



11227
33
2y

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ" SSA

"ASOCIACION ENTRE OBESIDAD Y ENFERMEDAD
LITIASICA VESICULAR:
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ

Asesora:

DRA. Ma. GUADALUPE FABIAN SAN MIGUEL



MÉXICO, D.F.,

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN!

0276339



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).

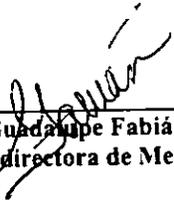
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


Dr. Héctor Villarreal Velarde
Jefe del Departamento de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

DIRECCION DE
INVESTIGACION


Dra. María Dolores Saavedra Ontiveros
Directora del Departamento de investigación


Dra. Ma. Guadalupe Fabián San Miguel
Subdirectora de Medicina


Dr. Rogelio Zacarias Castillo
Jefe del Departamento de Medicina Interna

COLABORADORES

Dr. Carlos Cobo Abréu
Médico Cardiólogo
Hospital General de México (SSA)
Investigador Asociado.

Dr. Luis Alberto Villanueva Egan
Subdirector de Investigación.
Investigador asociado

ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y ENFERMEDAD LITIASICA VESICULAR: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

**TÉSIS QUE PRESENTA : MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ
R-IV DE MEDICINA INTERNA
INVESTIGADORA PRINCIPAL**

**INVESTIGADORA RESPONSABLE: DRA. MA. GUADALUPE FABIAN SAN MIGUEL
SUBDIRECTORA DE MEDICINA**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS: DR. CARLOS COBO ABREU
MEDICO CARDIÓLOGO (HGM)
DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN**

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada a la vida por permitirme el estar aquí y valorar lo realmente valioso, dejando a un lado todo aquello que el ser humano pudiera alojar rencor u odio.

A mi madre, que aún cuando ya no está conmigo, su recuerdo perdura en mí hoy y siempre.

A mi padre, hermanos y amigos, por su cariño y apoyo incondicional.

A los profesores que buscaron sembrar en mí algo positivo en el ámbito académico y humano.

A todos aquellos pacientes que a lo largo de estos 4 años me permitieron aprender de ellos paso a paso en busca de la superación deseada.

Gracias mil.

INDICE

INTRODUCCION-----	1
DISEÑO-----	8
MATERIAL Y METODOS-----	9
RESULTADOS-----	10
ANÁLISIS DE RESULTADOS-----	20
DISCUSION-----	21
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS-----	24

INTRODUCCION

La obesidad en la actualidad es considerada como un problema de salud a nivel mundial, aumentando su incidencia y prevalencia en nuestro país por el cambio en el estilo de vida. La prevalencia varía en diferentes partes del mundo, desde los niveles más bajos en Francia (7%) hasta los más altos en Brasil y algunas partes de E. U. A. (32.8%).....(1)

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que envuelve aspectos genéticos, fisiológicos, psicológicos, ambientales y culturales, por lo cual su tratamiento abarca una gran cantidad de rubros que abarcan desde las modificaciones en el estilo de vida hasta el tratamiento farmacológico con la única finalidad de prevenir ó tratar todas aquellas complicaciones ligadas a ella; de entre las alteraciones mórbidas relacionadas a la obesidad podemos mencionar las siguientes:

- (a) resistencia a la insulina
- (b) diabetes mellitus tipo II
- (c) hipertensión arterial sistémica
- (d) dislipidemia
- (e) enfermedad coronaria aterosclerótica
- (f) enfermedad litiasica vesicular
- (g) síndrome de hipoventilación pulmonar
- (h) neumopatía restrictiva
- (i) evento vascular cerebral
- (j) enfermedad articular degenerativa
- (k) cáncer de colon, próstata y recto en el hombre
- (l) cáncer de mama, endometrio, ovario y tracto biliar en la mujer
- (m) infertilidad
- (n) hiperuricemia y gota
- (o) alteraciones hormonales
- (p) hipertensión endocraneana ideopática
- (q) insuficiencia venosa de miembros inferiores
- (r) reflujo gastroesofágico por hernia hiatal
- (s) hígado graso (esteatosis hepática)
- (t) trastornos psiquiátricos

La litiasis vesicular es ampliamente asociada con obesidad en diferentes estudios realizados a nivel mundial (2). Una de las condiciones necesarias para la formación de litos es la sobresaturación de la bilis, una precondición para la cristalización del colesterol. El índice de saturación de colesterol, basado en las concentraciones relativas de colesterol, sales biliares y fosfolípidos, es comúnmente usado como indicador para la presencia de un defecto de saturación y cuando su valor se eleva por arriba de 1, se considera una bilis sobresaturada.

