesidad era un factor

independiente y significativo de riesgo cardiovascular. En hombres el riesgo relativo fue de 1.46 para aquellos con un peso igual o mayor de 130%, y para mujeres en el mismo sobrepeso de 1.26

En las últimas décadas se ha observado que existe una correlación entre la distribución de la grasa corporal y la tasa de mortalidad. Varios estudios longitudinales y prospectivos han mostrado una asociación positiva entre el incremento en la grasa abdominal superior y la tasa global de mortalidad. La distribución central de la grasa se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria. Estudios transversales han mostrado que el incremento de la grasa abdominal se relaciona a resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, y DMNID.

1.1.4 Asociación de obesidad con diabetes mellitus no insulino dependiente

La adiposidad corporal total, representada por el índice de masa corporal (IMC), la adiposidad central, abdominal, o androide representada por el índice cintura-cadera (ICC) y la adiposidad de segmento superior, representada por la relación entre los pliegue cutaneos subescapular/triceps se relacionan positiva e independientemente a la tolerancia a la glucosa y la prevalencia de diabetes ¹⁵.

1.1.4.1 Fisiopatología de la relación entre obesidad y diabetes

La predisposición genética puede contribuir tanto al grado de obesidad como a la distribución de la grasa corporal y al riesgo de diabetes. En la fisiopatología de la diabetes mellitus asociada a obesidad se ha postulado que inicialmente, la obesidad juega un papel en la elevación de los niveles circulantes de insulina, disminuyendo la sensibilidad periférica a la insulina, algunos estudios

metabólicos han sugerido que hay una disminución del número de receptores de insulina¹⁶. El resultado neto es un aumento de los niveles de insulina, que puede ser seguido de un agotamiento de las células beta del páncreas, llevando a una falla de la captación de glucosa mediada por insulina, un estado patológico caracterizado por hiperglucemia de ayuno¹⁵.

1.1.4.1.1 Papel de los ácidos grasos en la patogénesis de la resistencia a la insulina, en sujetos con obesidad

El concepto de que la elevación de los ácidos grasos juega un papel en el desarrollo de resistencia a la insulina en sujetos con obesidad fue propuesto por Randle hace más de 30 años, basado en la observación de que el incremento en la disponibilidad de ácidos grasos disminuye la oxidación de carbohidratos en músculo de corazón aislado de rata. El aumento de los ácidos grasos produce un incremento de acetil-CoA y de citrato, a nivel intramuscular, el acetil-CoA inhibe la piruvato deshidrogenasa y esto a su vez disminuye la oxidación de la glucosa, el citrato inhibe la fosfofructocinasa 1 y asimismo la glucólisis. Todos los grupos que han estudiado recientemente la interacción glucosa-ácidos grasos, coinciden en encontrar que la elevación de ácidos grasos incrementa la oxidación de los lípidos e inhiben la oxidación de carbohidratos. El concepto de que los ácidos grasos inhiben la captación de glucosa mediada por insulina, era motivo de discusión porque los estudios que infunden ácidos grasos durante 2 hrs, no encuentra estos hallazgos, pero los que infunden los ácidos grasos por 4 hrs si demuestran que la captación de glucosa se inhibe en una forma dosis-dependiente, hay inhibición de la síntesis de glucógeno y de la glucólisis, lo que es compatible con un defecto en el transporte o en la fosforilación de la glucosa. Parece razonable asumir que los ácidos grasos crónicamente elevados, contribuyen a la resistencia a la insulina comunmente observada en la obesidad. La mayoría de los sujetos con obesidad

tienen tolerancia normal a la glucosa, porque su resistencia a la insulina se acompaña de un aumento de la secreción de insulina. La hiperinsulinemia que tienen es, en parte, secundaria a una reducción en la captación hepática de insulina, ocasionada por la exposición hepática a elevación de los ácidos grasos provenientes de los grandes depósitos intra-abdominales de grasa¹⁷.

Estudios in vitro han demostrado que la elevación crónica de ácidos grasos produce una respuesta bifásica, inicialmente estimula la secreción pancreática de insulina y posteriormente causa disminución de la secreción de insulina, es posible que la hiperlipidemia asociada a la obesidad pueda también tener efectos a este nivel. Los ácidos grasos también incrementan la producción hepática de glucosa, esto se ha confirmado en humanos ^{4,17}.

Recientemente (Hennes¹⁸, 97) se publicó un estudio realizado con infusión de ácidos grasos en mujeres delgadas y se observó que los ácidos grasos producen un incremento en la tasa de secreción de insulina y una disminución en la depuración endógena de insulina, lo que condiciona la hiperinsulinemia ya comentada

Estudios transversales han dado fuerte evidencia de que la distribución de la grasa también es importante en la fisiopatología de la diabetes. Se ha observado que la obesidad de tipo androide se asocia a mayor riesgo de diabetes¹⁹. La adiposidad abdominal parece aumentar la resistencia a la insulina, además los adipocitos abdominales tienen mayor lipólisis, lo que lleva a mayor tasa de recambio de ácidos grasos libres, los que en la circulación portal inhiben la extracción hepática de insulina, lo que ocasiona hiperinsulinemia, y por un fenómeno de regulación a la baja de receptores de insulina, se condiciona resistencia a la insulina ¹⁹. Otra explicación para la resistencia a la insulina, es que la masa grasa aumentada aporta un incremento de ácidos grasos libres, y se favorece la oxidación de dichos ácidos grasos predominantemente antes que

la oxidación de la glucosa, estableciéndose una competencia de sustrato que lleva a disminución de la utilización de la glucosa ²⁰. Se ha dicho que este incremento en la oxidación lipídica es uno de los factores más importantes en la progresión a diabetes, junto con la duración de la obesidad ²¹.

