



11213
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA ³
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

T E S I S

CORRELACION DE INDICES ANTROPOMETRICOS CON
FACTORES DE RIESGO CARDO VASCULAR. ESTUDIO PRIT
1993-1999

286216

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA:

DRA. MA. DEL ROSARIO, GOMEZ SANTOS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

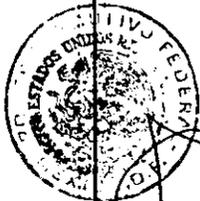
**MEDICO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y
NUTRICION**

T U T O R E S :

DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA
ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA

DRA. EULALIA VALDES LIAZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO FISCALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

HGM

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE

2 0 0 0



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

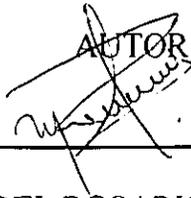
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

CORRELACION DE INDICES ANTROPOMETRICOS CON
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ESTUDIO PRIT
1993-1999

El contenido y presentación del presente trabajo son responsabilidad exclusiva del autor y tutor del mismo, por lo que su reproducción total o parcial, necesita de la autorización por escrita de ambos.

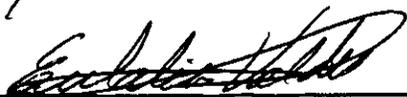
AUTOR


DRA MARIA DEL ROSARIO GOMEZ SANTOS
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGIA
22 NOVIEMBRE 2000

TUTOR DE TESIS



DR GUILLERMO FANGHANEL SALMON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION



DRA. EULALIA VALDES LIAZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

INDICE

1.-	Resumen	1
2.-	Introducción y marco teórico	3
3.-	Métodos diagnósticos de obesidad	10
4.-	Adipogénesis	17
5.-	Fisiopatología de la obesidad	26
6.-	Complicaciones metabólicas de la obesidad	37
7.-	Planteamiento del problema y justificación	47
9.-	Material y métodos	49
10.-	Resultados	51
11.-	Discusión	59

RESUMEN

La obesidad superior relacionada con el depósito de grasa visceral, se asocia a un incremento en la incidencia y prevalencia de la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. La medición de índices antropométricos utilizados para evaluación en distribución de grasa, constituye un método accesible y de bajo costo.

Objetivo: determinar el riesgo relativo, intervalos de confianza IC(95%), sensibilidad, especificidad y el valor predictivo de la medición de la circunferencia de cintura(CC) y de la relación cintura cadera (RCC) y su correlación con hiperlipidemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en 4275 trabajadores voluntarios del Hospital General de México dentro del estudio PRIT en el periodo de 1993 a 1999, obteniéndose los datos de peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, relación cintura cadera, medición de presión arterial y determinaciones de glucosa, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos.

Se hicieron cortes de RCC desde 0.80 hasta 1.1 y de CC de 80 a 110 cm. En ambos casos y sexos se determinó el intervalo de confianza (IC 95%), riesgo relativo (RR) para cada uno de los factores, así como la sensibilidad (S) y especificidad (E) en cada uno de los puntos. Se localizó el punto intermedio para S Y E; así como el valor predictivo en el punto de corte de mayor riesgo.

Resultados

Circunferencia de cintura: En hipertensión arterial en mujeres el incremento del RR significativo de 2.85 se localizó con CC ≥ 86 cm (S: 34% vs E:88%), en hombres a CC ≥ 91 cm con un RR de 2.54 (S:32% vs E:87%), para hiperlipidemias el RR significativo para mujeres con CC ≥ 86 cm (S:18% vs E:86.56); en cambio en hombres este riesgo incrementado se encontró con CC ≥ 91 cm (S:29% vs E:87%). En diabetes mellitus en mujeres un RR aumentado se encontró de 1.65 a ≥ 86 cm (S :23.% vs E: 84%) y para hombres un RR de 1.43 con CC ≥ 91 cm (S:21% y E: 84%)

Relación cintura cadera: La hipertensión arterial (HTA) en mujeres se encontró con un RR significativo de 1.36 a partir de 0.80, pero con un incremento mayor (2.46) en ≥ 0.91 con sensibilidad de 15% y especificidad de 94%; para hombres este riesgo en HTA se encontró un RR de 3.84 a una RCC de ≥ 0.91 (S:71%-vs E:97%). En hiperlipidemias (HL) en mujeres el RR significativo se encontró de 1.52 a un RCC ≥ 0.91 (S:10% vs E: 95%) y para hombres el RR de 1.95 se encontró en el punto ≥ 0.91 (S: 54%vs E:74%). Finalmente en diabetes mellitus en mujeres el RR significativo se encontró de 2.75 a RCC 0.91 (S: 17% vs E: 94%), para hombres el RR de 1.59 a un RCC ≥ 0.91 .(S:51% vs E:61%)

Conclusiones

- 1.- El incremento en el riesgo con el índice de circunferencia de cintura se encontró para mujeres con medición ≥ 86 cm y en hombres ≥ 91 cm, para los tres factores de riesgo estudiados.
- 2.- El incremento del riesgo se incrementa con el índice de relación cintura-cadera en mujeres con mediciones ≥ 0.91 y en hombres ≥ 0.91 .
- 3.- La sensibilidad de la circunferencia de cintura es menor a 34% en todas las mediciones y la especificidad es mayor de 84%.
- 4.- La sensibilidad de la relación cintura-cadera es mayor en hombres comparada con la encontrada en mujeres y la especificidad es mayor de 61% para ambos géneros.

Se concluye del presente estudio que ambos índices pueden ser utilizados como índices predictores de mayor riesgo para hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes mellitus en nuestro grupo de estudio en particular a los puntos de corte encontrados de mayor riesgo en cada una de las mediciones.

INTRODUCCION Y MARCO TEORICO

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que se desarrolla de la interacción de genotipo y medio ambiente, en la actualidad grandes avances en los conocimientos sobre su fisiopatología y complicaciones sugieren que nuestros conocimientos en este campo son parciales. El incremento en depósito de grasa central, primariamente visceral; se denomina también obesidad superior o abdominal y se relaciona con incremento en la prevalencia e incidencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que de manera directa o indirecta aumentan el riesgo de muerte.

Constituye una enfermedad epidemiológica de proporciones alarmantes, ya que estudios epidemiológicos muestran la relación predominante de obesidad superior con mayor morbilidad de enfermedades asociadas como hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades coronarias, hiperuricemia, embólicas, vesiculares, osteoartritis, apnea del sueño, problemas respiratorios, tromboembolismo y neoplasias entre las que se involucran las endometriales, mama, próstata, colon, ovario; en comparación con la obesidad inferior, que parece ser la forma más benigna de obesidad.

A pesar del gran número de complicaciones, la mayor importancia de la obesidad superior radica en que representa un factor de riesgo cardiovascular mayor modificable.^{1,2,3,4,5,6}

Es considerada como una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se desarrolla fundamentalmente a partir de interacción del genotipo con el medio ambiente, factores metabólicos, fisiológicos, culturales y conductuales en los que se incluye estilo de vida con tabaquismo, alcoholismo, inactividad física, estrés y actividades sociales. Por otra parte existe un déficit en la calidad de vida por disminución o pérdida de movilidad, discriminación social, laboral y académica con importantes repercusiones psicológicas.^{6,7,8,9}

Por su alta prevalencia e incidencia es considerada una enfermedad endémica y se observa incremento importante las últimas dos décadas, con afección en forma escendente en grupos de niños, adolescentes y adulto joven, en México en 1993 la Encuesta Nacional de Nutrición que se llevó a cabo entre abril y septiembre de 1988 tanto en población rural como urbana y donde se reportan diferentes prevalencias dependiendo de la región, observando un incremento importante en la región norte, y con una prevalencia general de 14.6% para mujeres y preescolares de 4.4%. Un segundo estudio a nivel nacional entre septiembre de 1992 y agosto de 1993 denominado Encuesta Nacional de Enfermedades crónicas realizado en un grupo de pacientes entre 20 y 69 años determinó una prevalencia de obesidad de 21.4%.¹¹ Otro estudio de Arroyo y cols entre 1992 y 1993, donde se evalúa la prevalencia de preobesidad con índice de masa corporal = 25 a 29.9 kg m² y obesidad \geq 30 kg m² reporta una prevalencia de pre-obesidad de 38% en adultos en población urbana y obesidad en un 21%.¹²

El estudio PRIT (Prevalencia de Factores de riesgo de Enfermedad Coronaria en Trabajadores del Hospital general de México) donde existe un grupo de población cautiva se reporta una prevalencia de obesidad con un IMC mayor de 30 kg m².¹³

En EUA existen 97 millones de adultos con sobrepeso y obesidad, lo que constituye casi una tercera parte de la población, con prevalencia de sobrepeso de 5-30% en función de edad y género, este incremento de prevalencia se observa en hombres y mujeres, con predominio en grupos minoritarios, mujeres hispanas y negras, nativos de asia y adolescentes, donde se reporta prevalencia de 5-25%.¹⁰

Sheldon y cols. En 1930 hace mención de tres somatotipos y lo relaciona con lípidos y presión arterial, sin embargo es hasta 1947 que Vague en francia destaca la importancia de la distribución de grasa corporal y describe el término androide al patrón masculino y ginecoide al patron masculino así como la probable asociación con varias enfermedades. Dos décadas más tarde en 1970 Björntorp reporta cambios metabólicos asociados a obesidad abominal que Kieselbach y Krtokiewski confirman. Posteriormente se usa variedad de términos y métodos con el objetivo de identificar los dos patrones de obesidad: androide o superior y ginecoide o inferior, actualmente se describe como visceral, abdominal, central y superior.^{5,6,14,15,16}

A este incremento en la prevalencia de obesidad superior se atribuyen mayor morbilidad y mortalidad por todas las causas observada en las últimas décadas en todo el mundo. La distribución de grasa, tiene un papel determinante ya que se utiliza como factor independiente de riesgo en complicaciones cardiovasculares. La adiposidad abdominal o visceral, predispone e incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, hipertensión, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y dislipidemia en hombres como en mujeres, con la participación de interacciones genéticas y ambientales. En los hombres es mayor y en la mujer esta adiposidad abdominal se relaciona con estados de hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, hipercortisolemia y en la postmenopausia por hipoestrogenismo; así como menor concentración de dehidroepiandosterona y dehidroepiandosterona sulfato.^{1,4,5,10,17,18,19,20}

Las anomalías metabólicas por aumento de grasa visceral incluyen aumento de ácidos grasos libres (FFA) en la circulación portal y periférica, que lleva a reducida extracción hepática de insulina, con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, aumento de apoporteína B con incremento de LDL y VLDL u del de fibrinógeno. Recientemente se involucra mayor respuesta lipogénica visceral y lipolítica en grasa subcutánea, predominantemente en región glúteo femoral o también llamada obesidad inferior en las mujeres, donde se observa que la hipertensión, enfermedades vasculares y anomalías endocrinológicas son menores.^{2,20,21}

En la evaluación de obesidad intraabdominal se utilizan múltiples métodos en función del grado de obesidad y que intentan de forma individual obtener especificidad para evaluar sobrepeso, obesidad, masa de grasa y la distribución, así como su relación con los factores de riesgo cardiovascular biológicos, fisiológicos y bioquímicos, potencialmente modificables.

Con el fin de evaluar la obesidad superior y encontrar la mejor forma de determinar especificidad, sensibilidad y valor predictivo de cada una de estas mediciones como riesgo cardiovascular secundario a obesidad, se han implementado mediciones antropométricas como circunferencia de cintura (CC), relación cintura cadera (RCC), métodos radiológicos a través de ultrasonido, tomografía abdominal y resonancia magnética que miden el contenido de grasa visceral. Estos se utilizan además como un complemento de la evaluación integral de obesidad independiente del somatotipo en las que se incluye para fines de clasificación el Índice de masa corporal (IMC) y otros métodos precisos pero de difícil acceso en la práctica clínica por su elevado costo como biomedancia eléctrica, densitometría y medición de agua corporal con isótopos radiactivos.^{22,23,24,25,26}

El Índice de masa corporal o Índice de Quetelet (IMC), fácilmente realizable y confiable tiene una correlación de 0.7-0.8 con la grasa corporal contenida, es el método más usado para evaluar estado de nutrición y sobrepeso, encontrándose un riesgo aditivo paralelo al incremento de IMC, para fines de clasificación actualmente aceptada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, un **IMC mayor de 25kg/m² se clasifica como sobrepeso, la obesidad grado I de 30-34.9, II de 35- a 39.9, y 3 mayor de 40 con un riesgo de morbilidad leve, moderado, severo y muy severo respectivamente.**¹⁰

En población mexicana el consenso Nacional de Obesidad propone que la obesidad se considere a partir de $IMC \geq 27Kg\ m^2$
Se usa generalmente como monitor para determinar eficacia terapéutica en reducción de peso, pero también se considera un factor de riesgo independiente y predictor de muerte, ha sido validado comparado con el índice relación cintura cadera (RCC) o circunferencia de cintura (CC) como factor de riesgo cardiovascular independiente y tiene un riesgo relativo con valor predictivo sólo en los estudios realizados a largo plazo; tanto en hombres como en mujeres se ha encontrado que tiene relación inversa con el tabaquismo.^{6,10,14,15,17,27,28,29,30}

La CC es la medición que más se ha correlacionado con el contenido de grasa abdominal y resistencia a la insulina, o aumento en la sensibilidad de la misma antes, durante y después de un tratamiento de reducción de peso; se considera el mejor predictor como factor de riesgo cardiovascular, ya que refleja el acúmulo de grasa intraabdominal. **Se ha encontrado en diferentes grupos de población la asociación al riesgo cuando la cintura en mujeres es mayor a 80cm., aunque la OMS se considera un riesgo incrementado con CC mayor de 80 cm. y en hombres con CC mayor de 94 cm el valor determina un riesgo incrementado y 102 cm sustancialmente incrementado.**¹¹

Aunque estudios realizados muestran una especificidad de 100% con sensibilidad de 31% que incrementa cuando se asocia a IMC es equivalente al IMC asociado a RCC por lo que se considera que los tres son indicadores de enfermedad crónica.

El RCC se considera otro método con valor predictivo para evaluar el patrón de distribución de grasa ya que se asocia a mayor incremento de grasa visceral y junto con IMC y CC son indicadores independientes de riesgo cardiovascular ajustado a la edad, independientemente del estilo de vida. En forma general se considera que $RCC \geq 0.80$ en mujeres y 0.93 en hombres, aunque hay otras poblaciones en las que 0.72 en mujeres y 0.88 en hombres se considera tiene valor predictivo.^{31,32,33,34,35,36,37,38,39,45}

En población mexicana el consenso de obesidad en 1997 ha establecido que este riesgo se incrementa con $RCC > 0.93$ en hombres y > 0.84 en mujeres.¹¹

A pesar de la asociación de obesidad y dislipidemias como factor de riesgo se conoce hace varias décadas. En el estudio Framingham se asocia obesidad con hipercolesterolemia que incrementa cuando el IMC es mayor de 27 Kg/m^2 , sobretodo cuando es mayor de 32 . Sin embargo reportes más recientes indican que un $IMC \geq 25$ es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, aumento de colesterol y enfermedad coronaria, mayormente cuando aumenta la circunferencia de la cintura. En relación al Infarto de miocardio, angina pectoris, embolia y muerte, se ha encontrado correlación positiva con RCC con un valor predictivo, independiente de IMC, tabaquismo, colesterol, triglicéridos y presión arterial.^{6,40,44,45,48}

Estudios epidemiológicos en mexico-americanos han mostrado consistentemente que existe mayor riesgo de DM tipo 2, obesidad y enfermedades biliares comparados con blancos no hispanicos de la zona, pero comparativamente el riesgo para enfermedades coronarias e hipertensión es menor, esto se atribuye a diferencias genéticas de susceptibilidad a las enfermedades. Aunque en México se han realizado pocos estudios para conocer la prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular, se identifica incremento en el colesterol, mayormente de triglicéridos, obesidad, hipertensión arterial, DM y tabaquismo con mayor frecuencia. Otros estudios en los que se compara población de la Cd de México con mexico-americanos y blancos no hispanicos se encontró en los primeros incremento de obesidad proporcional a la edad en hombres y mujeres seguido de mexico-americanos. aumento de triglicéridos, disminución de HDL con aumento de LDL asociados a obesidad central, y asociada a hipertensión, diabetes, tabaquismo y alcoholismo. En blancos no hispanicos el aumento de Lipoproteína (a) en relación a población mexico-americana correlaciona ampliamente con la enfermedad coronaria.^{42,43,44,45}

La hipertensión en presencia de obesidad tiene una prevalencia de 19.9 en México esta enfermedad en la obesidad resulta de mecanismos aún no estudiados completamente y dentro de la fisiopatogenia se atribuye retención de sodio, aumento de actividad en el sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, hipertrofia del músculo liso vascular y aumento de calcio celular citosólico en presencia de hiperinsulinemia por obesidad superior, de la que se hipotetiza tiene un mecanismo de retroalimentación negativa que atenúa mayor ganancia de peso en obesos. Esta asociación se hace evidente por incremento de masa ventricular con PA de 10 mmHg de 2.6 gr y un aumento de 10 kg , 20.2 gr. El aumento de IMC aumenta la presión tanto sistólica como diastólica.

En México se ha encontrado una prevalencia de hipertensión en hombres de 37% y mujeres de 60%, en relación con aumento en adiposidad del segmento superior y asociada también a diabetes mellitus.^{40,44,46,48}

Con la creciente prevalencia de obesidad, se reporta mayor incremento de obesidad superior en ambos sexos en los dos primeros grupos de edad, sin embargo el aumento de mortalidad coronaria es mayor después de 65 años, lo que habla de que no es la obesidad un factor absoluto, sino relativo influenciado por factores genéticos y ambientales en forma general.

La asociación de obesidad con DM en mujeres y hombres según el grado de obesidad, duración y distribución de la grasa corporal, es fuertemente positiva, con influencia genética y ambiental. En México se ha observado incremento en las 2 primeros grupos de edad y en las mujeres en los 3 primeros grupos. En la obesidad superior la hiperinsulinemia es la característica, con resistencia a insulina y disminución de sensibilidad, incremento de LDL, alteración de síntesis de TG y PAI-1 y disminución de GLUT 4 y glucocinasa en hígado, aumento de receptores alfa adrenérgicos y resistencia a la lipólisis estimulada por epinefrina.