Los litos vesiculares se clasifican según su composición en aquellos de colesterol (75%) y aquellos pigmentados (25%), siendo éstos últimos principalmente de bilirrubinato cálcico (3,4,5).

Existe una segunda condición física que promueve la formación de litos: un defecto en la cinética que acelera la nucleación de cristales de colesterol y su crecimiento en una bilis sobresaturada.

La tercera condición física para la formación de litos lo constituye la hipomotilidad de la vesícula biliar, lo cual produce estasis de la bilis, incrementándose de esta manera la saturación de colesterol y dando oportunidad para su cristalización y crecimiento subsecuente.

El espectro clínico es muy amplio en la enfermedad litiasica vesicular, desde aquellos pacientes que cursan completamente asintomáticos, hasta aquellos que se complican en algún momento de su evolución con:

- (a) colecistitis aguda
- (b) ictericia obstructiva
- (c) colangitis
- (d) pancreatitis biliar
- (e) carcinoma de la vesícula biliar

Sólo los pacientes sintomáticos requieren de tratamiento quirúrgico, ya sea con cirugía abierta o con cirugía laparoscópica .

La colelitiasis es la primera expresión de obesidad en el sistema hepatobiliar y es muy cierta la correlación con las famosas cuatro "F":

- (1) FEMALE
- (2) FORTY
- (3) FERTILE
- (4) FAT

Es decir: mujer cuarentona multipara y obesa.

Parte de la explicación para un riesgo aumentado de formación de litos vesiculares en pacientes obesos es el recambio aumentado de colesterol, asociándose a la cantidad de grasa corporal total, siguiendo una relación lineal y teniendo un riesgo mucho más grande entre mayor sea el índice de masa corporal (6).

La litiasis vesicular ocurre hasta en un 30% de las personas obesas, siendo mucho mayor este porcentaje que en aquellas personas sin sobrepeso (10%). La asociación aumenta cuando la obesidad presenta una distribución central, es decir, cuando el índice cintura/cadera en mujeres es mayor a 0.85 ó en hombres mayor a 1 (7,8).

Existen otros factores que contribuyen al la predisposición a formar litos vesiculares, aparte de la obesidad, y algunos de ellos son:

- (a) la edad
- (b) sexo femenino
- (c) multiparidad
- (d) grupo étnico
- (e) dislipidemia
- (f) tratamiento sustitutivo estrogénico
- (g) disminución rápida de peso
- (h) nutrición parenteral
- (i) diabetes mellitus

Quizás la enfermedad litiásica vesicular sea una de las complicaciones que conllevan menor índice de mortalidad, sin embargo existen una serie de asociaciones comórbidas con la obesidad que realmente repercuten a nivel morbimortalidad a nivel mundial.

Debido a estas asociaciones múltiples comórbidas a la obesidad, es necesario el concientizar a la población obesa sobre todos los riesgos de salud que presentan y sobre la necesidad de perder el sobrepeso paulatinamente a través de modificaciones en el estilo de vida y en casos extremos la utilización de tratamiento farmacológico.

Dentro de los factores principales que condicionan sobrepeso en diferentes grados se tiene el bajo nivel de actividad física (sedentarismo), dietas elevadas en calorías y largas horas de inactividad observando el televisor.

Existen diferentes índices para medir el grado de obesidad, siendo los más utilizados el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene al dividir el peso entre la talla al cuadrado, el radio de la circunferencia cintura/cadera y el grosor del pliegue cutáneo.

El IMC categoriza la severidad del sobrepeso de la siguiente forma:

20-24.9 : rango normal

25-27.9 : sobrepeso ligero

28-31.9 : sobrepeso moderado

32-41.9 : sobrepeso severo

> = 42 : obesidad mórbida

.....AMIM (8)

Y el riesgo contra la salud aumenta conforme el IMC aumenta.

La repercusión económica que deja la obesidad y sus asociaciones es muy alta (9, 10), siendo calculado hasta en cuarenta y seis billones de dólares anuales en E.U.A. (11).