Estudios en animales y en humanos han demostrado que el aumento de peso disminuye la sensibilidad a la insulina mientras que el descenso de peso la incrementa¹⁷.

Krotkiewski estudio 930 sujetos obesos y encontró que a medida que aumentaba el grado de sobrepeso aumentaba la alteración de la tolerancia a la glucosa, encontrando que los hombres eran más susceptibles a las alteraciones metabólicas que las mujeres a un mismo nivel de sobrepeso. Dado que las mujeres tenían principalmente distribución periférica de la obesidad, mientras que los hombres tenían una distribución abdominal, el número de sujetos con DMNID e intolerancia mediante una CTOG fue dos veces mayor en hombres que en mujeres y aumentaba con el mayor porcentaje de sobrepeso, encontrando un valor de 2 hrs > de 8.4 mM en 0.9% en peso 100-125, 6% en 125-150% y 16.3% de aquellos con sobrepeso 150-200% en hombres y 0.26 y 10.8 respectivamente en mujeres²².

1.1.4.2 Estudios epidemiológicos de obesidad y diabetes.

La asociación entre obesidad y la prevalencia de DMNID se ha observado en forma repetida. La duración de la obesidad es un determinante importante del riesgo de DMNID. En estudios transversales y longitudinales se ha demostrado que hay una mayor prevalencia de DMNID en personas con obesidad. El riesgo se incrementa a medida que aumenta la obesidad¹. En Estados Unidos el 85% de los pacientes con DMNID son obesos ¹⁷.

En los indios Pima, un grupo conocido por su alta prevalencia de obesidad y diabetes, la obesidad es un importante factor de riesgo para diabetes, la incidencia de diabetes va de 0.8 casos /1000 personas-año, en sujetos con un $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ a 72.2 casos/1000 personas-año, en sujetos con un $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$. Se ha calculado que es la población con la más alta prevalencia de DMNID, ya que afecta a la mitad de los sujetos de más de 35 años, y la obesidad predice el desarrollo de DMNID. En los adultos jóvenes el IMC es mayor en aquellos con DMNID que en aquellos con tolerancia normal a la glucosa, a mayor edad hay menor asociación del IMC y de la distribución de grasa corporal con la DMNID, ya que después del diagnóstico de DMNID los sujetos pierden peso. Sin embargo la obesidad no es el único determinante de el riesgo de DMNID en los Pimas ya que el factor genético es muy importante y en IMC de 20-25 la incidencia de diabetes es de 10.9 por 1000 personas-año, lo cual es 8 veces más que la población blanca de la misma edad e $IMC^{23, 24}$.

En un estudio prospectivo, *The San Antonio Heart Study*²⁵, que es un estudio de riesgo de DMNID y enfermedad cardiovascular en mexicanos americanos, se encontró una relación positiva entre la obesidad de segmento superior y el riesgo de DMNID. En un seguimiento a 8 años, aquellos que se convirtieron en diabéticos tenían mayor IMC (29.8 vs 26.6), y mayor obesidad de tipo central. El riesgo relativo no ajustado para DM en la cuartila superior de BMI fue de 1.97 (1.16-3.34), sin embargo tanto el IMC como el índice de obesidad central perdieron su significancia estadística en el análisis multivariado en el cual sólo el nivel de glucosa de ayuno y el de insulina basal fueron predictivos de DM, $IMC \text{ RR } 1.21 (0.75-1.96)$. Sin embargo esto no debe interpretarse como que la obesidad no tiene un papel en el desarrollo de DM, sino que la obesidad actúa a través de resistencia a la insulina.

Ohlson et al. en un estudio prospectivo realizado en Suiza¹⁶, en hombres de 54 años, a quienes siguió por 13 años, encontró que el IMC fue significativamente mayor en aquellos que desarrollaron DM (27.4 vs 24.9), al igual que el ICC (0.965 vs 0.923). El riesgo de DM en la población en el 5% superior de el ICC fue 16 veces mayor que el riesgo en las quintiles inferiores (RR 4.4 -76.7). Ningún sujeto en la quinta inferior de IMC desarrolló DM comparado con un 21.4% de aquellos en el 5% superior de la distribución del IMC. En análisis univariado tanto IMC como el ICC fueron factores de riesgo significativos para DM. En este estudio la población se dividió en terciles de acuerdo al IMC y al ICC, obteniendo 9 grupos. El riesgo de DM se incrementó con el aumento del ICC dentro de cada tercio del IMC. En la tercio inferior de ICC no aumentó el riesgo de DM en ningún nivel de IMC. Así pues el riesgo más alto de DM se encontró en aquellos sujetos en la tercio superior del ICC y en la tercio superior del IMC (15.2%) y el riesgo más bajo en aquellos sujetos en la tercio inferior de ambas variables. Se puede concluir que no solo es importante el grado de obesidad sino la localización del tejido adiposo como factor de riesgo para DM.