En la evaluación de obesidad y distribución de grasa, como factor pronóstico en el desarrollo de DM, se utilizan los tres índices. Un aumento CC de 80cm en mujeres y 94 cm en hombres reporta mayor prevalencia de DM. Sin embargo ya que la ganancia de peso precede casi siempre a DM y que mujeres con IMC entre 23 y 25kg/m² tienen 3.6 veces más de riesgo de DM que aquellas con IMC menor de 22kg/ m². y un IMC mayor de 35 incrementa 40 veces el riesgo, se sugiere que este es predictor dominante. Independientemente del IMC se muestra que la obesidad superior por RCC >0.9 es un factor independiente en el 5% de los casos. La determinación de insulina en ayuno parece ser un predictor independiente de enfermedad cardiovascular en pacientes obesos no diabéticos en los que se ha encontrado resistencia a la insulina. Por otro lado se demuestra que la reducción de peso disminuye niveles de glucosa en ayuno y postprandial así como el riesgo relativo de DM que al constituir uno de los factores de riesgo cardiovascular con alta prevalencia reduce la mortalidad.^{47,48,49}

REFERENCIAS

- 1) Bray George A. Etiology and Pathogenesis of obesity. *Clinical Cornerstone* 1999; 2 (3): 1-15
- 2) US Preventive Service Task Force guidelines from guide to clinical preventive service. Section 1 screening. Part C. Metabolic, Nutritional, and environmental disorders. 1996 Williams and Wilkins
- 3) Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen RD. Section 6 in eating disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia nervosa. 1998; 9 Th. Edition. pp1061-1098
- 4) Brye George A. Clinical classification and natural history of overweight. In contemporary diagnosis and management of obesity. 1998; pp 104-130
- 5) X. Formiguera y M. Foz Complicaciones de la obesidad en Obesidad. 1998; pp 93-110.
- 6) P. Björntorp. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:121-34
- 7) Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cor CHE. Abdominal obesity and breast cancer risk. *Ann Int Med* 199; 112:182-186
- 8) Barret-Connor E, Khaw KT, Chir A. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Int Med* 1989;111:783-87
- 9) Blair SN, Kohb IIIHW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in Physical fitness and All-cause mortality. *JAMA* 1995;273(14):1093-98
- 10) The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults- The evidence report. VII 1998.
- 11) Gonzalez Barranco J. Concepto, definición y diagnóstico en : Fundación Mexicana para la salud Obesidad 1999 27-41
- 12) Fanghanel Salmón G, Sánchez Reyes L, Arellano Montaña S, Valdés Lías E, Chavira López J, Rascón Pacheco RA. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria en trabajadores del Hospital General de México. *Salud Pública de México* 1997, 39(5): 427-432.
- 13) Arroyo P, Loria A, Fernández V, Flegal KM, Kuri- Morales P, Olaiz G, Tapia Cpyner R. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adults mexicans in comparison with other large surveys. *Obesity Research* 2000;8(2) 179-85
- 14) Lapidus L, Bengtsson C. Regional obesity as a health hazard in women a prospective study. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:53-9
- 15) Williams SRP, Jones E, Bell W, Davies B, Bourne MW, Eur Heart J. Body habitus and coronary heart diseases in men. 1997;18:376-93

- 16) Kannel WB, Cuppler LA, Romaswami R, Stokes III Kreger BE, Higgins M
Regional obesity and risk of cardiovascular diseases; The Framingham
study. *J Clin Epidemiol*.1999;44(2) 183-90.
- 17) Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosenr B, Speizer FE,
Hennekens CHH. A prospective study of obesity and risk of coronary
heart diseases in women. *N Engl Med*.1990;322:882-9
- 18) Bo. Larsson *Acta Med Scand*, Suppl.723:45-51
- 19) Reichley KB, Mueller WH, hanis CL, Joos SK, Tulloch BR, Barton S,
Schull W . Central obesity and cardiovascular disease risk in Mexican
Americans. *Am J Epidemiol* 1987;125(3) 373-79
- 20) Sten MP, Haffner SM. Do anthropometric differences between mexican-
americans and non-hispanic whites explain ethnic differences in
metabolic variables. *Acta Med Scand*, Suppl.37-44
- 21) Ramsay T G *Endocrinol Metab Clin* 1996; 25(4):847-870
- 22) Snehalatha A, Ramachandran, Satyavani K, Vallab MY, Wiswanathan.
Computer axial tomographic scan measurement of abdominal fat
distribution and its correlation whit anthropometric and insuline secretion
in healty asian indians. *Metabolismo* 1997;46(10):1220-24
- 23) Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: New insight into the
anthropometric classification of fat distribution shown by compute
tomography. *Br Med J* 1983:1691-94
- 24) Schreiner PJ, Pitkanenmij, Pekkanen J, Salomaa VV *J Clin Epidemiol*
1999 año 48(11):1361-67
- 25) Dorice M Czajka-Naris Valoración del estado nutricional. En *Nutrición y*
dietoterapia Krauze Ed Mahan – Arlin.pp 297-317
- 26) Israel RG, Pories WJ, O'Brien KF, McCammon MR *Diabetes Res Clin*
Pract 1990;10 Suppl 1:S145-7
- 27) Hartz AJ, Rupley DC, Rim AA. The association of girth measurement
with diseases in 32.856 women. *Am J Epidemiol*.1984;119 (1) 71-80
- 28) Jousilahti MD, Joumlehto J, Vartiainen E, Pekenen J Body weigth,
cardiovascular risk factors and coronary mortality. *Circulation*.
1996;93:1372-1379.
- 29) Donahue RP, Bloom E, Abbot RD, Reed D, Yano K. Central obesity and
coronary heart diseases in men. *Lancet* 1987 11 abril:821-823
- 30) Ledoux M, Lambert J, Reeder BA, Després JP. Correlation between
cardiovascular diseases risk factors and simple anthropometric
measures. *CMAJ*.1997;suppl 1 157:s44-s56
- 31) Ledoux M, Reeder BA, Després JP. A comparative analisis of weight to
height and waist to hip circumference indices as indicators of the
presence of cardiovascular diseases risk factors. *CMAJ*.1997;suppl 1
157:s32-s8
- 32) Onat A, Sansoy V, Uysal O. Waist circumference and waist to hip in
turkish adults: interrelation with other risk factors and association with
cardiovascular diseases. *Int. J Cardiol*. 1999;70(1) 43-50
- 33) Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, Selby. Genetic and behavioral
determinants of waist-hip ratio and waist circumference. *Obes Res*.1998;
6(6):383-92

- 34) Hans TS, Richimind P, Avenell, Lean ME. Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(2):127-34.
- 35) Raikonen T, Kimsy, Després JP, Perusse L, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometric: Rock analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(8):801-9
- 36) Sing RB, Goshs, Begom R, Metita AS, Hague M. *J Cardiovasc Risk* 1998;5(2):73-7.
- 37) Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. *Obes Res*. 1997; 5(1):16-23
- 38) Ko GT, Chan JC, Woo J, Cockram CS. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(8) 791-2
- 39) Hans TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean MC. *Obes Res*. 1996;4(6): 533-47.
- 40) Molarius A, Seidell JC, Sans S, Toumlehto J, Kuulasmaa K, WHO MONICA project. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations WHO MONICA populations project. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52(12) 1213-1224
- 41) Seidell JC, Hans TS, Feskens EJM, Les MEJ. Narrow hips and broad waist circumference independently contribute to increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med*. 1997;242:401-6
- 42) Lean MEJ, Hans TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Br Med J*. 1995;311:158-61
- 43) Pouliot MC, Després DP, Lemier S, Moorjan S, Bouchard C, Tremblay A. Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-68.
- 44) Lennerl WB, McGee OL. Diabetes and cardiovascular diseases. The Framingham Study. *JAMA* 1979;241(19):2035-38.
- 45) Reeder BA, Senthilselvan A, Després JP, Angel A, Liu Liyan, Wang Hiyan, Simon W. The association of cardiovascular diseases risk factors with abdominal obesity in Canada. *CMAJ* 1997;157 suppl S39-45
- 46) Seidell JC, Cigolin M, Charzew SKJ, Ellsingr BM, DiBiase F, P Björntorp. Hautuast JG, Contalga F. Indicators of fat distribution, serum lipids and blood pressure in European women in born in 1948- the European fat distribution. *Am J Epidemiol* 1989;130(1) 53-65.
- 47) P. Björntorp. *J Int Med* 1998;244:267-69
- 48) Hans TS. Quality of life in relation of overweight and body fat distribution. *Am J Public Health* 1998;88(12):1814-20
- 49) Lapidus L *Int J Med* 1988 12(4):361-8

METODOS DIAGNOSTICOS DE OBESIDAD

Para la evaluación correcta de la obesidad se deben tener en cuenta en forma inicial aspectos de la anamnesis tanto en una forma general, así como en búsqueda de antecedentes familiares o enfermedades de tipo genético que permitan establecer un diagnóstico diferencial y por lo tanto un enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado.

Por otra parte, aún cuando en forma indirecta se puede establecer que exista un incremento de masa grasa, el determinar el grado y distribución de grasa en la forma más exacta posible, ha permitido el desarrollo de múltiples métodos diagnósticos en los últimos 25 años con resultados variables en la práctica clínica, y si bien a algunos los caracteriza su fácil realización, el bajo costo y fácil realización; otros son complejos, costosos y de difícil acceso, esto ha permitido incrementar el conocimiento en la distribución de grasa, así como elegir el método de acuerdo a los objetivos y tipo de paciente.

1.- ANTROPOMETRIA

Se define como la medición de las variaciones de las dimensiones físicas y en la composición global del cuerpo humano.

Este método permite medir indirectamente la obesidad en términos de adiposidad de grasa corporal total, es en general un método sencillo y con escasas dificultades técnicas.

a.- Peso y talla.

La primera es la variable antropométrica más común, se puede realizar con exactitud. El peso se debe establecer siempre con la misma vástula, calibrada y ajustada por la misma persona de ser posible, a una hora fija y en ayuno. El paciente debe estar en ropa interior y descalzo. Para la realización de la segunda, que es elemental para comparar con las tablas antropométricas establecidas para sexo y edad, debe realizarse siempre con el mismo estadímetro. Debe encontrarse el paciente con los talones juntos, el cuerpo estirado (rodillas completamente extendidas, erguido y mirada en ángulo recto con la vertical). Estos dos métodos, permiten valorar como tal la obesidad.

b.- Índice de masa corporal.

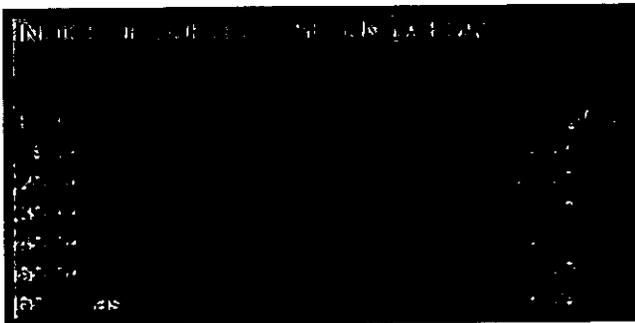
Con los dos parámetros anteriores se puede calcular el índice de masa corporal, el cual es sinónimo de índice de Quetelet (IQ), descrito por un astrónomo belga que en 1869 describió por primera vez la relación entre la altura y el peso.

Este se obtiene de la relación entre el peso corporal en kilogramos, dividido entre la estatura en metros al cuadrado.



Este índice es un instrumento útil que permite una apreciación válida por diversos estudios que demuestran un aumento en la morbilidad al incrementarse los valores de este índice por arriba de ciertos puntos de corte. En estudios de cruce seccional se ha determinado la sensibilidad y especificidad en relación a porcentaje de grasa corporal estandar comparados con hidrodensitometría y se encontró que en hombres la sensibilidad es positiva con un valor predictivo negativo del IQ si el porcentaje de grasa corporal es mayor de 54.5%, en cambio en mujeres los valores corresponden a 26.9%. La sensibilidad de IQ es 2.03 veces mayor para hombres que para mujeres. De acuerdo a la curva ROC (Receiver operator characteristic) los análisis sugieren que existe una sensibilidad de 91% y especificidad de 47% a un IQ de 24.5 kg/m² para hombres y a 22 kg/m² para mujeres.

Este índice es válido para personas adultas entre los 20 y 65 años de edad, aunque es independiente del sexo.



Las consideraciones que deben tenerse en cuenta al estudiar el IQ es que a pesar de que la OMS de la salud establece el grado de obesidad de acuerdo a un consenso, y para una uniformidad clínica y epidemiológica, este debe ser individualizado de acuerdo al grupo poblacional estudiado para que se tenga una

verdadera utilidad clínica en la práctica clínica y evaluación del sujeto con sobrepeso. Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es que en las personas de estatura baja no existe una correspondencia entre el IMC y su porcentaje de sobrepeso, y se sugiere que aquellos sujetos que se encuentren por debajo de la percentila 3 poblacional (menos de 161cm en hombres y menos de 151 cm en mujeres) deben ser considerados con índices de masa corporal mayor o igual a 25kg/m².

Otro punto que debe tenerse en cuenta es la interpretación de IQ en personas con incremento de la masa muscular como los fisicoconstructivistas y otros atletas, en quienes se obtiene cifras elevadas de IQ sin ser obesos, debido a un mayor contenido de masa magra.

c.- Peso relativo a porcentaje de sobrepeso.

Este cálculo compara el peso del sujeto con el promedio de personas de su misma estatura (peso ideal). El cálculo de porcentaje de sobrepeso o índice de broca se obtiene a través de:



The image shows a blacked-out rectangular area containing a mathematical formula. The formula is:
$$\text{Porcentaje de sobrepeso} = \frac{\text{Peso} - \text{Peso ideal}(\text{kg})}{\text{Peso ideal}(\text{kg})} \times 100$$

Se considera que el sujeto es obeso si el exceso de peso para su talla es mayor de 20%, y se infiere que a mayor porcentaje a mayor obesidad.

d.- Circunferencia de cintura

Esta información es básica cuando se trata de conocer la distribución regional de grasa.

Se mide con una cinta métrica flexible e inextensible con el paciente en posición erecta con la cinta en un plano paralelo horizontal y sin ropa en el sitio de medición.

La cinta se coloca en el punto medio entre la arcada costal inferior y la cresta iliáca, al final de una espiración normal.

e.- La circunferencia de cadera.

Al igual que la circunferencia de cintura esta información es elemental para determinar la distribución de grasa, lo cual es importante en las complicaciones derivadas del tipo de obesidad. La medición de cadera es la medida más ancha obtenida a nivel bitrocantérico o a nivel de la circunferencia máxima de la saliente de las nalgas o glúteos a nivel del punto más amplio de dicha zona anatómica,

sin ropa interior. Es considerada una medición valiosa por la información que proporciona sobre la masa muscular y estructura óseofemoral.

f.- La relación cintura cadera

Realizar las dos mediciones anteriores permite clasificar a los sujetos obesos en dos grupos según su distribución predominante de grasa y se obtiene dividiendo la circunferencia de la cintura entre la de la cadera. En los últimos 10 años la relación cintura cadera aumentada ha sido aceptada como el método clínico para identificar pacientes con acumulación abdominal de grasa.

g.- Medición de Pliegues cutáneos.

Denominada también plicometría, es un procedimiento sencillo pero que requiere de la experiencia del examinador, así como la medición de varios pliegues para una estimación más aproximada de grasa. Proporciona una estimación más aproximada de los índices de peso y talla a excepción de personas muy obesas. Cuando se miden los pliegues se está midiendo en realidad el doble del grosor de la epidermis, la fascia subcutánea y el tejido adiposo subcutáneo.

Los plicómetros de precisión están diseñados para ejercer una presión estandarizada y debe tener una superficie de contacto de 20-40 mm², dar lecturas con exactitud de 0.1 mm y ejercer presión constante de 10 gramos por centímetro cuadrado. El porcentaje de grasa se calcula sumando el valor de por lo menos cuatro pliegues: bíceps, tríceps, subescapular y suprailiaco. La desventaja de este método es que mide grasa subcutánea pero no la visceral.

METODOS INSTRUMENTALES

Evidentemente el desarrollo derivado de la necesidad de conocer al grado máximo la composición corporal ha favorecido la aparición de varios métodos de mayor precisión pero alto costo.

a.- Impedancia bioeléctrica (BIA)

Este método se basa en emplear el agua y los electrolitos como conductores de electricidad ya que están presentes solamente en los tejidos libres de grasa, por lo tanto la BIA, es capaz de valorar la masa libre de grasa, lo que nos permitirá calcular el porcentaje de masa adiposa. Esta se realiza a través de un pletismógrafo conectado al cuatro electrodos de superficie, el paciente puede vestido pero descalzo y en posición supina, después de 2.4 hrs de la última comida que debió ser ligera, sin haber hecho ejercicio intenso y sin la ingesta de bebidas alcohólicas, la piel seca, sin sudor y con previa colocación de un gel conductor en los sitios donde se coloquen los electrodos.

Los estudios de valoración realizados con densitometría muestran una correlación entre ambos métodos y que el error estándar entre los dos métodos es de 2.9%. La BIA sin embargo debe ser tomada con reserva en sujetos delgados, ya que sobrevalora el porcentaje de grasa corporal mientras que en aquellos con obesidad extrema subestima el porcentaje de grasa, esto debido a las variaciones en el contenido de agua intracelular/ extracelular.

b.-Absorsíometría dual con rayos X. (DXA)

Aunque inicialmente fueron realizados para determinación de contenido mineral óseo, ha demostrado gran utilidad en obesidad. Se debe realizar en posición supina, en la que se dan dos dosis bajas de rayos X que pasan a través del cuerpo.

Entre las ventajas se incluye la seguridad de administrar a todos los individuos, es de uso fácil y que con estándar apropiado, es muy exacto. Las desventajas incluyen el alto costo, la necesidad de estandarización y que el peso se limita a la tabla.

c.- Hidrodensitometría

Determina la densidad corporal identificando los compartimentos grasos de los no grasos, basado en que la grasa flota en un compartimento de no grasa. La ventaja es que es altamente reproducible, fácil de realizar y requiere solamente un buen balance. La desventaja es que no todos los individuos son capaces de sumergirse completamente en el agua.

d.- Conductividad eléctrica corporal total. (TOBEC)

Se han desarrollado dos instrumentos, uno para niños y otro para adultos para el uso de TOBEC. El principio es similar a los métodos de evaluación de contenido de grasa a través de cambios electromagnéticos que dependen de la relación de grasa y agua. No mide grasa regional y tiene un alto costo, lo que representa una desventaja para su utilización.

TECNICAS DE IMAGEN

a.- Ultrasonido.

El primero de los métodos de imagen utilizado, de bajo costo y poca dificultad, mide la grasa regional, y es de bajo costo, sin embargo ha sido desplazado por la tomografía y resonancia magnética debido a la mayor especificidad y sensibilidad.

b.-Tomografía computada

De los métodos para medir grasa regional, es considerado junto con la resonancia el estandar de oro, sin embargo el costo es elevado, requiere de la interpretación de un experto y no es de facil acceso. Utiliza para su realización radiación y analisis computado para determinar la estructura de organos internos. Un error menor de 1% es factible en series. Para minimizar la dosis de radiación un solo corte a nivel de L4-L5 puede ser utilizado para medición de grasa subcutánea y visceral.

c.-Resonancia magnética

Considerado también un método excelente para la medición de grasa regional, sin embargo al igual que la tomografía requiere de la interpretación adecuada de un radiólogo experimentado. Requiere de tecnología de alto costo y de difícil acceso.