Además de sus implicaciones económicas, la obesidad incrementa el riesgo de muerte por cualquier causa comórbida y a cualquier edad (12), contribuyendo aproximadamente a 300 mil muertes anuales (13).

De todo esto la importancia, al detectar a un paciente obeso, de iniciar las medidas preventivas con la finalidad de detener el curso de esta catástrofe metabólica, debiéndose poner énfasis en los siguientes aspectos:

- (a) dieta de reducción
- (b) ejercicio
- (c) reducción gradual de peso
- (d) suspender tabaquismo
- (e) suspender sedentarismo
- (f) suspender el uso de medicamentos metabólicamente dañinos (p.e. diuréticos tiazídicos y beta bloqueadores)

(14, 15, 16, 17, 18, 19)

El riesgo de litiasis vesicular también aumenta en los periodos de pérdida rápida de peso, siendo el único tratamiento preventivo comprobado el uso del ácido ursodesoxicólico (URSODIOL) (20, 21, 22, 23, 24, 25).

Existen otros factores aparte de la sobresaturación de colesterol en la bilis que contribuyen a la formación de litos, entre ellos la presencia de sustancias proteicas que promueven la nucleación de cristales, entre ellas la mucina (26), la cual es secretada por el epitelio de la vesícula biliar y actúa como un nido para la nucleación; otras proteínas con un efecto similar incluyen la alfa-1-glicoproteína ácida, alfa-1-antiquimotripsina, la fosfolipasa C y otra pequeña proteína fijadora de calcio. También algunos medicamentos como el octreotido y la ceftriaxona pueden predisponer a la formación de litos (26).

La hipomotilidad de la vesícula biliar y algunas infecciones bacterianas influyen principalmente sobre la formación de litos pigmentados (todo este entendimiento de los factores físicos y metabólicos que intervienen en la formación de litos de colesterol y litos pigmentados pudiera ayudar a la interrupción de los estadios tempranos de su formación (27).

Es la obesidad muy relacionada a la enfermedad litiasica vesicular, así como a otras complicaciones metabólicas que incluyen la diabetes mellitus II y la dislipidemia (28, 29 y 30), por lo cual cada vez toma mayor importancia su prevención y tratamiento.

Aún cuando la asociación obesidad con litiasis vesicular es más frecuente y más estudiada en el sexo femenino, en Japón se realizó una revisión de su incidencia en el sexo masculino, encontrándose que el IMC y el radio de la circunferencia cintura/cadera se situaban en el rango de obesidad en diferentes grados, predominando la obesidad con distribución central; la conclusión fue que debe considerarse un riesgo litogénico elevado asociado a la obesidad en hombres (31).

También es sabido que el fenómeno de resistencia a la insulina se asocia a obesidad con distribución central y a dislipidemia, así como a todas aquellas alteraciones metabólicas que engloba el síndrome X (32), lo cual revierte una gran importancia en los índices de morbimortalidad al aumentar el riesgo aterosclerótico y su peor consecuencia: la enfermedad coronaria obstructiva.

Nuestro presente estudio tiene como objetivos principales el determinar la asociación existente entre la enfermedad litiásica vesicular y la obesidad, así como su relación con una serie de factores de riesgo cardiovascular y otras alteraciones metabólicas:

- (a) Dislipidemia
- (b) Hipertensión arterial sistémica
- (c) Diabetes mellitus
- (d) Proteinuria

Por otra parte analizaremos todos estos datos en los pacientes colecistectomizados reportados como alitiásicos, para realizar la comparación con aquellos que realmente tienen corroborada histopatológicamente la litiasis vesicular.

DISEÑO

Nuestro estudio es :

- (a) descriptivo
- (b) abierto
- (c) observacional
- (d) retrospectivo
- (e) transversal

Corresponde a una serie de casos de todos aquellos pacientes colecistectomizados en el periodo de tiempo comprendido entre 1995 y 1998.

Se agregará al diseño de nuestro estudio, la comparación de los factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes litíasicos y aquellos reportados como altiásicos, a través de casos y controles.

MATERIAL Y METODOS

Nuestro universo de estudio es el grupo de pacientes que fueron colecistectomizados, ya sea por cirugía abierta o cirugía laparoscópica, en el periodo de tiempo comprendido de 1995 a 1998.