Cassano¹⁵ et al estudiaron la relación entre la adiposidad central corporal (IMC), la distribución de grasa corporal, y la glucemia de ayuno y 2 horas posterior a una carga de glucosa, y el riesgo de DMNID, en una cohorte de 1972 hombres sanos, de 20-80 años de edad, seguidos a 18 años. Encontraron que aquellos que desarrollaron DMNID fueron mayores de edad, tuvieron un mayor IMC y mayores niveles de glucosa de ayuno y posterior a 2 horas postcarga, aquellos que desarrollaron intolerancia fueron intermedios en dichos valores entre los pacientes con DMNID y los que conservaron su tolerancia normal a la glucosa. Después de ajustar para la edad no hubo cambios significativos. La incidencia de DMNID fue más alta para aquellos pacientes en la tercio superior de IMC y aquellos con mayor adiposidad central (119.4/10,000 personas-año, en aquellos en la tercio superior de ambas variables vs 39.3/10,000 personas-año en

aquellos en la tercila inferior de ambas variables). El riesgo proporcional para un IMC de 25.9 fue de 0.8 (0.6-1.2) y para un IMC de 28.4 fue de 1.3 (0.9-1.8). El riesgo de DMNID ajustado por edad fue de el doble para hombres en la tercila superior de IMC (>26.9 kg/m²) comparado con aquellos en la tercila inferior, y del triple para aquellos en la tercila superior de la relación cintura/cadera, comparado con la tercila inferior, por lo que concluyeron que la adiposidad abdominal se asoció a mayor riesgo de DMNID.

En el *Nurses Health Study* se encontró una fuerte relación entre el IMC y el riesgo de DMNID. Aún mujeres con un IMC de 23-24 Kg/m², tuvieron un riesgo de DMNID 3.6 veces mayor que aquellas con IMC < 22 kg/m².²⁶

En una cohorte de 41,837 mujeres de 55-69 años de edad la incidencia de DMNID se asoció con un mayor IMC y de ICC, y el ICC fue un factor significativo después de ajustar para el IMC. Los casos tuvieron 4.6 veces más DMNID en la tercila superior de ICC y aquellas en las tercilas más altas de ambos parámetros (IMC e ICC) tuvieron 14.4 veces más riesgo de desarrollar DMNID²⁷.

El *Health Professionals' Follow-up Study*¹⁶ realizado en hombres sanos, de 40 a 75 años de edad, por la escuela de Harvard de Salud Pública en Estados Unidos, mostró que el riesgo de DMNID aumentó continuamente con el incremento del IMC; los pacientes con un IMC de 25-26.9 kg/m² tuvieron un riesgo 2.2 veces mayor que aquellos con un IMC < 23 kg/m². El riesgo aumentó notablemente para individuos con un IMC > 29 kg/m². Los hombres en la categoría más alta (IMC > 35 kg/m²) tuvieron el riesgo relativo más elevado (RR 42.1). El ICC también se asoció a mayor riesgo de DMNID, comparando hombres con un ICC < 0.90, aquellos con un ICC > 0.99 tuvieron un RR de 4.0, sin embargo después de controlar para IMC, el riesgo se atenuó a 1.7. Estos autores encontraron que el riesgo de DMNID empezaba a un IMC > 24 kg/m², que es un valor por abajo

de lo que se considera obesidad, y concluyeron que la obesidad global, más que la abdominal era la determinante del riesgo de DMNID.

Se ha dicho que la obesidad tiene una relación causal con la DMNID, sobretodo porque las alteraciones metabólicas que condiciona la obesidad desaparecen con el descenso de peso. El *Multiple risk factor intervention trial*,²⁹ cuyo objetivo fue la prevención primaria de mortalidad cardiovascular, un grupo de pacientes recibió un tratamiento intensivo para disminuir sus factores de riesgo cardiovascular, que incluyó disminución de peso y el otro grupo se manejó en la forma habitual. El riesgo de desarrollar DMNID se incrementó significativamente con niveles mayores de IMC 29.6 vs 27.6 kg/m² en aquellos que recibieron el tratamiento habitual.

Long²⁹ et al realizó un estudio prospectivo en pacientes con obesidad mórbida, con intolerancia a la glucosa, sometidos a cirugía bariátrica y observó que el descenso de peso que obtuvieron evitó su progresión a diabetes comparados con un grupo control, obtuvo una tasa de conversión a DM de 0.15 casos/100 personas-año en el grupo de cirugía vs 4.7 casos/100 personas-año en el grupo control.

1.1.5 Obesidad y dislipidemia

Algunos autores han encontrado que las anomalías en el metabolismo de los lípidos se correlacionan con la presencia de obesidad. Los pacientes con obesidad frecuentemente tienen alteraciones de los lípidos, típicamente aumento de triglicéridos y disminución de HDL. La elevación de triglicéridos también se ha descrito durante el incremento de peso³.