REFERENCIAS

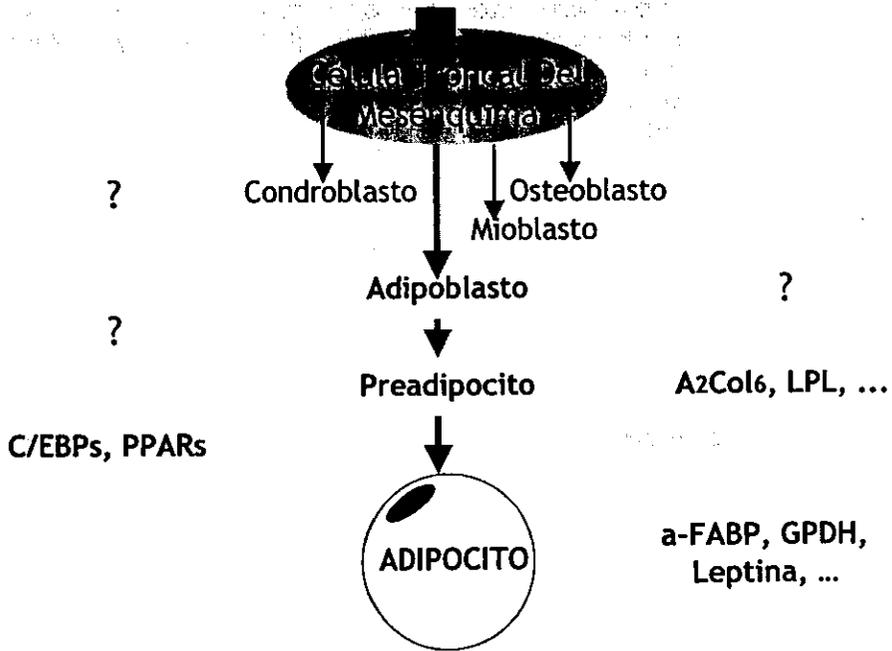
1. Gonzalez Barranco J. Concepto, definición y diagnóstico en : Fundación Mexicana para la salud Obesidad 1999 27-41
2. Formiguera X, Foz M Obesidad: concepto, clasificación y métodos de valoración. En : Obesidad 1998 1-23
3. Eur J Clin Nutr 1994 May;48(5):369-75
4. Williams SRP, Jones E, Bell W, Davies B, Bourne MW, Eur Heart J. 1997;18:376-93
5. Dorice M Czajka-Naris Valoración del estado nutricional. En Nutrición y dietoterapia Krauze Ed Mahan – Arlin. pp 297-317
6. Snehalatha A. Ramachandran, Satyavani K, Vallab MY, Wiswanathan. Metabolismo 1997;46(10):1220-24
7. Ashwell M Col3 TJ, Dixon AK. Br Med J 1983:1691-94
8. Schreiner PJ, Pitkaniemi J, Pekkanen J, Salomaa VV J Clin Epidemiol 1999 año 48(11):1361-67
9. Israel RG, Pories WJ, O'Brien KF, McCammon MR Diabetes Res Clin Pract 1990;10 Suppl 1:S145-7

GENES
RELACIONADOS

TRANSSCRIPCIÓN

MARKERS DE
DIFERENCIACIÓN

Célula Troncal Embrionaria



ADIPOGENESIS

ADIPOGENESIS

La célula adiposa es una célula compleja y altamente especializada con funciones endócrinas (autócrinas y parácrinas), regulada a su vez por factores hormonales, inmunológicos y sustancias neurotransmisoras, cuya función más importante se establece en el balance de energía de muchos vertebrados.

En el hombre el tejido adiposo se encuentra fundamentalmente en dos formas: Tejido Adiposo Blanco (TAB) que almacena energía en forma de triglicéridos cuando existe exceso nutricional y libera ácidos grasos libres durante la privación de alimentos; este tipo de masa grasa se determina por el balance entre ingesta de energía y gasto energético. Las alteraciones llevan a sobrepeso y obesidad, acompañado de desordenes metabólicos asociados con enfermedad cardiovascular. El tejido adiposo pardo (TAP), es el sitio mayor de termogénesis compensatoria para mantener la temperatura corporal. La actividad termogénica es explicada por la actividad de mitocondrias desacopladas que disipan una gran proporción de energía como calor cuando se metabolizan los ácidos grasos libres para producir ATP ¹

ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS DIFERENCIACION DE PREADIPOCITO A ADIPOCITO

Los adipoblastos, son derivados de un precursor mesenquimatoso, también llamada célula madre de la que también derivan otras líneas celulares como condroblastos, osteoblastos y mieloblastos. En el útero existen factores de crecimiento de tejido adiposo fetal desde periodos tempranos hasta el inicio de la proliferación y los factores que interactúan pueden aumentar o suprimir el desarrollo. Este tejido adiposo fetal se desarrolla de una compleja interacción de influencias parácrinas y endócrinas maternas que inician cambios en la adipogénesis desde el preadipocito y donde el papel de tiroxina, glucocorticoides y otras hormonas son claves en el desarrollo del tejido adiposo fetal. Estos cambios hormonales preparan al feto para la vida postnatal con la reserva de energía para sobrevivir en periodos de ayuno. ²

La primera observación morfológica de estas células fue reportada por Fried y cols. en 1992, actualmente existen 2 líneas celulares de cultivo *in vitro* (3T3-L1 y F-442A), en donde puede ser estudiada en forma amplia la adipogénesis con la adición de ácido retinoico (AR).³ Lo que ha permitido el conocimiento de una mejor diferenciación donde 2 fases pueden ser distinguidas:

1.- La primera, entre el día 2 y 5 después de la formación del cuerpo embriónico, corresponde a un periodo permisivo en el que todas las células son influenciadas por todos los *trans-AR*.

2.- La segunda fase corresponde al periodo permisivo para la diferenciación terminal y en la que se requieren hormonas adipogénicas para la diferenciación de las líneas celulares a preadipocitos.

Así como una célula madura tiene la capacidad lipogénica y lipolítica se cree que estas células formadas *in vitro*, tienen esa capacidad desde su formación. Por otro lado, se desconoce sobre la existencia de un adipoblasto común o distinto para TAB o TAP y se ha llegado a considerar una plasticidad potencial o bien que en la línea de adipocitos pardos está generada por factores transactivadores requeridos para expresar proteínas desacopladoras, específicamente la tipo 1 (UCP1). además la clonación de un coactivador de la transcripción de receptores nucleares llamados coactivadores o receptores activados de peroxisoma proliferativo (PPARs) γ , que ha sido recientemente reportado en grasa parda pero no en grasa blanca.⁴

Para que se lleve a cabo una diferenciación de los preadipocitos a adipocitos, es necesaria la presencia de factores que lleven a la diferenciación, tales como ácido lisofosfatídico, cuya producción está mediada por catecolaminas via receptores alfa-2 adrenérgicos y a la cadena α del colágeno tipo IV (A2 COL6), así como varias hormonas y factores de crecimiento, así como ácido araquidónico y algunos de sus metabolitos que modulan la diferenciación.⁵

Esta diferenciación de la célula madre en adipocitos inhibe el desarrollo de la línea de miocito esquelético, en las líneas celulares de cultivo esto depende de la concentración de RA, así como de la expresión de la proteína fijadora de ácidos grasos al adipocito (α -FABP) fundamentalmente y de los genes de miogenina, cuya expresión es paralela al desarrollo de adipocitos y miocitos, de manera que si incrementa el α -FABP, disminuye la miogenina y si aumenta ésta última, incrementa α -FABP, otro aspecto que incluye es la expresión de genes marcadores de miogénesis esquelética semejantes al Myf5 o MyoD, requeridos para conocer el desarrollo de precursores mioblasticos, lo que sugiere que existe un periodo permisivo para el desarrollo de ambas líneas.

En la diferenciación terminal, factores de transcripción claves están caracterizados por las proteínas fijadoras CCAAT que son proteínas C/EBPs y cuya expresión no es estricta de tejido adiposo y los PPARs que son una superfamilia de receptores nucleares de hormonas y más abundantes en adipocitos que en cualquier otra célula.^{1,6}

La familia C/EBP

Está constituida por tres miembros α , β y δ , están implicados en la inducción del adipocito y poseen una región básica C-terminal/ leucine zipper (bZIP), lo que confiere la capacidad de unión al DNA en la región básica y capacidad para dimerizar (bZIP) ya sea como heterodímero o como homodímeros como los miembros de la familia.

C/EBP α

Tiene un papel muy importante, ya que se expresa antes del inicio de la transcripción de muchos genes adipocito-específicos, sin embargo los promotores proximales de muchos de estos genes contienen sitios de unión a C/EBP. Se ha mostrado que la expresión de la misma es suficiente para inducir diferenciación de los preadipocitos 3T3-L1 en adipocitos sin el uso de inductores externos y su ausencia lleva a interrupción de la adipogénesis. Su efecto lo lleva a cabo a través del bloqueo de la mitosis de los adipocitos y justo cuando la mitosis cesa, se encuentra la expresión de mismo, se han asociado dos proteínas en este bloqueo: la GADD45 y p21. Otra función es mantener el estado de diferenciación a través de la autoactivación de los genes adipocito-específicos.

La C/EBP β y δ .

Es muy probable que estas tengan una acción más temprana como activadores transcripcionales en la secuencia de eventos que llevan a la diferenciación de adipocitos, pero en una forma transitoria, que puede dar origen a la expresión de C/EBP α . Dos de los inductores de la diferenciación parecen ser responsables de la expresión de estos factores: para La C/EBP β el cAMP y los glucocorticoides para La C/EBP δ , por lo que se desconoce si estos dos factores son la causa o el efecto de la reentrada del adipocito al ciclo celular como una expansión mitótica clonal cuando se llevó a cabo la diferenciación y efecto de C/EBP α ; sin embargo con la presencia de estas dos isoformas se acelera la adipogénesis de la línea celular estudiada.⁷

Se sabe que además de la expresión en la diferenciación la C/EBP β puede estar regulada por modificaciones post-translationales y por interacción con chaperones moleculares, que no se sabe si modifica su expresión durante el proceso de diferenciación. La expresión ectópica de proteínas activadoras hepáticas acelera la diferenciación y la sobreexpresión de proteínas inhibidoras hepáticas bloquea la diferenciación. Otra de las funciones encontradas es la inducción del PPAR γ .

Otros miembros de la familia C/EBP

CHO-10/GADD153. Estos factores de transcripción heterodimeriza con otras isoformas y funciona como inhibidor dominante de la transcripción por unión a otros elementos de respuesta, sin embargo tiene también la capacidad de activar la transcripción por unión a otros elementos de respuesta, y cuando se expresan ectópicamente inhiben la diferenciación de adipocitos.^{8,9}

Familia de PPAR

Un subgrupo de los receptores nucleares de hormonas han sido recientemente implicados en la activación transcripcional y diferenciación de adipocitos, también se ha mostrado que puede inducir diferenciación en la célula madre, en el preadipocito y mioblasto. Sin embargo la expresión ectópica puede inducir adipogénesis en fibroblastos. Además elementos de respuesta (PPREs) se han identificado y también participan en activación transcripcional, estos incluyen genes que codifican la proteína fijadora de ácidos grasos adiposo, carboxinasa fosfoenolpiruvato, lipoprotein lipasa y Esteril CoA desaturasa.^{10,11} Se han identificado 3 miembros de la familia PPARs:

PPAR α .

Es el primer miembro identificado y clonado como un receptor huérfano activado por ácidos grasos que inducen proliferación de peroxisomas primariamente en el hígado.

En forma subsecuente se el PPARs δ , también conocido o referido como PPAR β , NUC1 y FAAR y finalmente el PPAR γ .

Estos tres subtipos tienen un alto grado de similitud en las secuencias de aminoácidos y esto se refleja en las similitudes fisiológicas y que los receptores son por componentes estructuralmente relacionados y unidos a heterodímeros (con un receptor X retinoide), sin embargo in vivo los tres subtipos tienen diferentes roles, en principio tienen una distribución tisular muy diferente, tienen diferentes afinidades y son activadas por diferentes activadores y ligandos. También son activados por ácidos grasos de cadena larga, metabolitos de ácidos grasos y ciertas drogas a través de verdaderos ligandos o en forma indirecta, entre ellos se encuentra las tiazolidinedionas, prostaglandinas, derivados de J2, carbaprostaciclina, leucotrieno B4 y otros, por lo que se infiere que otros ligandos pueden ser encontrados. Un segundo factor de transcripción que ha sido inducido tempranamente en la diferenciación *ADD1/SREBP1*, parecen promover la formación de ligandos PPAR δ .¹²

PPAR γ :

Es el más específico de los PPARs para tejido adiposo, se expresa a altos niveles en tejido adiposo y en líneas celulares la concentración es baja, dos isoformas han sido generaladas la PPAR γ 1 y PPAR γ 2, de las cuales la segunda parece ser la más específica para tejido adiposo, además diferencias funcionales entre las dos isoformas no han sido identificadas. Este, junto con el PPARs δ son fuertemente expresados durante la fase de determinación de la célula madre, sugiriendo que este puede ser un candidato para gen maestro involucrado en los precursores mesenquimatosos en la línea del adipocito.

PPAR α y PPAR δ se expresan en muchas líneas celulares y tejido adiposo a niveles más o menos constantes, lo que sugiere que la expresión de los mismos generan cambios en la diferenciación temprana.

Respecto al PPAR α , incrementa durante la adipogénesis, sin embargo también se encuentra en altas concentraciones en tejido adiposo pardo, sin embargo el nivel en el tejido adiposo blanco y en las líneas celulares de adipocitos es extremadamente bajo, por lo que se considera que tiene un papel mayor en la regulación de la β -oxidación peroxisomal más que en el desarrollo del tejido adiposo.^{1,8,9}

Cooperación entre miembros de las familias C/EBP y PPAR γ

La C/EBP β activa la expresión de C/EBP α y PPAR γ , incluso se considera que es el que se expresa primero, para que una vez activada C/EBP α se continúe la expresión a través de la autoactivación transcripcional. Por otra parte parecen tener C/EBP α y PPAR γ una acción sinérgica y activación recíproca transcripcional.⁸

Factor de preadipocito 1 (Pref 1)

También llamado factor epidermal, inhibe la diferenciación del tejido adiposo. Los miembros de la familia de proteínas de factor de crecimiento epidermal (EGF) son unidas a la membrana o secretan proteínas que actúan en el crecimiento celular y diferenciación del adipocito, el cual una vez unido a la superficie celular del receptor de EGF actúa como una señal de proliferación crecimiento, inhibición y diferenciación en un número de sistemas junto con el factor de crecimiento fibroblástico alfa. Se considera que en la adipogénesis existen múltiples formas modificadas generadas por plegamientos y glucosilación con una función regulatoria única en este proceso y se considera que su expresión es necesaria para la inducción de C/EBP α y PPAR γ en la diferenciación del adipocito.

Por otra parte los efectos inhibitorios de fibronectina y colágeno en la diferenciación del adipocito indican que el citoesqueleto es un requisito también para la diferenciación de la célula adiposa.^{13,14}

Factor inhibitorio de leucemia (LIF) y receptor de LIF(LIFs)

Recientemente se ha observado que los genes de LIF y LIFs regulados durante la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, y como su expresión es durante el primer paso de la diferenciación se considera que tiene un papel regulatorio, sin embargo estudios experimentales han mostrado que la pérdida de los mismos no previene el desarrollo de tejido adiposo, sin embargo un factor a tener en cuenta es que las citoquinas relacionadas con LIF como IL-6 pueden compensar la pérdida de LIF tanto in vivo como in vitro y que tanto LIF como su receptor tiene un papel importante en la adipogénesis.¹

Papel del ácido retinoico (RA)

Se ha reconocido como un potente inhibidor de la diferenciación de adipocitos en diferentes líneas celulares, los efectos son mediados a través de dos tipos de receptores nucleares hormonales: Receptores de ácido retinoico (RARs) y Receptores de Retinoides X (RXRs). Estudios realizados con RAR y RXR con agonistas y antagonistas específicos indican que la inhibición de la diferenciación de adipocitos está mediada por un RARs. El efecto está limitado al período que sigue inmediatamente a la diferenciación con agentes hormonales, precediendo a la expresión de C/EBP y sin interferir en la expresión del mismo. El mecanismo por el cual induce la inhibición no se conoce sin embargo recientes hallazgos sugieren que no está mediado por genes sino que interfiere en la transcripción por competición con estos factores de transcripción para un cofactor limitante y común.^{1,8}

Proteínas G

En modelos *in vitro* en líneas celulares embrionarias, específicamente 3T3-L1, se ha mostrado que las proteínas Gs α y G α 2 también modulan los fibroblastos a adipocitos en respuesta a inductores glucocorticoides, en una respuesta que parecía ser mediada por el factor de preadipocito 1 (*pref-1*) ya que estas se expresan en un ambiente de elevado AMPc intracelular o no influenciado, lo que demuestra la independencia de las proteínas G.^{15,16}

Hormonas adipogénicas.

Las hormonas con funciones adipogénicas incluyen glucocorticoides, prostaciclina, insulina y hormona de crecimiento que media sus efectos en forma indirecta a través de la secreción del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1). Todas ellas tienen papeles cardinales por la regulación de la expresión de numerosos genes y por incremento en la producción de prostaciclina que actúan como un efecto intracrino, autócrino y paracrino, ya sea *in vivo* o *in vitro*, además frente a un estímulo aumentan la diferenciación del adipocito vía activación de PPARs que modulan la expresión de varios genes relacionados con lípidos involucrados.^{17,18}

ACTIVACIÓN TRANSCRIPCIONAL DE LA SÍNTESIS DE GRASA Y DIFERENCIACIÓN DE TEJIDO ADIPOSO.

a.- La expresión de genes que regulan enzimas lipogénicas inducibles para la síntesis de grasa (como la sintasa ácido grasa, enzima malica y citrato liasa, ATP, aciltransferasa glicerol 3- fosfato mitocondrial), están reguladas por estímulos nutricionales y por los niveles de insulina, considerada la mayor hormona anabólica, glucagon liberado en la ingesta alimentaria, triyodotironina y glucocorticoides, estas enzimas y hormonas contribuyen a la regulación de genes que junto con los complejos ligando- receptor y el PPAR se unen en la secuencia y regulan la transcripción génica con participación de c AMP como segundo mensajero. El índice de síntesis de ácidos grasos disminuye 1-2 días de ayuno, mientras dietas altas en carbohidratos y dieta libre en grasa estimula la síntesis de ácidos grasos, la cual se encuentra elevada en tejidos lipogénicos

b.- La regulación del promotor del Gen de sintasa de ácido graso (FAS), es llevada a cabo por el gen CAT (cloranfenicol-aciltransferasa) localizado en el extremo 5' y es altamente expresado en tejidos que normalmente expresan altos niveles de RNAm FAS, pero no en otros tejidos, observa también un incremento en la actividad con la administración de glucocorticoides en hígado, tejido adiposo, pulmón, corazón y bazo, por lo que se considera que la presencia de este promotor es suficiente pero no específica para la región transcripcional de varios estímulos.

Por otra parte los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) pueden suprimir la expresión de varios genes involucrados en el metabolismo hepático lipídico, incluyendo el gen de FAS, aunque es posible que múltiples elementos sean necesarios para la supresión del gen FAS para transcripción por PUFAs y que sólo existe un elemento promotor.

c.- La respuesta de insulina en la FAS está incrementada por un aumento en el número de receptores para insulina durante la diferenciación del adipocito. Esta hormona, junto con la IGF-1 tienen activación transcripcional del gen a través de algunos factores y regulan la transcripción de numerosos genes en una variedad de tipos celulares; de los mejor estudiados son la Carboxinasa fosfoendopiruvato (PEPCK), que es regulado negativamente por insulina y participa en la gluconeogénesis.¹³

FUNCIÓN DEL PREADIPOCITO CON LA EDAD

Cambios sustanciales ocurren en la distribución de tejido graso y la función que tiene entre la edad media y edad avanzada. Después de que ocurre el pico de la masa grasa, se presenta una disminución de peso que se acompaña de disminución masa grasa y porcentaje de grasa corporal, lo que se asocia con reducción de la reserva nutricional y cambios en la función de tejido graso, que incluyen resistencia a la insulina, hiperlipidemias y otras alteraciones.