Se analizarán el total de expedientes para obtener los siguientes datos de cada paciente:

1. sexo
2. edad
3. peso real
4. talla
5. IMC
6. TA
7. glucemia en ayuno
8. perfil de lípidos
9. EGO (en busca de proteinuria)
10. reporte histopatológico de vesícula y litos

El único criterio de inclusión es haber sido colecistectomizado en el periodo de tiempo ya mencionado; no existen criterios de exclusión.

Para el análisis estadístico realizaremos medidas de tendencia central, la chi cuadrada, el Odds ratio (OR) o riesgo relativo, intervalo de confianza (IC 95%) y valor de p .

RESULTADOS

Se revisó el expediente de cada uno de los 672 pacientes colecistectomizados, obteniéndose lo siguiente:

547 pertenecen al sexo femenino y 125 al sexo masculino
De los 547 correspondientes al sexo femenino 477 se reportan como litiásicos y 70 como alitiásicos
De los 125 correspondientes al sexo masculino 114 se reportan como litiásicos y 11 como alitiásicos.

El rango de edad osciló entre los 14 y 100 años.
El total de pacientes por grupo de edad es el siguiente:

Tabla no.1

14-19 años	24
20-29 años	157
30-39 años	161
40-49 años	106
50-59 años	86
60-69 años	77
70-79 años	38
80-89 años	19
90-99 años	03
100 años	01

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) de cada uno de los pacientes, obteniéndose la siguiente distribución de los valores en los pacientes estudiados:

Tabla no. 2

IMC	Litiásicos (n=591)	Alitiásicos (n=81)
Mayor o igual a 25 (obesos)	411	52
Menor a 25 (no obesos)	180	29

Del total de los 672 pacientes, solo 126 contaban con determinación de colesterol total sérico, siendo la distribución de sus niveles en los pacientes litiásicos y aquellos reportados como alitiásicos de la siguiente forma:

Tabla no. 3

Colesterol	Litiásicos (n=111)	Alitiásicos (n=15)
Mayor o igual a 220	70	4
Menor a 220 (normal)	41	11

Sólo 454 pacientes de los 672 totales contaban con exámen general de orina (EGO), y la distribución para presencia o ausencia de proteinuria es como sigue:

Tabla no. 4

Proteinuria	Litiásicos (n=391)	Alitiásicos (n=63)
Presente	54	8
Ausente	337	55

Se revisó el valor de glucemia de 665 pacientes tanto litiásicos como alitiásicos, encontrándose la siguiente distribución:

Tabla no. 5

Glucemia	Litiásicos (n=584)	Alitiásicos (n=81)
Mayor a 126	114	18
Menor o igual a 126	470	63

Se revisó la cifra de tensión arterial de cada uno de los 672 pacientes estudiados, encontrándose su distribución de la siguiente manera entre los pacientes litiásicos y aquellos reportados como alitiásicos:

Tabla no. 6

Tensión arterial	Litiásicos (n=591)	Alitiásicos (n=81)
Mayor o igual a 140/90	60	6
Menor a 140/90 (normal)	531	75

Tabla no. 7

Distribución de la dislipidemia en pacientes obesos y no obesos

	Dislipidémicos	No dislipidémicos
Obesos	61	37
No obesos	13	15

Odds ratio = 1.9

IC 95% = 0.75 - 4.83

Valor de "p" = 0.13

Tabla no 8

Factores de riesgo y su asociación con la enfermedad litiasica vesicular

Factor de riesgo	Odds ratio	IC 95%	Valor de p
Obesidad	1.27	0.76 – 2.12	0.329
Dislipidemia	4.695	1.26 --18.87	0.0072
Proteinuria	1.102	0.47- 2.65	0.811
Hiperglucemia	0.849	0.46-1.55	0.567
Hipertensión arterial	1.412	0.56 -3.76	0.436

Tabla no. 9

Porcentaje de pacientes obesos dislipidémicos y no dislipidémicos.

	Dislipidémicos	No dislipidémicos
Obesos	82.43%	71.15%

Tabla no. 10

Factores de riesgo estudiados y su diferencia porcentual entre los pacientes litiásicos y alitiásicos.