Los niveles de colesterol total y LDL se han encontrado normales en algunos estudios y elevados en otros. El estudio de Framingham encontró que por cada

10% de incremento en el peso relativo había un aumento en el colesterol de 12 mg/dL¹². El incremento en la disponibilidad de ácidos grasos y la hiperinsulinemia favorecen la síntesis de partículas de VLDL en el hígado, lo que a su vez puede aumentar la síntesis de LDL. La actividad de la lipoproteína lipasa está disminuida por lo que disminuye la depuración de triglicéridos¹². También se ha demostrado aumento de la síntesis de apo-B. Este perfil de lípidos es aterogénico, y explica en gran medida el aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes¹. Se ha pensado que las alteraciones genéticas puedan ser determinantes en estas alteraciones metabólicas, un gen candidato es el de apo E, ya que está involucrado en el metabolismo de las lipoproteínas. En los portadores del alelo E2 han encontrado asociación entre obesidad visceral, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia.

En cacucásicos obesos, se ha encontrado que la presencia del alelo S2, un polimorfismo del grupo de genes de apo A-I/C-II/AIV se asocia a mayor riesgo de hipertrigliceridemia, lo cual podría sugerir una alteración genética mutua³⁰.

La distribución abdominal de grasa se ha asociado a elevación de triglicéridos y disminución de HDL y parece que es determinante para la presencia de dislipidemia, más que la obesidad corporal total, numerosos estudios han confirmado que la obesidad central se asocia a elevación de triglicéridos y disminución de HDL, que puede ser HDL 2. La asociación entre obesidad central y LDL o colesterol total es poco consistente, sin embargo se ha encontrado que predominan las LDL pequeñas y densas (las más aterogénicas). Parece que la grasa visceral es la responsable de las alteraciones de lípidos, ya que estudiando pacientes obesos con Tomografía Axial Computada, que no tienen incremento de la grasa visceral, tampoco tienen dislipidemia¹. La explicación de este fenómeno es que la grasa abdominal causa resistencia a la insulina y eso conlleva a la hipertrigliceridemia. En estudios de disminución de peso en sujetos con obesidad moderada e hipertrigliceridemia el

descenso de peso disminuye también los triglicéridos²⁰, lo que sugiere un papel causal de la grasa corporal, sobretodo de tipo abdominal en la hipertrigliceridemia³¹.

1.2 JUSTIFICACION

Diversos estudios han demostrado la importancia de los aspectos genéticos en la fisiopatogenia de la intolerancia a los hidratos de carbono en poblaciones de Latinoamérica. El impacto de la diabetes en un país con predisposición genética como México ha sido de tal magnitud que se ha vuelto un problema de salud pública. Son pocos los hospitales latinoamericanos que cuentan con clínicas especializadas en problemas de obesidad y prácticamente no hay estudios que evalúen la influencia del grados de obesidad y la prevalencia de problemas metabólicos asociados a ella, en la Clínica de Obesidad del Instituto tenemos un gran número de pacientes a los que se les han realizado diversos estudios metabólicos, por lo que es posible hacer un análisis de tipo retrospectivo de dichos datos en pacientes mexicanos.

2. HIPOTESIS

A medida que aumente el grado de obesidad aumentará la prevalencia de diabetes y de dislipidemia.

3. OBJETIVOS

- 1.-Describir la prevalencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa de acuerdo al grado de obesidad.**
- 2.- Describir la prevalencia y tipo de dislipidemia de acuerdo al grado de obesidad.**

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio transversal, retrolectivo (), en el que se registró el grado , la edad de inicio de la obesidad, la frecuencia de diabetes mellitus y alteraciones en los lípidos séricos. Entraron 500 pacientes que acudieron por primera vez a la Clínica de Obesidad del Instituto Nacional de la Nutrición durante el período comprendido entre julio de 1986 y enero de 1996.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el grado de obesidad (tomando como referencia las Tablas de la Metropolitan Insurance Company: Grado I: 110-125% del peso ideal, grado II: 126-150%, grado III: 151-175%, grado IV: 176-200%, grado V: >200%). Se realizó también una clasificación de acuerdo con el inicio de obesidad: a) Infancia: aparición de obesidad antes de los 12 años de edad, b) Adolescencia: aparición de la obesidad entre los 12 y los 20 años, y c) Edad adulta: aparición de obesidad después de los 20 años de edad.

Se siguieron los criterios diagnósticos de diabetes mellitus recomendados por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG). Se consideró hipertrigliceridemia una concentración de triglicéridos >200 mg%, e hipercolesterolemia una concentración de colesterol total > 240 mg%

4.2 ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se expresan como medianas (cuartil 1, cuartil 3), a menos que se especifiquen promedios \pm DE. El cálculo de los estimadores porcentuales se realizó con intervalos de confianza al 95%. Se realizaron pruebas de contraste con χ^2 para variables categóricas, U de Wilcoxon-Mann-Whitney para las

variables continuas, análisis de la varianza para una sola vía (previo test de Bartlett) y coeficiente de correlación de Pearson. El nivel de error crítico que se consideró como significativo fue de 0.05.