El tamaño de la célula grasa está reducido, así como la capacidad de acumular lípidos, debido a la respuesta alterada a estímulos lipolíticos; también existe una disminución de la respuesta a insulina probablemente por cambios relacionados al postreceptor. Estos cambios junto con la disminución de otros factores de crecimiento y sustancias pueden tener dificultades en la diferenciación de los preadipocitos.

La vía de diferenciación de los adipocitos se lleva a cabo por la activación de vías comunes en la que se incluye hormonas de crecimiento, factores de transcripción, el sistema adenilato ciclasa, miembros de la familia de PPAR y C/EBP, estos factores que regulan como mencionamos previamente la diferenciación del preadipocito a adipocito, llevan a cambios coordinados en la expresión de alrededor de 600 genes que llevan a la adquisición y mantenimiento del fenotipo de la célula grasa. La grasa café específicamente que se encuentra en varios depósitos de grasa y que es esencial para mantener la homeostasis térmica, se encuentra disminuida en los preadipocitos cuando avanza la edad.

Por otra parte, tomando en cuenta que el número de células grasas depende del balance entre el índice de células grasas de nueva formación y el índice de los depósitos de grasa. Ya que cada preadipocito representa un millón de células grasas, la disminución de preadipocitos por sí misma reduce el número de adipocitos, pero también la pérdida celular se lleva a cabo por muerte celular o pérdida de lípidos. Por otra parte aunque no está muy claro el mecanismo, se ha observado que existe apoptosis de preadipocitos.

Finalmente la capacidad de replicación también está disminuida en cultivos de preadipocitos, de esta forma la disminución de preadipocitos, de factores de transcripción y disminución del tamaño y número celular llevan a una pérdida de tejido adiposo irreversible, por lo que se ha sugerido que el conocimiento de estos mecanismos alterados lleve a desarrollar métodos que permitan restaurar el número y función de la célula grasa.¹⁹

1. Dani C - Cells Tissues Organs - 1999; 165(3-4): 173-80
2. Martin RJ; Hausman GJ; Hausman DB Proc Soc Exp Biol Med - 1998 Dec; 219(3): 200-10
3. Cowherd RM; Lyle RE; McGehee RE Jr Semin Cell Dev Biol - 1999 Feb; 10(1): 3-10
4. Tai TAC; Jennermann C; Brown KK; Oliver BB; MacGinnitie MA; Wilkison WO; Brown HR; Lehmann JM; Kliewer SA; Morris DC; Graves RA J Biol Chem - 1996 Nov 22; 271(47): 29909-14
5. Pages G; Girard A; Jeanneton O; Barbe P; Wolf C; Lafontan M; Valet P; Saulnier-Blache JS Ann N Y Acad Sci - 2000 Apr; 905: 159-64
6. Wu Z; Puigserver P; Spiegelman BM Curr Opin Cell Biol - 1999 Dec; 11(6): 689-94
7. Lane MD; Tang QQ; Jiang MS
8. Mandrup S - J Biol Chem - 1997 Feb 28; 272(9): 5367-70
9. Gregoire FM - Physiol Rev - 1998 Jul; 78(3): 783-809
10. Grimaldi PA; Teboul L; Gaillard D; Armengod AV; Amri EZ Mol Cell Biochem - 1999 Feb; 192(1-2): 63-8
11. Kim YC - Biochem Biophys Res Commun - 1999 Dec 9; 266(1): 1-4
12. Spiegelman BM; Hu E; Kim JB; Brun R Biochimie - 1997 Feb-Mar; 79(2-3): 111-2
13. Sook Sul Hei, Cynthia M. Smas. Wang Dong Chen Li. Prog Nuc Ac Res Mol Biol- 1998; 60: 317-45
14. Smas CM - Int J Obes Relat Metab Disord - 1996 Mar; 20 Suppl 3: S65-72
15. Wang HY - Int J Obes Relat Metab Disord - 1996 Mar; 20 Suppl 3: S26-31
16. Wolf G - Nutr Rev - 1999 Oct; 57(10): 324-6
17. Ailhaud G - Ann Endocrinol (Paris) - 1997; 58(2): 129-31
18. Richelsen B - Horm Res - 1997; 48 Suppl 5: 105-10
19. Kirkland L. James, Dobson E. Dèbora.-J Am Ger Soc 1997 ;45(8) :959-967.

FISIOPATOLOGIA DE LA OBESIDAD

El conocimiento fisiopatológico de la obesidad implica la interacción de una serie de factores que no alcanzan a ser comprendidos e integrados aún por la complejidad que representa, esto se refleja en una práctica clínica donde las opciones de tratamiento son amplias y donde la orientación clínica es esencial para la selección del tratamiento.

La explicación inicial al desarrollo de la obesidad es que se origina en un balance positivo de energía derivado del incremento en la ingesta o una disminución de la salida de energía o ambos, así como una disminución de la actividad física. Ya que la observación demuestra que gran parte de la población mantiene su peso corporal sin esfuerzo y sin limitar de forma voluntaria su ingesta alimenticia, sin embargo, pequeños aumentos en la ingesta calórica se acompañan de incrementos en el gasto energético y por lo tanto no se traducen un aumento apreciable del peso corporal. Por lo tanto, las fases largas y progresivas de acumulación de grasa en el organismo denominadas fases dinámicas de obesidad se relacionan sobretodo con un desajuste o desequilibrio crónico entre estos dos componentes que son determinantes ante la presencia de alteraciones de tipo genético-metabólico y donde la respuesta neuroendocrina representa la parte fundamental en la conducta del sujeto a la ingesta alimenticia.^{1,2,3}

FACTORES GENETICOS

La importancia en la patogenia de la enfermedad está bien definida, ya que un número de defectos genéticos específicos pueden producir obesidad en el humano y en casos en los que no está definida debe considerarse una susceptibilidad genética desconocida. En modelos de experimentación animal utilizados para la expresión génica define alteración de un solo gen como *ob/ob*, *db/db*, *fa/fa*, *cpe^{fat}*, *tub/tub⁻*, *A^y/a*, *KK*; alteraciones multigénicas como *BSB*, *NZO*, *AKR*, *OM* y de tipo transgénico como de tipo *knockouts* *BAT*, *WAT*, receptor beta 3 adrenérgico y también se consideran receptor tipo 2 de glucocorticoide y la sobreexpresión de *GLUT 4* y hormona liberadora de corticotrofina.

En humanos se describen también estudios clínicos en gemelos adoptados o familias y la heredabilidad estimada varía en un rango de 0,6 a 0,9 para gemelos y de 0,2 a 0,4 en adoptados y en familias, los defectos encontrados se localizan en la producción y procesamiento de proopiomelanocortina (POMC) la cual produce hormona estimulante de melanocitos(MSH). Defectos en el sistema receptor de melanocortina α -MSH parece ser el mas común. Además el gen que codifica la leptina que se produce en las células grasas. también se asocia con obesidad ya que los receptores ampliamente distribuidos dan una variedad genética, se sabe además que la leptina modula la expresión de péptidos hipotalámicos y reduce la expresión de neuropéptido Y(NPY), e incrementa la expresión de α -MSH derivada de POMC.

En otras familias se ha encontrado un defecto en la prohormona convertasa 1. En otras investigaciones, se identifican defectos en el gen que expresa el receptor activado proliferador de peroxisomas, este producto génico se involucra en la diferenciación celular. Finalmente en mujeres obesas también se ha reportado defecto en la subunidad beta del receptor de la hormona tiroidea.^{1,3,4}

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS DE LA NEUROENDOCRINOLOGIA EN LA OBESIDAD

Las alteraciones en la regulación de la ingesta calórica tienen un papel importante en la fisiopatología de la obesidad humana pero en un grado diverso en los diferentes paciente obesos. Independientemente de que la ingesta está regulada en parte por un acto voluntario, existen evidencias de que está regulado por influencias sociales, culturales y genéticas y que a pesar de eso la corteza cerebral, específicamente los núcleos arqueado y paraventricular situados en el hipotálamo ventromedial, desempeñan un papel importante a través de regulación de peso corporal, modulando la ingesta calórica y gasto energético; esto lleva a impulsos positivos y negativos que incluyen el grado de distensión gástrica e intestinal, los efectos de los nutrientes y de sus reservas, las consecuencias de señales producidas en el metabolismo hepático y las producidas por los péptidos y hormonas liberadas en el tracto gastrointestinal y cerebral. Al hipotálamo llegan diversos estímulos nerviosos vía vagal y catecolaminérgico que se traducen a su vez en la producción y liberación de péptidos que afectan la ingesta calórica e influyen sobre el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófisis. Estos son liberados en el cerebro y pueden actuar localmente o ser secretados con una función paracrina o liberados a la circulación.¹

Estas señales pueden ser divididas en dos niveles.

- 1.- En asa corta que comprende señales de saciedad, respondiendo al acto de alimentación y mediado por vías vagales a centros del SNC.
- 2.- Asa larga que involucra señales de adipocitos mediada por hormonas y neuropéptidos.

El blanco de éstas señales de adiposidad es el hipotálamo y estas señales, su regulación la interconexión, constituyen un importante control de la homeostasis energética. Las señales más importantes a este nivel las ejercen leptina e insulina, liberadas a la circulación en respuesta a la masa grasa o a la alimentación, las cuales activan señales catabólicas que disminuyen el apetito o incrementan el gasto energético, o bien inhiben señales anabólicas en el hipotálamo que incrementan el apetito y/o disminuyen el gasto energético.⁵

En la obesidad central que por su trascendencia y elevado riesgo de comorbilidades, se sugiere que las alteraciones neuroendocrinas tienen un papel central donde alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, secreción de cortisol, inhibición de hormona del crecimiento, en las hormonas sexuales y en la

insulina y defectos en el sistema nervioso simpático, están dados por polimorfismos vía receptores glucocorticoides en el cerebro que llevan a un pobre control de la secreción del cortisol, obesidad central y resistencia a la insulina.⁶

LEPTINA

La leptina es una proteína plasmática de 16 kDa. Claramente es la más importante de las hormonas que influyen en la liberación de ácidos grasos, por muchos años se ha reconocido la expresión fenotípica causada por el gen *ob* y donde se han identificado 3 mutaciones. Se sintetizan en el tejido adiposo blanco y aunque inicialmente se creyó que este péptido realizaba una función reguladora, actualmente se sabe que los defectos en el gen o en sus receptores pueden llevar a una resistencia a la leptina. La evidencia de que la leptina disminuye la ingesta alimenticia a través de un efecto central en los receptores de la leptina, hipotalámicos y aumenta el gasto energético a través de la activación del sistema nervioso simpático y la proteína desacopladora 2 (ucp 2).

Aunque se sabe que la leptina es una hormona originada primariamente en el tejido adiposo, también Little, Harris y Cols han considerado la posibilidad de que el cerebro secreta leptina así como otras sustancias denominadas neurohormonas. Ellos encontraron que las concentraciones en la vena yugular interna son más altas que en sangre periférica, lo cual también está determinado por el sexo y debido en parte a la sexualidad dimórfica cerebral. En estudios realizados en muestras simultáneas arteriovenosas se encontró que las concentraciones son más altas en mujeres delgadas y hombres obesos con porcentajes incrementados de 36% en obesos versus 3% en sujetos delgados. Por otro lado aún no se localiza el sitio de liberación de leptina a nivel cerebral, a pesar de que el flujo venoso yugular drena de la región cortical no se ha encontrado regiones específicas de secreción de leptina. Esto establece diferencias en la secreción no solo en relación al índice de masa corporal sino también al sexo.^{7,8}

En humanos los niveles de leptina plasmático, están incrementados en sujetos obesos, lo que sugiere que la leptina se libera del tejido adiposo en relación a la adiposidad. Hillevi en 64 pacientes postmenopáusicos encuentra que la leptina correlaciona con la ingesta de nutrientes, y que cuando se normaliza el contenido de masa grasa corporal, la correlación reduce significativamente.⁹

Se sabe que primariamente la leptina se produce en el adipocito, en forma reciente se describe también que el perfil metabólico depende de la localización de los depósitos de grasa, por lo tanto se ha concebido la idea de que la leptina es secretada en diferentes cantidades por adipocitos viscerales comparados con adipocitos subcutáneos.

Varios estudios in vitro, dirigidos a buscar la localización de la especificidad del gen *ob* y sus receptores, revelan altos niveles de leptina en los compartimientos intraabdominales, mientras que otros han documentado el incremento de su expresión en adipocitos subcutáneos, también se ha reportado que la circunferencia de cintura o la relación cintura-cadera, correlaciona positivamente con las concentraciones plasmáticas de leptina en estudios clínicos.

La importancia del sitio de tejido adiposo y producción de leptina es por su participación en el desarrollo de anomalías metabólicas relacionadas con obesidad, que incluyen, resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis con proporciones epidémicas en países del primer mundo.

Debe tenerse en cuenta además que las concentraciones de leptina parecen seguir un ritmo circadiano, y en el que se encuentra que la acrofase está después de la medianoche en todos los sujetos. La amplitud de los pulsos incrementa en sujetos obesos de un 280% a 420% en sujetos con obesidad inferior y superior respectivamente, además de que la pérdida de peso mayor del 50% fue asociada con disminución del 55% del promedio de las concentraciones de leptina en las 24 hrs en mujeres obesas. Sin embargo el ritmo permaneció sin cambios por lo que se infiere que una sola determinación de leptina no es indicador del promedio de la concentración de leptina en 24 hrs.¹⁰

La regulación hormonal del tejido visceral está dirigida por hormonas como glucocorticoides e insulina, sin embargo no existe un mecanismo claro de cómo el gen *ob* y la secreción de leptina modifica esta respuesta. Se ha propuesto que estas dos hormonas son sobrereguladoras. Los glucocorticoides incrementan el RNAm del gen *ob* y la producción de leptina con dosis farmacológicas en adipocitos viscerales y subcutáneos, pero el papel de las concentraciones fisiológicas de glucocorticoide no se ha establecido, especialmente en la relación inversa que existe entre las fluctuaciones de leptina y cortisol. Los efectos de la insulina son más controversiales y aunque la insulina administrada en menos de 3 hrs no tiene un efecto estimulador, Clamps hiperinsulinémicos largos resultan en el incremento de las concentraciones de leptina. Cuando la insulina se combina con glucocorticoides se ha encontrado un efecto de sinergismo y antagonismo. En esta respuesta se ha implicado el papel de cAMP. Con esto se ha concluido que los glucocorticoides a concentraciones fisiológicas aumentan la secreción de leptina en grasa visceral y que este efecto es más pronunciado debido a la respuesta del gen *ob* que contribuye también a las anomalías metabólicas asociadas con obesidad central por acciones parácrinas y endócrinas de hiperleptinemia en adipocitos e hígado.^{11,37}

En relación a la insulina los sujetos obesos y sus familiares tienen marcada obesidad, hiperfagia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, bajo gasto energético y esterilidad. La administración de leptina recombinante exógena en monos, revierte estas alteraciones metabólicas, tanto los genes *ob* como *db*, producen alteraciones similares, sin embargo, los segundos no responden a la

leptina recombinante, lo que sugiere un defecto en las vías de señales de la leptina .

En estudios realizados con clamp hiperinsulinémico euglicémico, los hombres tienen más bajos niveles de leptina comparados con las mujeres obesas.¹² Se sabe también que la leptina no afecta los niveles de captación basal de glucosa en adipositos así como tampoco tiene efecto en la captación de glucosa estimulada por insulina en preadipocitos humanos, sin embargo el efecto autocrino de la leptina en obesidad visceral y subcutánea, refleja que existe una diferente producción de leptina dependiendo de la localización del tejido adiposo, encontrándose que los efectos paracrinos de leptina inhiben la captación de glucosa estimulada por insulina y subsecuentemente la lipogénesis en tejido adiposo, sin embargo aunque diversos estudios reconocen la asociación de leptina en el metabolismo de la glucosa y obesidad visceral Zhang y cols., han encontrado una mayor secreción de leptina en adipocitos subcutáneos que en adipocitos viscerales, por lo que se infiere que contribuye de una forma poco significativa a la circulación de leptina y por lo tanto al control de retroalimentación del peso corporal.¹³

Dentro de los péptidos y hormonas que también influyen en la regulación del apetito se incluye en neuropéptido Y, el cual se expresa en diferentes regiones cerebrales y la activación de la expresión génica en respuesta a la alimentación es una característica única del núcleo arcuato. Se ha sugerido que la deficiencia de leptina en el hipotálamo como consecuencia de los niveles de leptina plasmática, tiene un papel en la activación de las neuronas secretoras del neuropéptido Y a través de receptores ob-Rb localizados en estas células y que define un fenotipo característico que influye en la activación de la saciedad por alimentos y que tiene un papel central en la respuesta adaptativa al balance de energía negativa.^{14,37}

NEUROPEPTIDO Y (NPY)

El papel orexigénico de este péptido descubierto en 1982, ha mostrado que ejerce un gran número de efectos en la conducta regulados por vías neurales centrales, y ha sido implicado en la memoria, ansiedad, ritmos circadianos, termorregulación, liberación de hipófisis anterior de GH, LH y ACTH, sin embargo el efecto más importante es la regulación de la conducta alimenticia, homeostasis de la energía corporal, secreción de insulina, regulación de la glucosa hepática, actividad de la lipoproteinlipasa. Se localiza en núcleo paraventricular y núcleo arcuato y actúa vía receptores Y1 y Y5 capaces de estimular la ingesta de alimentos mientras muchos antagonistas Y1 bloquean la acción del neuropéptido y disminuyen la ingesta, no se ha encontrado que el Y5 sea un receptor de la ingesta alimenticia. Se cree que el neuropéptido Y es también responsable de la hiperfagia que se observa en numerosos modelos de obesidad monogénica, semejante como ob/ob, db/db y *fafa*, todos estos modelos se caracterizan por defectos en la señal de leptina en el núcleo arcuato que activan al neuropéptido Y en ausencia o deficiencia de la misma.¹⁵

El bloqueo de los receptores NPY1 con el antagonista J—104870 en ratas Souker sugieren que es selectivo y potente con biodisponibilidad oral y penetrabilidad celular.