	Litiásicos	Alitiásicos	Valor de p
Obesidad	69.54%	64.19%	0.549
Dislipidemia	63.06%	26.66%	0.014*
Proteinuria	13.81%	12.69%	0.936
Hiperglucemia	19.52%	22.22%	0.673
Hipertensión	10.15%	7.4%	0.571

*p < 0.05

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

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los 672 pacientes estudiados, 547 pertenecen al sexo femenino (81%) y 125 al sexo masculino (19%). El rango de edad predominante abarcó de la tercera a la quinta década de la vida (63%). 463 pacientes (69%), de los 672 presentan un IMC mayor a 25, es decir, son obesos. Sólo 126 pacientes contaban con colesterol sérico reportado en el expediente, encontrándose elevado en 74 de ellos, es decir 58.73% se encontraban hipercolesterolémicos.

Se encontró hiperglucemia en 132 pacientes (19.85%) de los 665 que tenían el reporte en el expediente de glucemia en ayuno. Se encontraron cifras tensionales elevadas en 66 de los 672 pacientes, es decir, en un 9.82% de ellos.

La proteinuria se encontró presente en 62 pacientes de 454 que tenían reportado EGO en su expediente, teniendo en cuenta que el porcentaje total es bajo: 13.66%, y en la mayoría de los casos se tenía la presencia de infección de vías urinarias ó el antecedente de nefropatía diabética o hipertensiva.

De los pacientes reportados como dislipidémicos, el 82% son obesos y 18% no obesos. La mayor parte de los pacientes con hipercolesterolemia tuvieron litiasis vesicular corroborada por estudio histopatológico (63%), comparado con los pacientes alitiásicos (26.6% hipercolesterolémicos)

DISCUSIÓN

Pertenece a un equipo médico que labora en un hospital general de la secretaria de salud, en donde existe una gran cantidad de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, ateroscleróticas y todas aquellas asociadas a la obesidad, un comun denominador en un gran porcentaje de nuestros pacientes en la consulta externa y en el servicio de urgencias.

Es claro que en nuestro país, así como que en el resto del mundo, la obesidad se ha convertido en un problema de salud que alcanza dimensiones enormes, teniendo repercusiones importantes en la morbimortalidad y en la economía de los diferentes países.

Ha sido multiestudiada la asociación existente entre la obesidad y la enfermedad litiásica vesicular, por lo cual a través de esta vía tratamos de detectar un grupo de pacientes con litiasis vesicular para ir en busca de factores de riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. En nuestra revisión encontramos que de los 672 pacientes colecistectomizados, 81% pertenecen al sexo femenino, el 63% se encuentran en el rango de edad correspondiente de la 3era. y 5ta. décadas de la vida y el 69% tienen

un índice de masa corporal mayor o igual a 25, es decir con sobre peso en diferentes grados llegando incluso a la obesidad mórbida; todos estos datos son similares a los reportados en múltiples estudios de la literatura mundial, haciéndose famosa la asociación fat, forty, female and fertility.

De los factores de riesgo cardiovascular y de las alteraciones metabólicas estudiadas en nuestra revisión, encontramos que solo la hipercolesterolemia tuvo significancia estadística en los pacientes con enfermedad litiasica vesicular y muchos de ellos obesos. Es conveniente mencionar que no contamos con perfil de lípidos completo que incluya lipoproteínas en sus diferentes densidades ni triglicéridos por lo cual en siguientes revisiones deberá solicitarse para un análisis de asociación mas completo.

Es importante mencionar que nuestro grupo de pacientes estudiados pertenece en un gran porcentaje a los adultos jóvenes, por lo cual muchas de las alteraciones metabólicas y los factores de riesgo cardiovascular pudieran estar en una etapa latente de todas aquellas asociaciones comórbidas a la obesidad. Un ejemplo de lo antes dicho pudiera ser todos aquellos pacientes con niveles de glucemia en ayuno en cifras entre 100 y 126 mg/dl, pudiendo sospecharse en ellos cierto grado de intolerancia a la glucosa o de resistencia a la insulina, siendo de esta manera el camino a seguir la realización de curva de tolerancia a la glucosa para tratar de establecer medidas preventivas en los pacientes con predisposición a desarrollar diabetes mellitus

Por otra parte y a diferencia de lo reportado en varios estudios de la literatura mundial, en nuestra revisión hemos encontrado que la mayoría de nuestros pacientes litiásicos presentan niveles elevados de colesterol sérico, con una significancia estadística grande al compararlos con los pacientes alitiásicos. Existen reportes de la literatura mundial en donde incluso pacientes con colesterosis presentaban niveles de colesterol sérico en rangos normales.