5. RESULTADOS

Se estudiaron 500 pacientes, 410 (82%) mujeres y 90 (18%) hombres. No se encontraron diferencias significativas en la edad entre hombres y mujeres 48 (35-56) vs 45 (32-58) años para hombres y mujeres respectivamente. La talla fue significativamente mayor en hombres que en mujeres 1.66 m (1.62-1.70) vs 1.55m (1.51-1.55), como se esperaba. Aunque las mujeres tuvieron un mayor valor de IMC no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo la mediana de 32.84 (30.04-37.27) en hombres y 34.22 (30.58-39.02) en mujeres. El porcentaje de sobrepeso fue mayor en las mujeres 150 % (132.66-171.59) vs 140% (128.12-159.44) y la diferencia fue estadísticamente significativa, y el ICC fue mayor en hombres y la mediana fue de 0.98 (0.93-1.02) en hombres y de 0.84 (0.8-0.89) en mujeres, lo que implica obesidad tipo androide, en ambos grupos (Ver tabla 1).

TABLA 1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS EN LOS SUJETOS DEL ESTUDIO, DIVIDIDOS POR SEXO. MEDIANAS (CUARTIL INFERIOR Y CUARTIL SUPERIOR).

Variable	Hombres	Mujeres	p
n	90	410	—
Edad (años)	48 (35-56)	45 (32-58)	0.52
Talla (mt)	1.66 (1.62-1.7)	1.55 (1.51-1.6)	< 0.0001
IMC (kg/m ²)	32.84 (30.04-37.27)	34.22 (30.58-39.02)	0.2
Porcentaje de sobrepeso	140.63 (128.12-159.44)	150.04 (132.66-171.59)	0.01
Relación C/C	0.98 (0.93-1.02)	0.84 (0.8-0.89)	< 0.0001

La tabla 2 muestra la frecuencia de distribución de los grados de obesidad y la edad de cada grupo. El mayor porcentaje de pacientes tuvieron obesidad grado II (38%) seguida de obesidad grado III (27%), posteriormente hubo el mismo porcentaje de pacientes en el subgrupo de obesidad grado I y IV (14%), y el menor porcentaje de pacientes tuvo obesidad grado V (6.6%). Hubo una correlación inversa entre el grado de obesidad y la edad (ver tabla 2, $p=0.03$).

Tabla 2. Distribución de la población de acuerdo con el grado de obesidad y edad promedio de cada grupo (ANDEVA: $F=2.7$, $p=0.03$, Bartlett= 0.36).

Grados	n	% (IC 95%)	Edad (IC 95%)
I	71	14.2 (11.4-17.8)	47.8 (45.2-50.5)
II	190	38 (33.8-42.2)	46.3 (44.7-47.9)
III	135	27.2 (23-31)	46.2 (44.3-48.1)
IV	70	14.0 (10.7-16.9)	40.7 (38.1-43.4)
V	33	6.6 (4.32-8.9)	41.4 (37.6-45.2)

No hubo correlación entre el grado de obesidad y el índice cintura/cadera en el grupo en general (ANDEVA $p=0.16$, Bartlett $P=0.3$). Sin embargo cuando los grupos se analizaron por sexo, se observó que en las mujeres el grado de obesidad si se relacionó estrechamente con el valor del cociente cintura/cadera, con un gradiente de aumento significativo (ANDEVA $p=0.03$, prueba de Bartlett 0.13). (tabla 3) mientras que en los hombres no se obtuvo significancia estadística (ANDEVA $p=0.38$, Bartlett 0.27). Sin embargo en la tabla se aprecia que a mayor grado de obesidad el ICC fue mayor en ambos sexos.

Es importante señalar que la significancia en la correlación entre el grado de obesidad y el ICC en el sexo femenino estuvo fuertemente influida por el

resultado de dicho cociente en el grado V de obesidad; de hecho, un análisis por el método de cuadrados mínimos mostró que dicho grado se comportó de manera diferente de los grupos de obesidad grados I a IV (Tabla 3).

Tabla 3. Relación cintura/cadera expresada como promedios \pm DE, en cada grado de obesidad * el grado 5 en mujeres se comportó diferente ($p < 0.05$: método de cuadrados mínimos)

Grado de obesidad	Mujeres	Hombres	Todos
1	0.83 \pm 0.01	0.95 \pm 0.01	0.86 \pm 0.01
2	0.85 \pm 0.01	0.95 \pm 0.01	0.87 \pm 0.01
3	0.85 \pm 0.01	0.99 \pm 0.02	0.87 \pm 0.01
4	0.93 \pm 0.01	0.99 \pm 0.02	0.85 \pm 0.01
5	0.87 \pm 0.01*	1.0 \pm 0.02	0.89 \pm 0.01
ANDEVA (p)	0.03	0.38	0.16

La proporción de pacientes con historia de inicio de obesidad en la infancia fue de 38.4% (IC:34.1-42.3); en la adolescencia fue 10.2% (IC:7.4-12.95) y en la edad adulta 51.4% (IC:46.9-55.9), respectivamente. Los pacientes con inicio de obesidad en la infancia tuvieron prevalencias más altas de obesidad grados IV y V (19.4 y 10.5 %, respectivamente), que los que iniciaron la obesidad en la edad adulta (9.0 y 3.9 % respectivamente). Tal observación fue significativa solamente en el sexo femenino ($\chi^2=21.65$, $p=0.006$ contra $\chi^2=11.69$, $p=0.17$ en el sexo masculino).

Fig1. Relación entre el grado y la historia de edad de inicio de la obesidad ($\chi^2=22.75$, $N=8$, $p=0.0037$; t Kendall $=-0.13$, $p=0.00091$).