El neuropéptido Y5 es un aminoácido neuromodulador abundantemente expresado en cerebro, al igual que el tipo 1, está implicado en la regulación de ingesta alimenticia y peso corporal. El efecto estimulatorio en el apetito es traducido por las proteínas G acopladas al receptor npy Y5 y estudios realizados para inactivación de este gen receptor en obesidad moderada, favorecen el incremento de peso, la ingesta de alimentos y adiposidad, en cambio la deficiencia de neuropéptido Y disminuye la obesidad en los síndromes donde hay deficiencia de leptina, pero estos efectos no son mediados a través del receptor.^{14,16}

En últimas fechas se ha evaluado la actividad de este eje, valores antropométricos metabólicos y hemidnámicos como predictor de riesgo cardiovascular y explicado por la función alterada de este eje en obesidad superior.^{17,18}

OTROS PEPTIDOS QUE INTERVIENEN EN EL CONTROL DE LA INGESTA

Galanina

Este péptido producido en el hipotálamo se relaciona con la preferencia de una dieta rica en grasas de tipo animal, esto se ha relacionado con un grupo de células hipotalámicas que muestran una actividad peptidérgica en relación a ala dieta grasa, glucosa circulante y grasa corporal, esta actividad peptidérgica se eleva significativamente la producción de galanina hasta en un 40% asociado a una dieta alta en grasa, pero no muestra una relación con la ingesta de carbohidratos ni proteínas. Este cambios es evidente específicamente en las neuronas de la región parvocelular anterior del núcleo paraventricular y en las terminales contenidas en la eminencia media . Las concentraciones plasmáticas de galanina se han encontrado incrementadas en forma progresiva a partir de índices de masa corporal de 25Kg/m2 junto con NPY , que también se encuentra incrementado en esta condición, sin embargo en mujeres con anorexia nervosa son iguales a los controles.^{19,20}

Péptido tipo 1 parecido al glucagon (GLP-1)

Involucrado también en la supresión de apetito, la administración de GLP-1 en sujetos normales y con sobrepeso disminuye la ingesta de alimentos y suprime el apetito muy probablemente debido a incremento de la saciedad mediado por señales gástricas aferentes.²¹

Péptido relacionado con el gen de la Calcitonina (CGRP)

Relacionado con la regulación del apetito se ha estudiado en sujetos obesos antes y después de la pérdida de peso y en sujetos con peso normal como grupo control, comparando un equivalente de calorías de grasas vs carbohidratos y se ha encontrado que la concentración de CGRP es más alta en sujetos obesos que en grupo control y después de la pérdida de peso permanece sin cambios.²²

Polipéptido Pancreático y colecistoquinina. (PP y CCK)

Ambos son involucrados en el control de la saciedad y su liberación después de estimulación peptidérgica es estudios experimentales muestran decremento de polipéptido pancreático después de la alimentación en los obesos comparados con los que tienen peso normal, por lo que se considera que alteraciones en la función vagal podrían ser la causa de PP disminuido en plasma en personas obesas.

En cambio en la colecistoquinina que se encuentra en concentraciones elevadas en la corteza cerebral, al aplicar este mismo estímulo no se observan cambios.^{23,37}

Glucagon pancreático. (PG)

La hipótesis de que el estado prandial eleva el glucagon pancreático circulante ha llevado a la realización de estudio con glucagon exógeno que también interactúa sinérgicamente con la colecistoquinina e inhibe el apetito causando efectos de saciedad través de la estimulación de producción de glucosa hepática, sin embargo debe tenerse en cuenta que dentro de las alteraciones metabólicas la hiperinsulinemia y elevación de la glucosa también está presente.^{24,25,26,37}

Hormona de crecimiento (GH)

La regulación estimuladora de la hormona de crecimiento se lleva a cabo por la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), mientras la inhibición está a cargo de la somatostatina.

La GH es también regulada por retroalimentación del nivel de la concentración sistémica e hipofisaria de el Factor tipo 1 parecido a la insulina (IGF-1) y se observa que la administración de IGF-1 disminuye la secreción de GH liberada durante el ayuno, sin embargo en sujetos obesos la secreción de GH está disminuida, por lo que se ha sugerido que la administración de un secretagogo de GH reduce la masa grasa abdominal, mejora la glucosa, el metabolismo de las lipoproteínas y reduce la presión arterial diastólica.^{27,28}

Otros péptidos relacionados con incluyen **neurotensina, bombesina , somatostatina, neuromedina B y péptido intestinal vasoactivo** que regulan en forma positiva o negativa en forma no menos importante, pero que no han sido estudiados lo suficiente para tener resultados concluyentes sobre su función en el control de la ingesta alimenticia y gasto de energía.^{29,30}

CORTISOL Y EJE HIPOTALAMO – HIPOFISIS – ADRENAL (HHA)

La relación del cortisol con la obesidad ha sido indentificada en la última década debido a su participación como factor que interviene en la distribución de tejido adiposo corporal, esto ha influido en la aparición de estudios recientes donde se evalúa el eje hipotálamo hipófisis-adrenales en pacientes con obesidad. El cortisol es metabolizado en hígado y grasa pero regenerado a cortisona inactiva en hígado, grasa y músculo esquelético; en estos estudios se destacan los cambios relacionados con la conversión de cortisol a cortisona mediada por la enzima 11 B hidroxisteroide deshidrogenasa, y donde se destaca la tipo 1 por su localización en hígado y tejido adiposo y su relación con obesidad superior, donde se ha encontrado niveles elevados del cortisol y sus metabolitos, que reflejan un metabolismo alterado y que influyen en el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-hipofisis-adrenal mediado por exceso de andógenos y resultado directo de la distribución de grasa corporal.³¹

En otros estudio se reporta el incremento de cortisol urinario pero no del cortisol plasmático, por lo que se considera que el aclaramiento está disminuido, otra consideración que merece ser tomada en cuenta es que estas enzimas son reguladas por estrógenos y por lo tanto existe una secreción diferente dependiendo del género, ya que en hombres la excreción de metabolito es más alta que en mujeres y ampliamente se relaciona con el grado de obesidad. También se encuentra un metabolismo alterado de las enzimas 5a reductasa que se encuentra más aumentado que la 5 B reductasa en hombres y mujeres obesos, por lo que se encuentran altos niveles de cortisol en órganos claves que incluyen hígado y grasa visceral, lo cual contribuye a las complicaciones metabólicas observadas.³²

Finalmente las reacciones de estrés en el medio ambiente también influyen en las condiciones homeostáticas que están influenciadas por el sistema nervioso simpático y que ejercen una activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal con la subsecuente inhibición de ejes gonadales y de hormona de crecimiento. Al respecto se ha mostrado que existe una secreción inhibida de hormonas esteroideas y del crecimiento en obesidad visceral. Así como una sobrestimulación de el eje hipotálamo hipófisis adrenal. Al estrés la respuesta en la secreción y patrón de ritmo diurno de cortisol muestra una relación fuertemente negativa entre IGF-1, testosterona y HDL, sin embargo una relación estrecha se ha encontrado con factores que implican por sí mismos obesidad, como incremento en el índice de masa corporal, relación cintura cadera, circunferencia de cintura así como alteraciones hemodinámicas con incremento de las variables en presión

arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca, alteraciones metabólicas que incluyen dislipidemia por interacción del cortisol con insulina en la activación de glucógeno cintaza e inhibición de la producción hepática de insulina y la inhibición de la lipólisis en tejido adiposo que llevan a una resistencia a la insulina causada por exceso de cortisol, esto también es exagerado por la movilización de ácidos grasos libres particularmente relacionados con incremento en la actividad del sistema nervioso simpático. La hiperinsulinemia y dislipidemia resultante también se ha relacionado con deficiencia de la actividad de 21- hidroxilasa.^{33,34,37}

Melanocortinas

Está demostrado que los adipocitos expresan alta afinidad por ACTH y sitios de unión alfa- MSH, y que la ACTH, la alfa-MSH y la beta LPH son potentes hormonas lipolíticas. Existe una variabilidad considerable de especies en respuesta a melanocortinas. Recientemente el RNAm del receptor de MC2 y MC5 fue encontrado en líneas de experimentación en preadipocitos, pero sólo la línea 3T3-L1 se diferenció a adipocitos. Ambos receptores son funcionales en adipocitos, aunque el MCR5 requiere de altas dosis de alfa- MSH para activar adenilato ciclasa. La ACTH estimula la adenilato ciclasa mediante estrés que induce lipólisis vía liberación de ACTH en la glándula hipofisaria. Las proteínas agouti que se expresan normalmente en folículos pilosos e inhiben las señales a través de el receptor de melanocortina 1 cuando está expresado en forma ectópica, pero inhibe las señales a través de los receptores de melanocortina 4 en el cerebro.^{5,35}

Aldosterona

Los niveles plasmáticos de aldosterona se han medido en adultos obesos y aquellos normales, en ellos se ha encontrado que la aldosterona es alta en sujetos obesos, pero de una forma no explicada por renina o potasio. En estos sujetos se observa una correlación con obesidad abdominal evaluada por relación cintura cadera o por tomografía computada, así como resistencia a la insulina. Esta correlación es francamente positiva en mujeres, y también se observa que existe una correlación con cortisol o dehidroepiandrosterona sulfato, Por consiguiente, se infiere que la obesidad visceral está íntimamente ligada a la esteroidogénesis adrenal.^{36,37}

REFERENCIAS

1. M. Fox. Obesidad: Fisiopatología de la obesidad, clasificación y métodos de valoración. En : Obesidad. M Fox y Formiguera. 1998 47-70
2. Per Björntorp. J Int Med 1998;244:267-269
3. Bray A George. Clinical Cornerstone 1999; 2(3) :1-15
4. York A David. Endocrinol Metab Clin. 1996; 25 (4) 781-800.
5. Ashok Balasubramanyan. 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2000 Junio 10
6. Per Björntorp, Rosmond R. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24 suppl 2: s 80-5.
7. Weissner G, Vaz M, Collier G, Seals D, Kalye D, Jennings G, Lambert G, Wilkinson D, Esler. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (7): 2270-2274.
8. Seymour Reichlin. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (7): 2267-2669
9. Larson H, Elmstahl S, Berglund, Ahren B. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83 (12): 4382-4385.
10. Langendonk JG, Pijl H, Teornvliet AC, Burggraf J, Frolich M, Shoemaker RC, Doornbos J, Cohen AF, Meinders AE. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83 (5): 1706-1712.
11. Halleus CM, Cervais I, Reul BA, Brichard SM, J Clin Endocrinol Metab 1998; 83 (3): 902-910.
12. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey T. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82 (4): 1293-1300.
13. Zhang HH, Kumar S, Barnett AH, Eggo MC. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (7): 2550-2556.
14. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Diabetes 1999; 48: 828-833.
15. Larsen PJ, Tang Christensen M, Stevsen CE, Matsen K, Smith MS, Cameron JL. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (10): 3781-3791
16. Marsh BJ, Hollo Peter G, Kafer KE, Palmiter RD. Nad Med 1998 ;4 (6) : 718-21
17. Rosmond R Dallman M F and Per Björntorp J Clin Endocrinol Metab 1998; 83 (6): 1853- 1859.
18. Rosmond R, Per Björntorp J Int. Med. 2000;247 (2): 188-97
19. Baranowska B Wasilewska-Dziubinska E, Radzikowska M Ponowski A Roguski K Metabolism 1997;46(12):1384-9
20. Leibowitz SF Akabayashi A, Wang J Neurosci. 1998;18(7):2709-19
21. Naslund E, Barkeling B; King N Gutniak M Bundell JE Holst JJ, Rossner S, Hellstrom PM. Int. J Obes Relat Metab Disord. 1999 23(3):304.11.
22. Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WH, Peptides 1991;12(4):861-3.
23. Liverse RJ, Masclee AA, Jansen JB, Lamers CB. Int. J Obes Relat Metab Disord. 1994 18(2): 127-7.
24. Neurosci Biobehav Rev 1990;14(3) 323-38

25. Holst JJ, Schwartz TW, Lovgreen NA, Pedersen O, Beck Nielsen H. *Int J Obes* 1983; 7(6) 529-38.
26. Starke AA, Erhardt G, Berger M, Zimmermann H. *Diabetes* 1984; 33(3):277-80
27. Gudmundur J, Marin P, Lönn I, Ottosson M, Stenlöf K, Björntorp P, Sjöström LJ, Bengtsson BA. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3): 727-734.
28. Kirk SE, Gertz BJ, Schneider SH, Hartman ML, Pezzoli SS, Wittreich JM, Krupa DA, Seibold JR, Thorner MO. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (4): 1154-59.
29. Williams G, Cardoso H, Lee YC, Ghatgei MA, Bailey CJ, Bloom SR. *Metabolism* 1991;40(19): 1112-6.
30. Oku H, Glick A, Bray GA, Walsh JH. *Int J Obes* 1984; 8(2):171-82.
31. Stewart PM, Boulton . Kumar S, Clarck PM, Shackleton CHL. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (3): 1022- 1027.
32. Andrew R, Phillips D, Walker B R. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 83 (5): 1806- 1809.
33. Hautanen A, Raikkonen A y Adlercreutz H. *J Int. Med.* 1997;241 (6): 451-61
34. Per Björntorp. *Diabetes Metab. Res Rev.* 1999;15 (6):427-41.
35. *Boston BA - Ann N Y Acad Sci - 1999 Oct 20; 885: 75-84*
36. *Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Endocr Res 1998;24 (3-4):789-96.*
37. *Porte D, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz Diabetologia 1998 ;41 : 863-881*

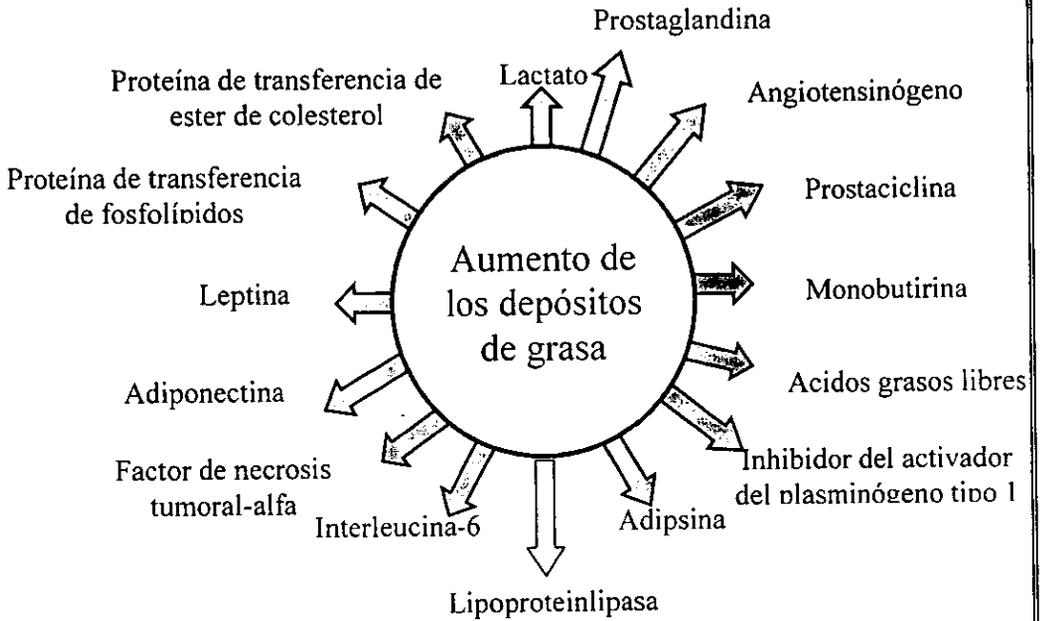
COMPLICACIONES METABOLICAS DE LA OBESIDAD

La obesidad tiene una serie de consecuencias psicológicas de conducta y médicas, la respuesta psicológica anormal deriva de las reacciones del sujeto y la sociedad a la ingesta excesiva ya que la obesidad es considerada no atractiva, especialmente en mujeres ni en sujetos jóvenes que tienden a tener una imagen negativa de sí mismos y que puede progresar a la autodestrucción. En ellos es común la ansiedad, depresión, hostilidad y somatización. En términos de conducta la obesidad puede alterar la actividad debido a la dificultad para la movilización por causa mecánica o funcional como dificultad respiratoria, dolor articular, edema por estasis y fatiga muscular entre otras.

Las complicaciones médicas directamente derivadas de obesidad central son más serias es el proceso mórbido que más frecuentemente se acompaña de complicaciones con predominio de factores de riesgo cardiovascular como son hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemias y enfermedades cardiovasculares entre otras. La morbimortalidad por estas entidades son hasta doce veces más frecuentes en obesos que la población en general, tanto en hombres como en mujeres, con disminución de la mortalidad conforme disminuye la edad. Otras complicaciones incluyen enfermedades pulmonares, cerebrovasculares, digestivas, hepáticas y específicamente en la mujer se relaciona con neoplasias de glándula mamaria, útero y cérvix. Estas están en relación estrecha con mediciones de índice de masa corporal y obesidad superior determinada por circunferencia de cintura, relación cintura cadera, medición de pliegues, tomografía computada o resonancia magnética, utilizados con el fin de localizar la grasa intraabdominal y depósitos subcutáneos para determinar su influencia en la salud.^{1,2}

Una de las características singulares de la grasa visceral es que se encuentra en depósitos omentales y mesentéricos entre la vena portal y la circulación sistémica con gran impacto en la función hepática por lo que el conocimiento relacionado a grasa visceral y la ganancia de peso es necesario para conocer la fisiopatología del síndrome metabólico. Se ha visto que así como la obesidad generalizada tiene una predisposición genética, la obesidad visceral también se desarrolla con un carácter genético. En el estudio familiar HERITAGE se ha determinado que la heredabilidad de la grasa visceral fue de aproximadamente 50% sin embargo se sabe que también influencias hormonales están presentes por lo que las complicaciones metabólicas se deben a una **compleja interacción sistémica neuro-psico-endocrinológica.**

Un adulto humano tiene aproximadamente de 10 a 15 kilos de tejido adiposo que sirve para una variedad de funciones incluyendo almacenamiento de energía y producción hormonal.



Péptidos y metabolitos secretados por la célula grasa.

De interés específico en la investigación de la célula grasa resulta el metabolismo de los ácidos grasos y la disregulación de la lipólisis como un factor contribuyente en el desarrollo de obesidad.

SECUELAS DEL EXCESO DE GRASA

La célula grasa puede ser vista como un órgano endócrino, ya que además de la adiposina o complemento de un gran número de otros péptidos secretorios se han encontrado en la célula grasa. La leptina claramente es el más importante de éstos péptidos y es la base del papel del adipocito como una célula endócrina y de la grasa como un órgano endócrino. Desde en punto de vista patofisiológico la liberación de ácidos grasos parece ser el factor más importante.³

LIPOGENESIS

El tejido adiposo almacena grasa en forma de triglicéridos usado por los tejidos y el cuerpo como un sustrato de energía. La actividad metabólica ocurre con eficiencia del adipocito utilizando glucosa que sirve como un glicerol para la formación de ester de fosfatidil para los ácidos grasos. Las reacciones claves incluyen entrada de glucosa en la célula antes de la síntesis de glicerol así como un reciclaje del mismo ya que los niveles de glicerol en el adipocito son relativamente bajos. Esta función se lleva a cabo después de que los ácidos grasos libres son transportados en la circulación unidos a albúmina y en tres a 4 minutos removidos de la circulación, esta difícil función se le atribuye al hepatocito. Los adipocitos toman los ácidos grasos de los triglicéridos circulantes presentes en quilomicrones y partículas de lipoproteínas de muy baja densidad. La acción de lipoproteinlipasa es necesaria para que esto ocurra. Ya dentro del adipocito los ácidos grasos son reesterificados y almacenados.