Como es sabido la obesidad constituye un problema de salud tan importante a nivel mundial, tanto por cantidad de personas afectadas, como por sus repercusiones a diferentes niveles de morbilidad, que existen múltiples líneas de investigación aún no explotadas al 100%, que quizás en un futuro puedan ser la base para el tratamiento multifactorial de este gran mal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J.
Obesity . NEJM 1997; 337 (6) : 396 - 407.
- 2.- Friedman GD.
Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones.
Am J Surg 1993; 165: 399 - 404.
- 3.- Carey MC.
Pathogenesis of gallstones.
Am J Surg 1993, 165: 410 - 419.
- 4.- Traverso LW.
Clinical manifestations and impact of gallstone disease.
Am J Surg 1993, 165: 405 - 409.
- 5.- Strasberg SM, Clavien PA.
Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases. Am J Surg 1993, 165: 420 - 426.
- 6.- Bray GA.
Health hazards of obesity.
Endocrinol and metabolism clin of North Am 1996 ; 25 (4) : 907 - 19.
- 7.- Stunkard AJ.
Current views on obesity
Am J Med 1996 ; 100 : 230 - 236.
- 8.- Castro G, Godinez S A.
Obesidad, Actualidades en medicina interna. AMIM. 1997. número 1 .
- 9.- Linné Y, Rössner S.
What is obesity ? Obesity Unit (August) 1998; 1231 1233.
- 10.- Jörntorp P.
Obesity. Lancet 1997; 350 : 423 -426.
- 11.- Quesenberry CP, Caan B, Jacobson A.
Obesity, Health Services Use and costs.
Arch I intern Med 1998; 158:466 - 472.
- 12.- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ et al
The effect of age on the association between BMI and mortality.
NEJM 1998; 338 (1) : 1 - 7

- 13.- Long - Term pharmacotherapy in the management of obesity .
National task force on the prevention and treatment of obesity .
JAMA 1996; 276: 1907 - 1915.
14. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L.
Hypertension and associated metabolic abnormalities.
NEJM 1996; 334(6): 374-381.
15. Rivera Benítez C, Jaramillo Olea M, Valdés Lías E.
Sx de enfermedad metabólica.
Revista de la AMIM 1996; 12(3): 172-180.
16. Perry Kelley CD.
Understanding syndrome X: what is and how to prevent it.
Medscape clinician reviews 1997; 1-13.
17. Weindruch R, Sohal RS.
Caloric intake and aging.
NEJM 1997; 337 (14): 986-994.
18. Heini AF, Weinsier RL.
Divergent trends in obesity and fat intake patterns.
Am J Med 1997; 102: 259-264.
19. C. Everett Koop.
Guidance for treatment of adult obesity.
American obesity association 1996.
20. Everhart JE.
Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease.
Ann Intern Med 1993; 119 (10): 1029-1035.
21. Colditz GA.
Economic costs of obesity.
Am J Clin Nutr 1992; 55 (Suppl 2): 503S-507S.
22. Grundy SM and Barnett JP.
Metabolic and health complications of obesity.
Dis-Mon 1990; 36 (12): 641-731.

23. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC.
Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity.
Am J Clin Nutr 1992; 55 (3): 652-658.
24. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J.
Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity.
Am J Med 1995; 98 (2): 115-117.
25. Lieveise RJ, Jansen JB, Masclee AA, Carrers CB.
Gastrointestinal disturbances with obesity.
Scand J Gastroenterol (suppl) 1993; 200: 53-58.
26. Ko CW and Lee SP.
Gallstone formation . Local factors.
Gastroenterol Clin North Am 1999; 28(1): 99-115
27. Donovan JM.
Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis.
Gastroenterol Clin North Am 1999; 28(1): 75-97.
28. Falkenberg M.
Steps towards the prevention of obesity and associated complications.
Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23 (Suppl 4): S20-S22.
29. Hardman AE.
Physical activity, obesity and blood lipids.
Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23 (suppl 3): S64-S71.
30. Brunzell JD and Hokanson JE.
Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance.
Diabetes Care 1999 ; 22(suppl 3) : C10-C13
31. Kodama H and Kono S.
Gallstone diseases risk in relation to BMI.
J Obes Relat Metab Disord 1999; 23 (2) : 211-216.
32. Grundy SM
Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome.
Am J Cardiol 1999 ; 83 (9B): 25F-29F