TABLA 4. PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN LA TOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO EN CADA GRADO DE OBESIDAD ($\chi^2=14.83$, $n=8$, $P=0.06$).

Obesidad	Glucemia normal (%)	Intolerancia a la Diabetes (%)	
Grado		glucosa (%)	
I	29 (60.9)	6 (13)	12 (25.1)
II	96 (63.6)	14 (9.3)	41 (27.2)
III	64 (59.1)	12 (10.9)	33 (30.0)
IV	25 (43.1)	7 (12.1)	25 (44.8)
V	11 (40.7)	7 (25.9)	9 (33.3)

El porcentaje de pacientes con anomalía en la curva de tolerancia oral a la glucosa (incluyendo intolerancia a la glucosa y DM) se incrementó en cada grado de obesidad, de 38.1% en el grado I a 59.3% en el grado V ($p=0.06$). En cada grupo de grados de obesidad, el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus fue mayor que el de pacientes con diagnóstico de intolerancia a la

glucosa. Los pacientes con obesidad grado IV ó V, (ajustado por sexo, Mantel-Haenzel), tuvieron un riesgo 2.2 (IC95%: 1.4 a 3.6, $p=0.01$) veces mayor de padecer alteraciones en la tolerancia a la glucosa que los pacientes con menor grado de obesidad.

La prevalencia de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia fue de 36.5% (IC 95%: 31-41). Aunque no hubo asociación estadística con ningún grado de obesidad ($\chi^2=7.9$, $n=4$, $p=0.19$), la hipertrigliceridemia aislada tuvo la mayor prevalencia ($n=55$, 15.1%), seguida de hiperlipidemia mixta ($n=47$, 12.9%) y de hipercolesterolemia aislada ($n=31$, 8.5%).

Al realizar un análisis de riesgo para cualquiera de las dislipidemias por grados de obesidad se encontró que, como grupo, los pacientes con grados IV y V mostraron $RM=0.34$ (IC95% 0.19 a 0.6) veces de padecer alguna dislipidemia que los pacientes con grados menores. Al realizar el análisis por sexo, tampoco hubo mayor riesgo para ninguno de los grados de obesidad (hombres $RM_{M,H}=0.82$, $p=0.5$; mujeres $RM_{M,H}=0.9$, $p=0.64$). Los pacientes con grados IV y V de obesidad menores de 40 años mostraron una razón de momios de 0.466 (IC95%: 0.219-0.986, $p=0.03$); en cambio, en los mayores de 40 años con los mismos grados de obesidad el riesgo de alguna dislipidemia fue de 4.456 (IC95%: 1.9-10.43, $p<0.0001$). Al corregir por Mantel-Haenzel, el riesgo fue de 1.34 (IC95%: 0.83-2.15, $p=0.0017$), lo que sugiere una interacción entre la edad y dichos grados de obesidad en el riesgo de padecer alguna dislipidemia. La hipertensión arterial mostró una prevalencia de 35.03 (IC 95%: 30-40)% y no se asoció con ningún grado de obesidad. Al realizar comparaciones entre los grados de obesidad por sexo, no se encontraron diferencias significativas (hombres $\chi^2=5.35$, $p=0.25$; mujeres $\chi^2=4.07$, $p=0.4$).

6. DISCUSION

La prevalencia de obesidad mórbida fue de 6.6 (IC 95% 4.32-8.9)%, que es muy similar a lo informado por el Hospital San Pablo de Argentina³². A nivel mundial se considera que aproximadamente el 1% de la población tiene este grado de obesidad.

En pacientes con mayor grado de obesidad fueron más frecuentes las alteraciones en la tolerancia a la glucosa, incluyendo el grupo de obesidad mórbida (grado V). Todos los estudios que han evaluado el riesgo de tener alteración en la tolerancia a la glucosa o diabetes, en pacientes obesos, coinciden en mostrar que a mayor grado de obesidad, se ha encontrado mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa y mayor prevalencia de diabetes^{15,16,19,23,24,25,27}. El riesgo es más importante considerando obesidad central, y de hecho es probable que no esté aumentado en la obesidad de tipo ginecoide¹⁹. Todos nuestros pacientes tenían obesidad central, por lo cual se hizo evidente el deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Existe controversia en cuanto las alteraciones de los lípidos y su asociación con la obesidad. En este estudio no se encontró ninguna asociación con algún grado de obesidad y prevalencia de hipertrigliceridemia o hiperlipidemia. Tampoco encontramos diferencias por sexo. Esto contrasta con lo que se ha reportado en otras poblaciones en donde la obesidad se asocia a dislipidemia y es más importante en hombres que en mujeres. En análisis multivariado, en niños, la obesidad se asocia de forma independiente a la hipercolesterolemia³³. En hombres blancos americanos, jóvenes, las elevaciones del IMC se asocian a un leve incremento del colesterol, el aumento del IMC de 21 a 25 kg/m² incrementó el colesterol 23 mg y los triglicéridos de 62 a 118 mg/dL³⁴.