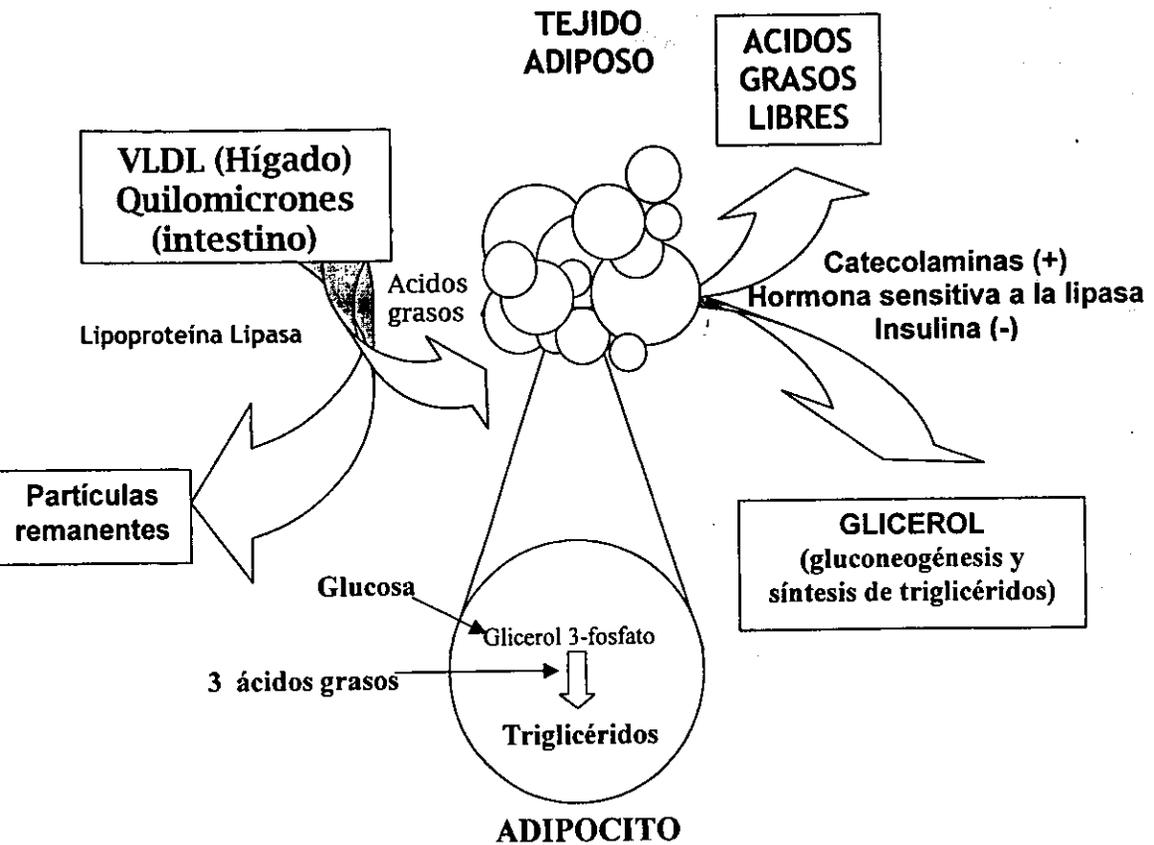
La liberación de ácidos grasos del tejido adiposo ocurre vía lipasa, la cual hidroliza los triglicéridos en tres ácidos grasos y una molécula de glicerol que puede ser usada posteriormente como sustrato para gluconeogénesis en hígado y riñón o resíntesis de triglicéridos en músculo e hígado.

La lipólisis es inhibida por insulina y estimulada por catecolaminas. El cortisol y la hormona del crecimiento también estimulan la lipólisis pero en menor grado que las catecolaminas. Las concentraciones de ácidos grasos libres son generalmente más altos en obesos que en individuos no obesos y altas concentraciones de FFA se asocian con muchas de las consecuencias metabólicas de la obesidad. Las concentraciones elevadas de FFA también exponen a tejidos sensibles como músculo esquelético, islotes pancreáticos e hígado a un exceso de salida de lípidos.

Hay dos posibles explicaciones acerca de las concentraciones anormales de FFA :

- 1.- Incremento en la liberación de FFA del tejido adiposo. (Excesiva disponibilidad)
- 2.- Disminución de la captación de FFA por otros tejidos. (Reducida disponibilidad)

LIPOGENESIS



En general las concentraciones elevadas en obesidad, particularmente de tipo superior son debidas a liberación anormal de ácidos grasos libres del tejido adiposo o fracaso de los tejidos usado para remover estas particulas de FFA normalmente.

Los sujetos con obesidad superior tienen elevadas concentraciones de FFA en estado postabsortivo y alterarán su presión de la liberación de FFA mediada por insulina. Se ha considerado de que el incremento de estos ácidos grasos libres son primariamente de tejido adiposo subcutáneo corporal superior (aproximadamente 75% de FFA) además se piensa que también es debido a densidad o sensibilidad de adrenoreceptor beta. El tamaño del adipocito también determina el índice lipolítico que es mayor en aquellos individuos con obesidad superior que obesidad inferior y existe una correlación positiva de índices basales estimulados in vitro.

Captación de glucosa

La captación de glucosa ocurre por una difusión facilitada en respuesta a la inducción de la actividad del transportador de glucosa por insulina, dentro de ellos el GLUT 1 y el GLUT 4 están presentes en tejido adiposo mientras el GLUT 1 está distribuido entre la membrana plasmática y pool microsomal de baja densidad, el GLUT 4 que es mucho más abundante se localiza primariamente en el pool intracelular del adipocito. En la obesidad se encuentra una reducción aproximada de 50 a 60 % de reducción de GLUT 4 en adipocitos y correlaciona con el transporte de glucosa en adipocitos mediado por insulina, sugiriendo que es un importante determinante en la respuesta a insulina en el adipocito humano como consecuencia de la reducción en la transcripción. También puede ser suprimido por glucocorticoides los cuales contribuyen a la respuesta hiperinsulinémica, hiperglucémica en el Síndrome de Cushing. El factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF) también inhibe la expresión de GLUT 4 y la sobreexpresión animal contribuye a resistencia a la insulina y subsecuentemente diabetes por alteración en las señales de insulina.

La testosterona y los estrógenos también están implicados en las alteraciones de la composición corporal, esto ocurre a través de la alteración en la sensibilidad lipolítica por medio de la reducción de actividad de lipoproteinlipasa. Los niveles de estrógenos en mujeres obesas se reporta que correlaciona inversamente con la actividad de lipoproteinlipasa. Probablemente los receptores de estrógeno musculares son expresados en esta correlación negativa. Los bajos niveles de testosterona también correlacionan con la adiposidad visceral en hombres y el suplemento disminuye la actividad de lipoproteinlipasa. Por lo que se sugiere que bajos niveles de testosterona pueden tener una función en el metabolismo de ácidos grasos abdominales en la obesidad superior.

Los andrógenos y estrógenos producidos por las gónadas y adrenales, así como la conversión periférica de androstenodiona a estrona en células grasas juegan un papel pivote en la distribución de grasa, la cual se desarrolla durante la adolescencia de tipo androide para el hombre y de tipo ginecoide para la mujer. Sin embargo los incrementos en la acumulación de grasa corporal en la vida adulta se relacionan al género pero los efectos de cortisol, hormona de crecimiento y cambios en los niveles de testosterona toiene un papel importante en el acúmulo de grasa visceral.^{4,5,6}

FACTORES ANTILIPOLITICOS

Aunque las catecolaminas son las hormonas lipolíticas primarias, otras pueden inhibir la lipólisis, como insulina, neuropéptido Y, péptido YY, PG E1, adenosina y otros polipéptidos pancreáticos. Un mecanismo por el cual la insulina reduce la lipólisis es por inducción de la degradación de AMPc a través de elevación dre GMPc, inhibiendo la actividad de fosfodiesterasa. Las alteraciones en el índice lipolítico por lo tanto correlacionan con el grado de resistencia a la insulina del sujeto y esto se ha demostrado en sujetos con obesidad abdominal subcutánea.^{1,3,4}

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES TIPO 2

La resistencia al insulina y la hiperinsulinemia son características de la obesidad humana y a pesar de que muchos sujetos no tienen diabetes es claro que la obesidad es el mayor riesgo en diabetes mellitus, muchas veces se desarrollan en forma conjunta y la obesidad se presenta en 80% de los pacientes diabéticos. Presumiblemente las personas que no tienen diabetes y son obesas sintetizan cantidad suficiente de insulina de manera que aunque exista resistencia a la insulina no hay diabetes, sin embargo cuando existe susceptibilidad genética con fracaso en la célula beta para compensar la resistencia a la insulina se presenta la enfermedad.^{1,7}

La prevalencia de diabetes y su asociación con riesgos de enfermedad coronaria en población mexicana en el estudio PRIT de 1993 a 1995 se encontró diabetes en 6,24 % con obesidad en el grupo total de 13,5% .⁸ En otro estudio en población mexicana donde se examinó la prevalencia de diabetes asociado a ingesta, variables antropométricas y metabólicas en población urbana y rural, se encontró una prevalencia de diabetes más alta en hombres de 16,7% versus 9,5% en mujeres en adultos jóvenes; y de 30,8% versus 22,8% en adultos de edad avanzada, en todos los grupos se encontró más elevada la prevalencia de diabetes en población urbana que en población rural, asociado a una distribución central de la adiposidad y tipo de alimentación alta en grasas y baja en carbohidratos y fibra.⁹

En población asiática la alta incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades coronarias están asociadas a resistencia a la insulina y obesidad superior como un defecto metabólico primario con disminución de la sensibilidad a la insulina y disminución significativa de la disposición de glucosa.¹⁰ La asociación con riesgo de embolia particularmente isquémica a nivel cerebral se ha relacionado tanto en pacientes prediabéticos como diabéticos con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, en sujetos con elevada relación cintura – cadera y elevados niveles de ayuno.¹¹

Muchos estudios que han puntualizado la asociación entre la resistencia a la insulina y grasa abdominal no establecen en forma clara una relación causal probable entre grasa visceral y resistencia a la insulina y se describen mecanismos potenciales, uno de ellos es la liberación de ácidos grasos no esterificados de grasa visceral en la vena portal con efectos directos en el metabolismo hepático ya que esta grasa visceral tiene un alto índice de lipólisis comparado con depósitos de grasa subcutánea, sin embargo ésta hipótesis llevaría a la desaparición de ácidos grasos más por movilización de grasa que por altos índices de depósito de grasa. La grasa subcutánea probablemente juega un papel determinante en las concentraciones de ácidos grasos no esterificados lo cual es relevante en la determinación de resistencia a la insulina.^{12,13,14}

CICLO DEL ACIDO GRASO – GLUCOSA

Descrito por Randle y cols. En el cual un incremento en la oxidación de FFA lleva a la disminución en el transporte y metabolismo de glucosa con una correlación incrementada entre FFA y glicólisis y síntesis de glucógeno. Se ha encontrado que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad tienen reducidas ambas vías metabólicas con evidencia de un defecto en el transporte de glucosa o fosforilación lo que lleva a observar pacientes delgados con diabetes mellitus. Kissebah ha establecido también el papel de la resistencia a la insulina como una significativa anomalía metabólica por una elevación de la glucosa y de la insulina en respuesta a la tolerancia oral de la glucosa en sujetos obesos más que en sujetos no obesos o con obesidad inferior. Estudios subsecuentes han mostrado una disregulación de la lipólisis del tejido adiposo.

El incremento del tamaño de la célula grasa por otro lado también predice el desarrollo de diabetes mellitus en niños y en adultos independientemente de la edad sexo , porcentaje de masa corporal y distribución de grasa. Observando que en mujeres postmenopáusicas el tamaño de las células grasas subcutáneas abdominales correlacionan con resistencia a la insulina en la curva de tolerancia de la glucosa oral. El factor de necrosis tumoral alfa producida por macrófagos en respuesta a inflamación pero también producida por adipocitos ha sido involucrada como mediador de la resistencia a la insulina y la sobreexpresión en animales obesos correlaciona con el tamaño de la célula grasa. Se ha sugerido que ésta disminuye el transporte de la glucosa ,disminuye la autofosforilación del receptor de la insulina y las señales de transducción en el receptor de la insulina,

tirosinkinasa y la subsecuente inactivación del receptor de sustrato a la insulina tipo I (IRS I). También se ha encontrado una correlación positiva con índice de masa corporal, circunferencia de cintura e insulina de ayuno y una correlación negativa con la disposición de glucosa. Polimorfismos en el gen TNF alfa resulta en el incremento de la transcripción asociado con sensibilidad disminuida a la insulina in vivo.

La hiperinsulinemia puede ser un factor independiente de riesgo cardiovascular y aunque la insulina liberada de páncreas es considerada el factor que determina las concentraciones de insulina en plasma actualmente la secreción de insulina y concentraciones periféricas varían basados en diferencias en el índice de aclaramiento de insulina. Normalmente el 50% de la insulina es removida en un primer paso por el hígado en sujetos obesos existe una disminución en la extracción hepática de la insulina y se ha encontrado en forma experimental en los hepatocitos disminución de la unión de insulina a FFA con disminución del número de receptores de insulina e inhibición de la oxidación de FFA.

El exceso de producción de glucosa en el estado postabsortivo o fracaso para suprimir la producción de glucosa en respuesta a hiperinsulinemia agrava el problema de resistencia a la insulina respecto a la captación de glucosa en tejidos periféricos.

En los islotes pancreáticos el desarrollo de diabetes mellitus en sujetos obesos requiere de defectos en la secreción y acción de la insulina y aunque la hiperglucemia crónica por sí misma contribuye a glucotoxicidad, estudios en la célula beta pancreática sugieren que la lipotoxicidad también está involucrada. Este modelo propone que las concentraciones de FFA están incrementadas tempranamente en la enfermedad y que el contenido de triglicéridos en islotes pancreáticos es 10 veces mayor. Este incremento de FFA ha sido demostrado para incrementar la secreción basal de insulina y reducir la secreción de insulina estimulada por glucosa y la biosíntesis de insulina, finalmente se ha encontrado que alteraciones en la célula beta se asocia a incremento en las concentraciones de FFA.^{1,3,4}

INSULINA Y LEPTINA

Se ha documentado que la leptina está regulada por una elevación o disminución de los niveles de insulina, en sujetos con obesidad también se observa un incremento paralelo de leptina a los niveles plasmáticos, existe una correlación de leptina con niveles de insulina en ayuno y pocos estudios han encontrado una relación entre resistencia a la insulina e hiperleptinemia, la cual tiene un efecto estimulador después de 6 hrs de una concentración suprafisiológica o durante un clamp hiperinsulinémico-hiperglucémico, por lo que se considera que la insulina incrementa leptina de una manera dosis dependiente. También se ha correlacionado con mayor ingesta de energía con el índice de masa corporal y

circunferencia de cintura como un determinante fuerte con una relación independiente de triglicéridos.^{15,16}

La importancia de la contribución de diabetes mellitus a enfermedad cardiovascular como precursor de morbimortalidad general, insuficiencia cardiaca congestiva que ha sido reportada en el estudio Framingham en 1979, en el se encontró una elevada prevalencia tanto de este como de otros factores de riesgo asociados con impacto en la diabetes tales como hiperlipidemias, hipertensión e infartos cerebrales. Actualmente se sabe que la enfermedad cardiovascular es la complicación más frecuente que lleva a la muerte y a la discapacidad de personas con diabetes tipo 2, por lo que esto puede ser utilizado como un factor predictor de muerte. La mejoría en el control glucémico y reducción de peso en la diabetes mellitus se ha visto que disminuye ésta mortalidad.^{17,18,19}

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia es un síndrome metabólico que consiste en hipertrigliceridemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad y una alta proporción de partículas de lipoproteínas de baja densidad. Se ha visto que el flujo incrementado de FFA contribuye directa o indirectamente a estas anormalidades. Estos pacientes tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, este riesgo se ve incrementado por la triada que se acompaña por resistencia a la insulina, estado procoagulante e hipertensión, una condición conocida como síndrome dismetabólico cardiovascular.

Evidencias epidemiológicas también sugieren que HDL-C es un factor negativo de riesgo que confiere cardioprotección en muchas pero no en todas las personas. Más de la mitad de todos los pacientes con DM 2 tienen establecido CAD y ya que la enfermedad aterosclerótica está establecida, la diabetes tiene un mal pronóstico. En comparación con los pacientes que no tienen diabetes mellitus esos pacientes tienen de 2 a 4 veces más riesgo de tener CAD y un incremento en el riesgo de enfermedad cerebral o vascular periférica.

La mortalidad por CAD es extremadamente alta en esta población, por lo que la identificación de factores de riesgo es importante. entre ellos hábitos nutricionales, actividad física y farmacoterapias, a su vez los factores de riesgo para aterosclerosis incluyen también edad avanzada, LDL-C elevados, LDL bajos, HDL bajo, hipertrigliceridemia, tabaquismo, historia familiar de CAD y otros factores como son incremento de la lipoproteína (a), factores procoagulantes hiperhomocistinemia y marcadores de inflamación.

La obesidad se presenta en aproximadamente 30% de la población general y el costo es relativamente alto particularmente en la obesidad de tipo androide, este confiere un riesgo independiente desconocido, pero claramente incrementa dislipidemia, hipertensión y diabetes. La mortalidad por CAD es 50% más alta en

obesos comparada con aquellos sujetos de peso normal y 90% más alta en aquellos con obesidad severa.^{20,21}

ACIDOS GRASOS E HIPERTRIGLICERIDEMIA

En 1976 Kissebah, reporta que la producción hepática de VLDL fue positivamente correlacionada con ácidos grasos libres y más tarde Lewis y cols. demostraron incremento de FFA dos veces por una infusión de lípidos que incrementó la producción de triglicéridos VLDL en 180%, esto se encuentra en la obesidad visceral en DM 2 asociado con la secreción de apo B100. La correlación positiva de ésta con insulina de ayuno o péptido C sugiere una resistencia a la supresión mediada por insulina de FFA que tiene un papel en el incremento de apo B100. La hiperinsulinemia se encuentra en el 67% de los casos y los mecanismos por los cuales la insulina y la FFA ejercen efectos en la secreción de esta apoproteína son mediados por un incremento en la formación de triglicéridos, lo que lleva a mayor secreción.

La disminución de HDL parece indirectamente relacionada al incremento de FFA y parcialmente controlado por la acción de masas ya que intercambio de HDL por triglicéridos por VLDL o quilomicrones ocurre vía proteína de transferencia de ester colesterol la cual se encuentra incrementada en obesidad y disminuye con la pérdida de peso.

Las LDL se asocian con un incremento de tres veces el riesgo de infarto de miocardio y son positivamente correlacionadas con triglicéridos y negativamente con HDL, en esta alteración participa también la CETP y la lipasa hepática para formar LDL.

Los polimorfismos genéticos y dislipidemias también se han asociado a varios genes de lipoproteínas e implican polimorfismos en el gen apolipoproteína E, LPL, apoproteína B100, señal de péptido de apolipoproteína V100 y apolipoproteína A II en la expresión incrementada de triglicéridos y disminución de HDL en obesidad superior.²¹

HIPERTENSION ARTERIAL

La presión arterial puede estar incrementada por un gran número de mecanismos: incremento del volumen circulante, incremento en la contracción vascular, disminución de la relajación vascular y probablemente por incremento en el gasto cardíaco, por otra parte una posibilidad es que la hiperinsulinemia vía efecto de incremento en la absorción renal de sodio contribuya en el aumento del volumen circulatorio, pero también puede ser debido a secreción incrementada de insulina y aclaramiento reducido de insulina hepática. Personas obesas tienen incrementado los niveles basales y estimulados de epinefrina que participan en la resistencia periférica, estos niveles junto con niveles de renina plasmática y aldosterona disminuyen con la reducción de peso.

Acidos grasos libres y vasoconstricción

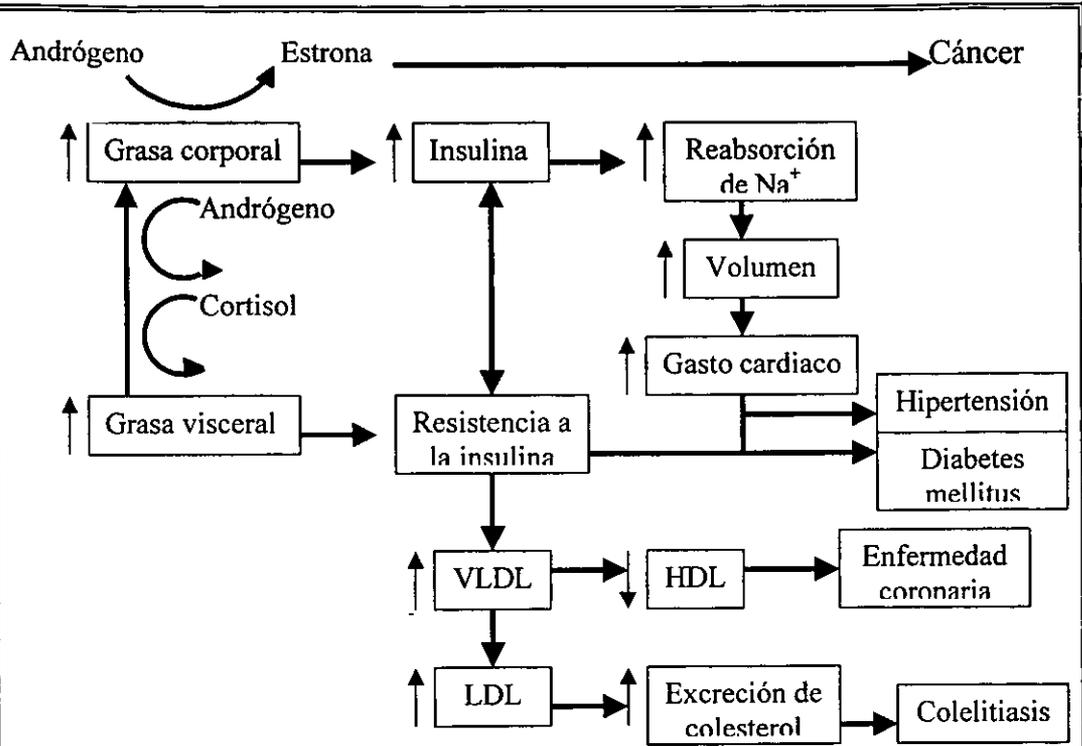
El crecimiento corporal y de FFA contribuye a la hipertensión e incremento de la respuesta vascular en el síndrome metabólico particularmente en la obesidad superior donde la vasoconstricción está mediada por epinefrina. Se observa también un incremento a la sensibilidad vascular en el receptor agonista alfa 1 en sujetos con obesidad superior comparados con sujetos no obesos que tienen la sensibilidad vascular al estímulo alfa adrenérgico incrementado.

Acidos grasos y vasorelajación.

El óxido nítrico se ha identificado como un componente fundamental en el sistema vasodilatador humano y la insulina tiene la capacidad de incrementar el flujo muscular esquelético a través de incremento de óxido nítrico. Los FFA pueden también tener un papel en la modulación de insulina y óxido nítrico y se ha observado en voluntarios normales que la disminución del óxido nítrico produce incremento del flujo en extremidades inferiores. La explicación bioquímica a esta observación es por disminución de la actividad de la sintasa del óxido nítrico.

Actividad del sistema nervioso

El incremento de la actividad del sistema nervioso también a sido implicado en la resistencia a la insulina, ya que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina pueden causar una sobreactividad del sistema nervioso simpático vía hipotálamo ventromedial, por lo que la hiperinsulinemia puede contribuir a la retención de sodio como se ha mostrado en sujetos obesos con DM 2 e hipertensión.^{1,4,21}



Factores que influyen en la acumulación de grasa visceral y su efecto en la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR Eating disorders: Obesity, Anorexia nervosa and Bulimina Nervosa En: Williams Teexbook Of Endocrinology 9th edition Ed W Saunders Company EUA 1998; pp10-61-97
2. Per Björntorp. J Int Med 1998;244:267-269
3. Bray George A. Clin Cornerstone 1999;1-15
4. Ramsay T G Endocrinol Metab Clin 1996; 25(4):847-870
5. Sheehan MT, Jensen MD. Medical Clin North Am 2000;84(2)
6. Barret-Connor E, Ferrara A, Journal Clin Endocrinol Metab 1996; 81(1) 5964
7. Joost HG, Giesen K, Kluge R, Ortlepp J, Plum L, Z Kardiol 2000; 89 (5): 377-82.
8. Fanghänel Salmón G, Sánchez Reyes L, Arellano Montaña S, Valdés Lías E, Chavira López J, Rascón Pacheco RA. Salud Pública de México 1997, 39(5): 427-432
9. Lerman y G, Villa AR, Llaca Martínez C, Cervantes Turrubiates L, Aguilar Salinas CA, Wong B, Gómez Pérez FJ, Gutiérrez Robledo MM, JAM Ger SOS 1998; 46 (11): 1387-1395 .
10. Chandalia M, Abate N, Garg A, Stray-Gundersen J, Grundie SN. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84 (7) 2329-2335.
11. Folson AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Smith MI, Geiss G, The atherosclerosis risk in comunidades (ARIG). Diabetes Care 1999; 22: 1077-1083.
12. Fray KM, Bru J Nutr 2000 ; 83 suppl 1: s71-100
13. Westervacka J, Vehkavaara S, Vergholm R, Wilkinson I, Cocroft J, Yki Järvine H. Diabetes; 1999; 48 :821-827.
14. Goodpasteur BH, Kelley DE, Win RR, Meier A, Thaete FL. Diabetes 1999; 48: 839-847.
15. Xavier F, Laferrere B, Aronne L, Brye GA, J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (1) 3-12.
16. Ruige JB, Dekker JM, Blum WE, Stehower CDA, Niggels G, Mooy J, Kostense PJ, Boter LM, Hein RJ, The hoorn study. Diabetes care 1999; 22 (7): 1097-1103
17. Meigs JB, 59HT ADA Junio 19 de1999.
18. Kanel WB, Macgee DL, The framingham study, JAMA 1979; 241 (19): 2035-2038.
19. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. J Clin Endocrinol Metab. 1982;54: 254-60
20. AACE.
21. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. J Clin Endocrinol Metab. 1982;54: 254-60

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La obesidad es un problema de salud mundial en asenso que conlleva controvertidas implicaciones culturales, sociales, económicas y una serie de complicaciones médicas de gran envergadura que llevan al sujeto obeso a mayor morbilidad comparados con el no obeso.

El estudio del paciente obeso y la obesidad por sí misma han sido desde sus inicios un reto y un enigma para el investigador debido a la variedad y complejidad de complicaciones, principalmente las que derivan en aquellas enfermedades consideradas factor de riesgo cardiovascular como son hiperlipidemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus, las cuales han incrementado en prevalencia en las últimas décadas.

La importancia de la detección y diagnóstico temprano de estas entidades radica en que son estados altamente prevenibles a partir del conocimiento del riesgo evaluado a través del tipo de obesidad y por lo tanto de la distribución de grasa, el grado de obesidad y el tiempo de duración.

A la fecha existen múltiples métodos para la evaluación y distribución de grasa y cálculo de masa grasa, sin embargo las mediciones antropométricas como circunferencia de cintura (CC) y relación cintura cadera (RCC), que son de fácil realización y bajo costo son las que se utilizan con mayor frecuencia en grandes estudios epidemiológicos.

Por otro lado, aunque en forma universal, se han establecido puntos de corte de incremento en el riesgo, la heterogeneidad en los grupos étnicos y poblacionales refleja una amplia variabilidad. En población mexicana, no existe aún un punto de corte que defina el incremento del riesgo en relación a estos índices antropométricos y estos factores de riesgo cardiovascular; en el presente estudio el propósito es evaluar una población a partir de mediciones antropométricas en las que se busca validar el punto de incremento de riesgo con el punto intermedio de sensibilidad y especificidad en un grupo de población cerrado, lo que redundará en beneficios para la prevención y eliminación de estos factores de riesgo.

HIPOTESIS

La medición de la circunferencia de cintura y relación cintura cadera, considerados diagnósticos en el incremento en el riesgo del desarrollo de hiperlipidemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus caracterizan a un grupo poblacional y étnico, por lo que es individual. Ambos índices pueden ser utilizados con una sensibilidad y especificidad variable.

OBJETIVO

1. Determinar el riesgo relativo punto a punto en circunferencia de cintura(CC) de 70 cm a 110 cm en hombres y mujeres.
2. Determinar el riesgo relativo punto a punto relación cintura cadera (RCC) de .70 a 1.1 en hombres y mujeres.
3. Determinar los intervalos de confianza para cada uno de estos puntos de corte.
4. Evaluar la sensibilidad y especificidad punto a punto en circunferencia de cintura de 70 cm a 110 cm en hombres y mujeres
5. Evaluar la sensibilidad y especificidad punto a punto en circunferencia de cintura de 70 cm a 110 cm en hombres y mujeres
6. Determinar el valor predictivo con el Teorema de Bayes para
7. Punto de corte de mayor riesgo en circunferencia de cintura y relación cintura cadera.
8. Hacer una correlación de el punto de mayor riesgo con el punto intermedio de sensibilidad y especificidad en cada factor de riesgo tanto en hombres como en mujeres.
9. Comparar entre sí las mediciones de mayor riesgo en cada uno de los factores estudiados

MATERIAL Y METODOS

Se hizo una revisión retrospectiva de la base de datos del estudio PRIT del periodo comprendido de 1993 a 1999

Población: Se estudiaron 4273 sujetos voluntarios, que participaron en el estudio PRIT (Prevalencia de factores de riesgo de infarto coronario en tabajadores del Hospital General de México) registrados entre 1993 a 1999, de los cuales 3005 fueron mujeres y 1268 hombres con edades de 18 a 79 años, los cuales fueron evaluados a través de un cuestionario y entrevista personal para confirmación de los datos proporcionados. Se obtuvieron los datos relacionados con antecedente o diagnóstico de hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes mellitus. Se realizaron mediciones antropométricas y estudios bioquímicos en todos los sujetos en estudio.

Método:

Historia clínica

Se interrogó sobre el antecedente de diagnóstico conocido de HTA, HL Y DM, así como de la ingesta de medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes e hipoglucemiantes.

Definición de hipertensión arterial: La medición de la presión arterial fue medida con un esfigmomanómetro mediano (12 cm) en el brazo izquierdo, se definió hipertensión arterial de acuerdo al comité nacional de detección evaluación y tratamiento de hipertensión arterial, o bien cuando se encontró a los sujetos con presión arterial sistólica (fase I de Korotkoff) mayor de 140 mmHg and diastólica (fase V Korotkoff) mayor o igual a 90 mmHg. Además de los sujetos diagnosticados con o sin uso de agentes antihipertensivos.

Definición de hiperlipidemia y factor de riesgo: Se obtuvieron muestras de todos los pacientes después de 12 horas de ayuno en la vena en tubos de vacutainer esteril al vacío SST^R y Gel Clot activador. Se determinó los niveles de triglicéridos totales en plasma después de ser centrifugadas con el método de GPO-PAP Merko-test, colesterol total y fracciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) con el método enzimático de CHOD-PAP Merko-test, se definió de acuerdo al Segundo reporte del programa nacional de educación de colesterol (NCEP), Panel de expertos en la detección, evaluación y tratamiento de colesterol sérico elevado en adultos (ATP II) colesterol total ≥ 240 mg/dL (mmol/L) y triglicéridos < 200 mg, HDL ≤ 35 mg/dL.

Definición de diabetes mellitus: se tomaron muestras de los sujetos en ayuno de 12 horas, a través de vacutainer esteril al vacío SST^R Gel activador en la que se determinó glucosa venosa con el método con GOD-PAP y donde de acuerdo al Reporte del comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus, para fines de estudios epidemiológicos la incidencia de diabetes mellitus se basa en la medición de glucosa ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), y en aquellos sujetos con encontró glucosa ≥ 110 and < 126 mg/dL con intolerancia a la glucosa.

ANTROPOMETRIA

Se realizó por el servicio de Nutrición por una sólo persona, fue medido el peso corporal y se calculó índice de masa corporal (IMC) de acuerdo al índice de Quetelet, como peso en kilogramos en una vástula clínica marca Bame con estadiometro rígida y dividido por milímetros. La circunferencia de cintura se midió del punto medio entre La última costilla y la cresta iliaca con una cinta flexible graduada en 0.1 cm. La circunferencia de cadera se midió en la región glútea más prominente.

La relación cintura cadera se obtuvo de la división de la circunferencia de cintura resultante entre la circunferencia de cadera.

ANALISIS ESTADISTICO

Los promedios para edad, IMC, peso y talla fueron obtenidos con el programa SPSS para Windows 9.0 Se hicieron puntos de corte para circunferencia de cintura desde 80 cm a 110 cm, centímetro a centímetro tanto en hombres como mujeres, para cada uno de estos factores de riesgo por el metodo de Cox y en cada uno de estos puntos se determinó riesgo relativo e intervalos de confianza superior e inferior (IC 95%) para hipertensión arterial, hiperlipidemia y diabetes mellitus. De igual manera se realizaron puntos de corte para relación cintura cadera desde 0.80 hasta 1.10 en ambos géneros. Para validar la medición donde se encontró un riesgo relativo significativo se determinó sensibilidad y especificidad en cada punto de corte, además se comparó con el punto de intersección o intermedio de igual sensibilidad y especificidad. Para determinar el valor predictivo de la prueba positiva y negativa se utilizó el teorema de Bayes.

RESULTADOS

Circunferencia de Cintura

El promedio de edad en hombres con cintura ≥ 91 cm fue de 42.68 años y mujeres con cintura mayor de ≥ 86 cm fue de 43.18 años, el promedio de IMC de 29.37 y 30.95 kg/m², peso de 82.92 kg y 73.21 respectivamente, talla de 1.68 cm en hombres y 1.54cm en mujeres. (CUADRO 1)

El punto de mayor riesgo relativo para mujeres en hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes mellitus, independiente de IMC; se encontró a CC ≥ 86 cm, para hipertensión arterial, con riesgo relativo significativo de 2.85, con IC 95% 2.46-3.29, para hiperlipidemias 1.65 (1.22-2.22) y para diabetes mellitus 1.22 (1.10-1.34) respectivamente. La sensibilidad para estos riesgos incrementados se encontró con rangos de 18.4% y 34.48%, con especificidad entre 84.99% y 88.60%, como se muestra en el cuadro 2, al hacer una comparación con el punto de corte a CC ≥ 80 cm (nivel de acción 1) el riesgo relativo no fue significativo y se observó incremento de sensibilidad y disminución de especificidad (51.41- 56.07%) y (39.48 y 43.30%) respectivamente, en cambio para 88 cm(nivel de acción 2) no se observaron cambios significativos en la sensibilidad ni especificidad en relación a nuestro punto de corte de mayor riesgo. Se observó que la intersección donde la sensibilidad y especificidad se encontró en un punto intermedio fue con CC ≥ 85 cm.

Como se observa en el cuadro 3, en hombres este riesgo relativo significativo encuentra identificado claramente a CC ≥ 91 cm para hipertensión arterial e hiperlipidemias y diabetes mellitus, observando para hipertensión arterial un RR de 2.54, con IC 95% entre 2.02 y 3.20, para hiperlipidemias 1.33 (1.16- 1.52) y para diabetes mellitus a 93 cm con 1.70 (1.05-2.75). La sensibilidad para estas mediciones con rangos entre 20.44 y 32.90% y especificidad de entre 86.67- 87.56 %. Al hacer la comparación con el punto de corte recomendado por la OMS en el nivel de acción 1 a ≥ 94 cm se encontró una disminución no significativa de la sensibilidad con incremento de la especificidad, en cambio con CC ≥ 102 , en el nivel de acción 2, se muestra una reducción de la sensibilidad para las tres entidades con rangos entre 4.9 - 11.36%, y un aumento en la especificidad con rangos entre 97.2 y 96.77%.

El valor predictivo tanto positivo como negativo para cada uno de estos puntos de corte en circunferencia de cintura con riesgo incrementado se reporta en el cuadro 2 y 3 para ambos sexos.

La gráfica correspondiente a cada uno de los puntos de corte en circunferencia de cintura con el riesgo relativo y sus intervalos de confianza así como la sensibilidad y especificidad se encuentra en la gráfica 1 y 2 para ambos géneros.

Relación cintura cadera

Mujeres:

El punto de mayor riesgo relativo para mujeres en hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes mellitus, independiente al IMC; se encontró a una relación cintura-cadera ≥ 0.91 .

Para hipertensión arterial, con riesgo relativo significativo de 2.45, con IC 95% de 2.05-2.09, para hiperlipidemias 1.52 con IC de 1.36-1.70 y para diabetes mellitus a pesar que se observa un incremento en el riesgo relativo desde 0.80, el riesgo relativo más significativo se encuentra también con $RCC \geq 0.91$ con un RR de 2.75 con IC de 1.99-3.81. La sensibilidad a este punto de corte significativo se encontró 15.72%, 10.38% y 17.28% respectivamente para cada uno de los factores de riesgo. En cambio la especificidad fue más elevada para los tres factores y se encontró para hipertensión arterial de 94.87%, para hiperlipidemias de 95.51 y diabetes mellitus de 93.72%. (cuadro 5).

Comparando los resultados obtenidos en este grupo de mujeres y comparando con las mediciones antropométricas establecidas por la Organización Mundial de la Salud; encontramos que al punto de mayor riesgo establecido por ellos con $RCC > 0.84$ encontramos que para hipertensión arterial existe una sensibilidad de 55.57% y especificidad de 49.34%, para hiperlipidemias S: 53.24% y E: 49.76% respectivamente y en diabetes mellitus S: 68.22 y E :49.73. Cabe mencionar que el punto intermedio de sensibilidad y especificidad se encontró a $RCC > 0.86$ para las tres entidades, por lo que en nuestro grupo de estudio no aplica la medición que la OMS determina como índice de evaluación de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. (cuadro 4)

Hombres:

De forma similar a las mujeres, en el grupo de hombres estudiados el incremento del riesgo relativo significativo se localizó en forma clara a un $RCC \geq 0.91$ cm para hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes mellitus.