En el PROCAM³⁵, que es un estudio con 19,698 pacientes, que evaluó la relación de obesidad con hiperlipidemia, el colesterol se incrementó levemente con el IMC. Fue más notorio en hombres jóvenes que en sujetos de mayor edad, y se observó una meseta cuyo punto más alto está en pacientes con IMC de 25-30 y declina en aquellos con IMC mayor de >30. Esto ocurrió en todas las edades. Por ejemplo analizando al grupo de 40-49 años de edad de acuerdo a cada IMC, la frecuencia de LDL alta (>150mg/dL) fue de :

IMC <25:10%, IMC 25-27.5: 20%, IMC de 27.5-30: 34% y con IMC >30: 39%
En cuanto a los triglicéridos, encontraron una fuerte relación con el IMC, a medida que aumentaba el IMC se incrementó la frecuencia de hipertrigliceridemia, sobretudo en los hombres, (cuatro veces más frecuente que en mujeres). Por ejemplo en hombres de 20-29 años el porcentaje de hipertrigliceridemia fue de 5% en IMC<25, de 14 % con IMC 25-27.5, de 24% en IMC de 27.5-30 y de 39% en IMC<30. Esta misma tendencia de incremento lineal de triglicéridos con el IMC se observó en todas las edades. El porcentaje más alto fue de 42% en hombres de 40 a 49 años, con un IMC >30. En el grupo de mujeres de 40-49 años, edad similar a la de nuestro grupo de pacientes, hubo una prevalencia de hipertrigliceridemia de 2% en el IMC<25, de 12% en el de 25-27.5, de 14% en el IMC de 27.5-30 y de 12% en el IMC>30. Esta prevalencia es semejante a la que nosotros encontramos, de 15%, considerando que nuestra población era en su mayoría de mujeres.

En otros estudios, es la hiperinsulinemia durante una curva de tolerancia oral a la glucosa, la que ha mostrado asociación con las alteraciones en lípidos en forma más estrecha que el grado de obesidad¹. Esta variable no fue medida en este estudio.

Krotkiewsky encontró en pacientes obesos una elevación de triglicéridos en relación con la grasa corporal, que alcanzó su nivel máximo en grados moderados de obesidad (grado II y III), hizo una meseta y descendieron en los valores más altos de grasa corporal²².

En un estudio realizado en la clínica de obesidad del Instituto Nacional de la Nutrición ³⁶, se encontró un comportamiento similar al descrito previamente pero en cuanto a colesterol, con niveles más elevados en los grados de obesidad moderada (grado II y III) y descenso en los niveles más elevados de obesidad. Este fenómeno es muy interesante y no existen explicaciones en la literatura ya que dados las alteraciones en las lipoproteínas comentadas en la introducción de la tesis, esperaríamos que los trastornos de los lípidos fueran cada vez más frecuentes con cada incremento de la obesidad y esto no se ha observado. Parecería que los trastornos de lípidos se comportan de manera independiente de la resistencia a la insulina en grados extremos de obesidad.

Aunque el ICC en mujeres con obesidad grado V fue de 0.87 ± 0.01 , las anomalías metabólicas en lípidos no fueron más prevalentes que en los grados menores de obesidad, a pesar de que se ha dicho que la obesidad central es la que ocasiona la hipertrigliceridemia por inducir mayor resistencia a la insulina.

La distribución de grasa corporal mostró diferencias importantes entre los grados de obesidad solamente en el sexo femenino, aunque tal observación fue debida al valor observado en el grado V de obesidad, por lo que parecería que este grupo se comporta de manera diferente. Sin embargo todos los valores en promedio están en el nivel de obesidad androide tanto en hombres como mujeres, lo que nos indica que nuestra población está en un riesgo importante de mayor enfermedad cardiovascular, lo que no se evaluó en este trabajo, y tienen mayor probabilidad de padecer DM, lo cual sí se pudo confirmar con nuestros datos.

La obesidad es más frecuente a medida que avanza la edad. En este estudio se observó que los pacientes con obesidad grados IV y V fueron en promedio 7

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

29

años menores y en ellos fue más frecuente el inicio de la obesidad en la infancia. La diferencia en la edad entre estos grupos podría deberse a un exceso de mortalidad en individuos jóvenes con obesidad mórbida².

En los pacientes en los que se inició la obesidad siendo adultos, el grado II de obesidad fue el más frecuente, y es justamente el nivel de obesidad en donde empiezan a aparecer las complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

En conclusión, el inicio de obesidad en la edad adulta fue más frecuente que el inicio de obesidad en la infancia en esta población. Los índices de masa corporal más altos se asociaron a mayor frecuencia de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, pero no a mayor prevalencia de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1. Hodge Allison, Zimmet Paul. The epidemiology of obesity in Clinical Endocrinology and Metabolism. 8 (3) 1994. 577-599.**
- 2. Segal Karen, Dunaif Andrea, Gutin Bernard, Albu Janine, Nyman Asa, Pi Sunyer Xavier. Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. J Clin Invest 80,1987.1050-1055.**
- 3. Bray George A. Pathophysiology of obesity. Am J Clin Nutr 55 .448S-494S.**
- 4. Bouchard Claude, Deprès Jean Pierre, Mauriegè Pascale Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. Endocrine Reviews 14 (1),1993.72-93.**
- 5. Garn Stanley, Leonard William, Hawthorne Victor. Three limitations if the body mass index. Am J Clin Nutr 1986,44.996-997.**
- 6. Smalley Karl J, Anita N Knerr, Zebulon V Kendrick, Jerry A Colliver and Oliver E Owen. Reassessment of body mass indices. Am J Clin Nutr 1990,52.405-408.**
- 7. Wellens Rita, Roche Alex, Khamis Harry, Jackson Andrews, Pollocks Michael, Siervogel Roger. Relationship between the body mass index and body composition. Obes Res. 4.1996,35-23.**

8. Kissebah Ahmed, Vydellingum Nadarajen, Murray Robert, Evans David, Hartz Arthur, Kalkhoff Ronald, Adams W Peter. *J Clin Endocrinol Metab* 54, 1982.254-260.
9. Van Itallie Theodore. Prevalence of obesity in Obesity. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America*. 1996. pp887-905
10. Casique Juan Franco. Epidemiología de la obesidad. En: *Obesidad. Revista de Endocrinología y Nutrición*. I (1) 1993. 7-13.
11. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, SEDESOL, DIF, Foro de Apoyo Mutuo, DECCA. Encuesta urbana de alimentación y Nutrición en la zona Metropolitana de la ciudad de México (ENURBAL). 1995.
12. Pi-Sunyer Xavier. Medical Hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993,119 pt2, 655-660.
13. Hodge Allison, Dowse Gary, Collins R Veronica, Zimmet Paul,. Mortality in Micronesian Nauruans and Melanesian and Indian Fijians is not associated with obesity. *Am J Epidemiol* 1996, 143:442-55.
14. Hubert Helen, Feinleb Manning, MacNamara Patricia, Castelli William. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983,67(5) 968-977.
15. Cassano PA, Rosner B, Vokonas PS, Weiss ST. *Am J Epidemiol*. 1992 136(12):1474-86.

16. Chan Jone, Rimm Eric, Colditz Graham, Stampfer M, Willett W. **Diabetes Care** 1994, 17 (9) 961-969.
17. Boden Guenter **Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes** 1997,46 3-10.
18. Hennes Magda, Dua Arnavaz, Kissebah Ahmed. **Effects of free acids and glucose on splancnic insulin dynamics. Diabetes** 1997 46:57-62
19. Ohlson L.O, Larsson B, Svardsuss K, Welin L, Eriksson H, Wilhelsem L, Bjorntorp P, Tibblin G. **The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. Diabetes** 1985 34,1055-1058
20. Anja Franssila-kallunki, Aila Rissanem, Agneta Ekstrand, Anneli Ollus, Leif Groop. **Effects of weight loss on substrate oxidation, energy expenditure, and insulin sensitivity in obeses individuals**
Am J Clin Nutr 1992, 55:356-361.
21. Golay A, Felber J P. **Evolution from obesity to diabetes. Diabete-Metab.**1994.20(1):3-14.
22. Krotkievsky Marcin, Bjorntorp Per, Sjostrom Lars, Smith Ulf. **Impact of obesity on metabolism in men and women.**
23. Knowler William, Pettit David, Saad Mohamed, Charles Marie, Nelson G Robert, Howard Barbara. **Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. Am J Clin Nutr** 1991; 53:1543S-51S.

24. Knowler William, Pettit David, Savage Peter, Bennet Peter. Diabetes incidence in Pima Indians: Contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981, 113. 144-156.
25. Haffner Steven, Stern Michael, Mitchell Braxton, Hazuda Hellen, Patterson Judith. Incidence of type II diabetes in mexican americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes* 1990 39:283-88.
26. Colditz GA, Willet WC, Stampfer M. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol*. 1990.132:501-513.
27. Kaye Susan, Folsom Aaron, Sprafka Michael, prineas Ronald J, Wallace Robert. Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal asiposity in older women. *J Clin Epidemiol* 1999.44(3)329-334.
28. Shaten Jessica, Kuller Lewis, Davey Smith George, Neaton James. Risk Factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of hte multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993.16 (10) 1331-1339.
29. Long Stuart, O'Brien Kevin, MacDonald Kenneth, Leggett-Frazier Nancy, Seanson Melvin, Pories Walter, Caro José. Weight loss in severely obese subjets prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. *Diabetes Care*.1994.17(5) 372375.
30. Oppert JM, Fumeron F, Moreel JF, Apfelbaum M. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992 Nov; 16 (11) 891-6.

31. Andersen R E, Wadden AT, Barlett SJ, Vogt R A, Weinstock R. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:350-7.
32. Halpern A. *Obesidad Mórvida*. En: Branguinsky J. Ed *Obesidad 2a edición* Buenos Aires. El Ateneo. 1996.
33. Douglas MB, Birrer RB, Medidi S, Schlusel YR. Obese children should be screened for hypercholesterolemia. *J Health Care Poor Underserved* 1996;7 (1) 24-35.
34. Denke MA, Sempos Ct, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white american men. *Arch Intern Med* 1993 153 (9) 1093-1103
35. Bjorntop Per. *Obesity*. 1992. Lippincott Company. pp 503-511..
36. Flores Mónica. *Descripción de los factores de riesgo para enfermedad coronaria y comparación de la ingestión de colesterol con lípidos en suero en pacientes obesos*. Tesis de Lic en Nutrición. Universidad Veracruzana. INNSZ. 1996