Para hipertensión arterial este riesgo relativo incrementado fue de 3.64 IC 95% (2.80-4.73), para hiperlipidemias 1.95 IC(1.73-2.20) y para diabetes mellitus 1.59 con IC(1.06-2.38). La sensibilidad para este punto de corte fueron de 70.56%, 56.21% y 51.36 % respectivamente, ésta sensibilidad comparada con la sensibilidad en mujeres al mayor riesgo encontrado a 0.91 fue significativamente más alta. La especificidad también determinada en este punto de corte fue de 67.21%, 74.59% y 61.86% respectivamente. Con lo que podemos aseverar que aunque la sensibilidad aumentó, la especificidad no disminuye en forma importante. La OMS establece un riesgo incrementado con $RCC > 0.93$ y a este punto encontramos para hipertensión S: 58% y E:74%, para hiperlipidemias con S:45% y E:81% y para diabetes mellitus con S: de 51% y E: 70%. En esta medición la ubicación del punto promedio de sensibilidad y especificidad se ubicó a 0.91 cm para los tres factores de riesgo. (cuadro 5)

Los valores predictivos positivos y negativos respectivos, para los puntos de corte de RCC con riesgo incrementado para ambos sexos se reportan en cuadro anexo. (Cuadro 4 y 5)

Las gráficas representativas del riesgo relativo, sus respectivos intervalos de confianza, así como la comparación con el promedio de sensibilidad y especificidad se encuentran en las gráficas 2 y 3.

CUADRO 1. PROMEDIOS DE VARIABLES ANTROPOMETRICAS EN LA POBLACION ESTUDIADA PRIT. 1993-1999

Pacientes	Número	Rango de edad en años	Promedio estatura (metros)	Indice de Masa corporal en Kg/m ²	Peso
Total	4273				
Hombres	1268	15-71	1.67	25.19	70.47
Mujeres	3005	15-79	1.55	25.83	62.04

**CUADRO 2
RIESGO RELATIVO, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO EN MUJERES**

	Factor	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de Confianza (IC 95%)	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %
	Hipertensión arterial						
PRIT 93-99	≥86 cm	2.85	2.46-3.29	34.48	88.60	40.29	75.20
OMS (riesgo incrementado)	≥80cm	0.96	0.82-1.11	55.47	43.20	17.88	68.51
OMS (riesgo muy incrementado)	≥88cm	3.12	2.70-3.40	30.65	91.65	45.04	74.77
	Hiperlipidemia						
PRIT 93-99	≥86 cm	1.22	1.10-1.34	18.41	86.56	51.38	40.74
OMS (riesgo incrementado)	≥80cm	0.81	0.75-0.88	51.41	39.48	39.58	34.50
OMS (riesgo muy incrementado)	≥88cm	1.28	0.95-1.72	15.20	89.74	53.35	40.68
	Diabetes Mellitus						
PRIT 93-99	≥86 cm	1.65	1.22-2.22	23.36	84.99	10.66	87.85
OMS (riesgo incrementado)	≥80cm	0.98	0.75-1.27	56.07	43.30	70.58	86.57
OMS (riesgo muy incrementado)	≥88cm	1.88	1.38-2.36	21.02	88.25	12.06	87.93

CUADRO 3
RIESGO RELATIVO, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO PARA HOMBRES EN
CIRCUNFERENCIA DE CINTURA

	Factor	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de Confianza (IC 95%)	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %
	Hipertensión arterial						
PRIT 93-99	≥91 cm	2.54	2.02-3.20	32.90	87.56	37.07	74.54
OMS (riesgo incrementado)	≥94cm	2.85	2.26-3.59	28.57	91.32	42.30	74.15
OMS (riesgo muy incrementado)	≥102cm	2.81	2.04-3.87	9.95	97.57	47.91	70.86
	Hiperlipidemia						
PRIT 93-99	≥91cm	1.33	1.16-1.52	20.44	87.51	58.53	38.95
OMS (riesgo incrementado)	≥94cm	1.30	1.12-1.51	15.50	90.45	58.33	38.30
OMS (riesgo muy incrementado)	≥102cm	1.32	1.32-1.04	4.9	97.2	60.41	37.23
	Diabetes Mellitus						
PRIT 93-99	≥93cm	1.70	1.05-2.75	21.59	86.67	10.73	87-89
OMS (riesgo incrementado)	≥94cm	1.83	1.12-2.99	20.45	88.30	11.53	88.15
OMS (riesgo muy incrementado)	≥102cm	3.26	1.99-6.40	11.36	96.77	20.83	87.98

CUADRO 4
RIESGO RELATIVO, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO PARA MUJERES EN RELACION
CINTURA-CADERA

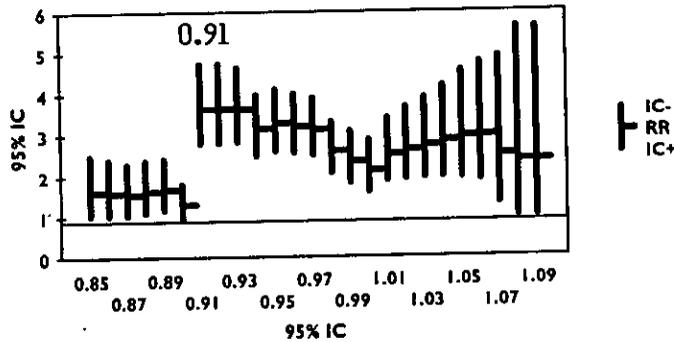
	Factor	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de Confianza (IC 95%)	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %
	Hipertensión arterial						
PRIT 93-99	≥ 0.91	2.45	2.05-2.95	15.72	94.87	40.56	71.66
OMS	> 0.84	1.17	1.00- 1.37	51.91	54.31	20.18	71.73
	Hiperlipidemia						
PRIT 93-99	≥ 0.91	1.52	1.36-1.70	10.38	95.51	64.15	40.84
OMS	> 0.84	1.02	0.94-1.11	47.44	53.65	44.13	39.80
	Diabetes Mellitus						
PRIT 93-99	≥ 0.91	2.19	1.67-2.87	17.28	93.72	17.45	88.08
OMS	> 0.84	1.90	1.45-2.48	62.61	54.78	9.6	90.46

CUADRO 5
RIESGO RELATIVO, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO PARA HOMBRES EN RELACION
CINTURA-CADERA

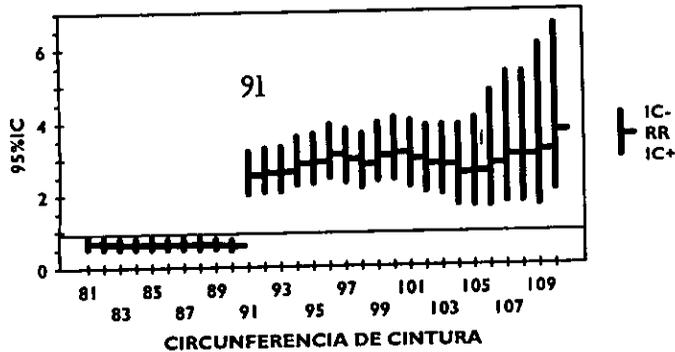
	Factor	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de Confianza (IC 95%)	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %
	Hipertensión arterial						
PRIT 93-99	≥ 0.91	3.64	2.80-4.73	70.56	67.21	32.40	83.67
OMS	> 0.94	3.63	2.83-4.64	58.87	74.92	34.34	80.35
	Hiperlipidemia						
PRIT 93-99	≥ 0.91	1.95	1.73-2.20	56.21	74.59	65.60	49.70
OMS	> 0.94	1.84	1.65-2.06	45.65	81.20	67.67	46.43
	Diabetes Mellitus						
PRIT 93-99	≥ 0.91	1.59	1.06-2.38	51.13	61.18	8.40	89.35
OMS	> 0.94	2.3	1.54-3.44	51.13	70.25	11.36	90.60

RIESGO RELATIVO (RR), SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

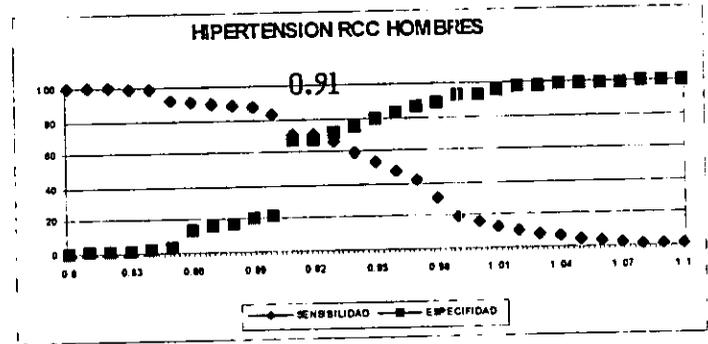
HTA Y RCC EN HOMBRES



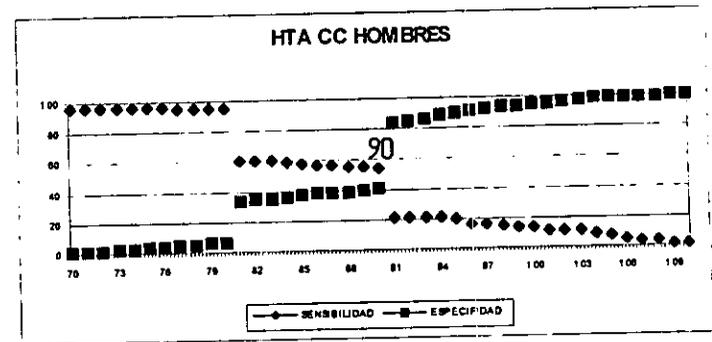
HTA Y CC EN HOMBRES



HIPERTENSION RCC HOMBRES



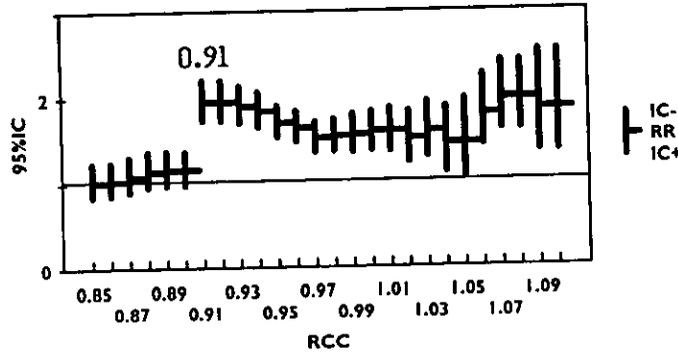
HTA CC HOMBRES



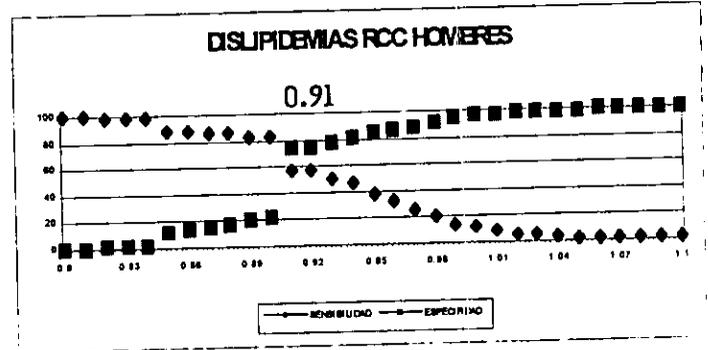
RIESGO RELATIVO (RR), SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD

RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

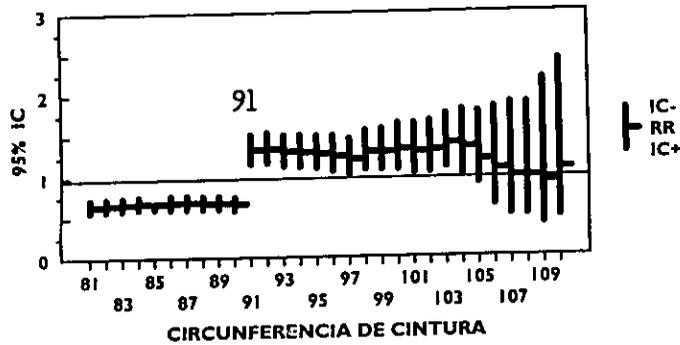
DISLIPIDEMIA Y RCC EN HOMBRES



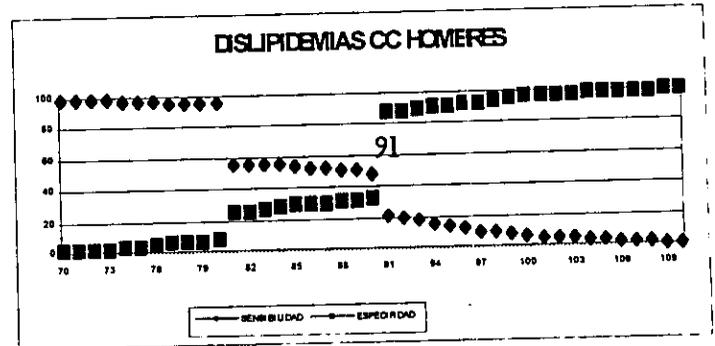
DISLIPIDEMIAS RCC HOMERES



DISLIPIDEMIAS Y CC EN HOMBRES

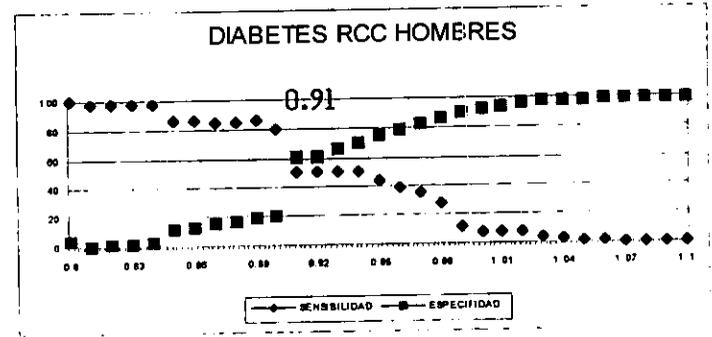
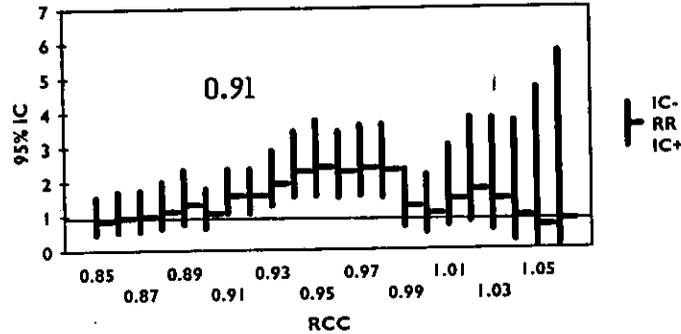


DISLIPIDEMIAS CC HOMERES

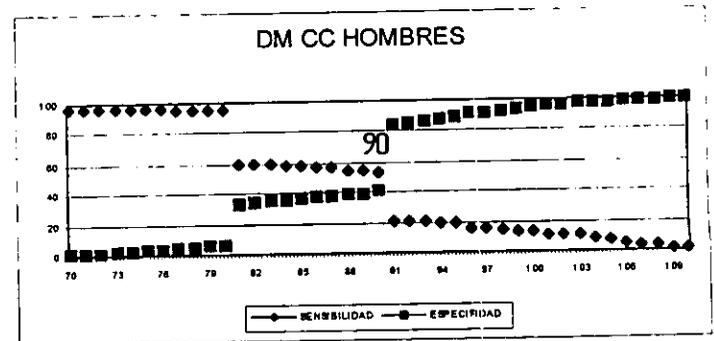
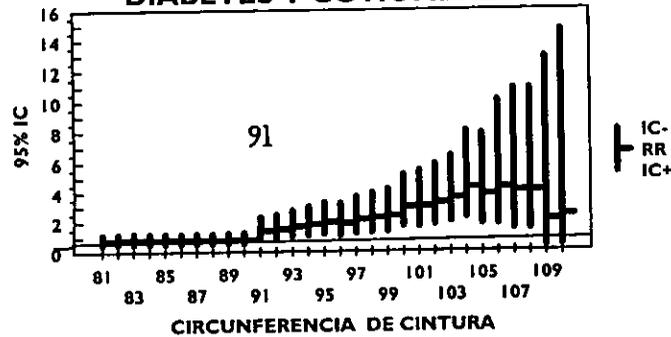


RIESGO RELATIVO (RR), SENSIBILIDA, ESPECIFICIDAD Y RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

DIABETES Y RCC EN HOMBRES

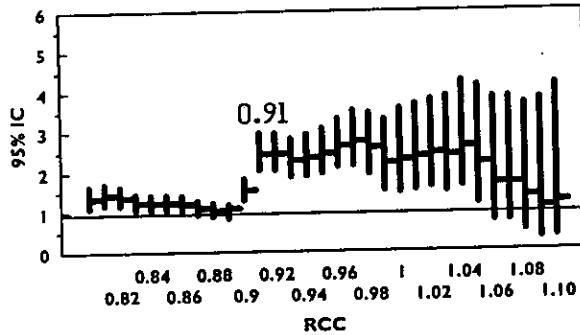


DIABETES Y CC HOMBRES



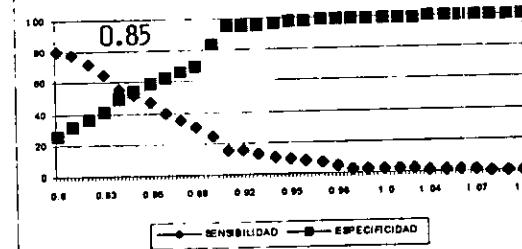
RIESGO RELATIVO (RR), SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

HTA Y RCC EN MUJERES

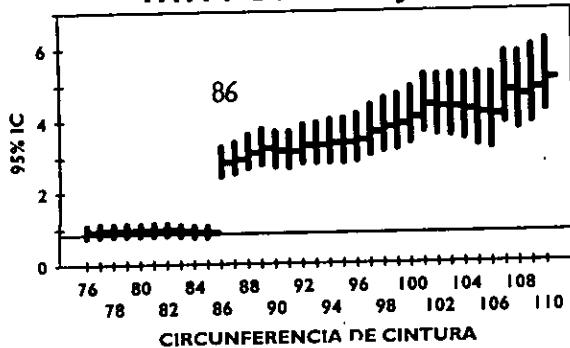


IC-
RR
IC+

HTA RCC MUJERES

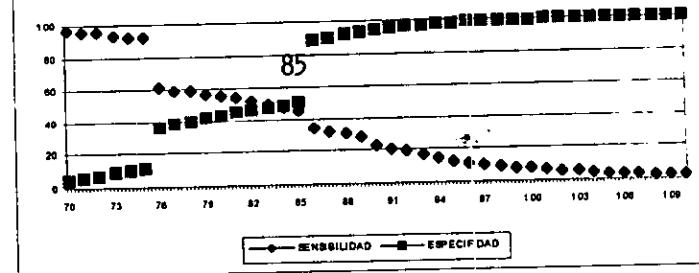


HTA Y CC EN MUJERES



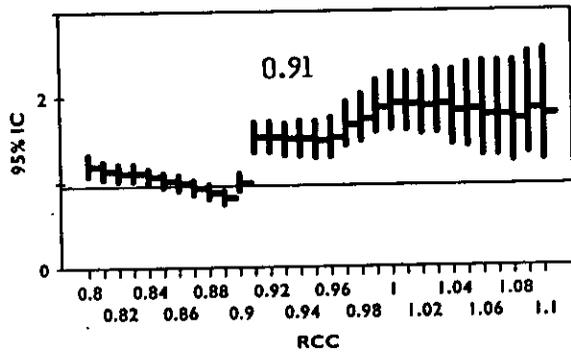
IC-
RR
IC+

HTA CC MUJERES



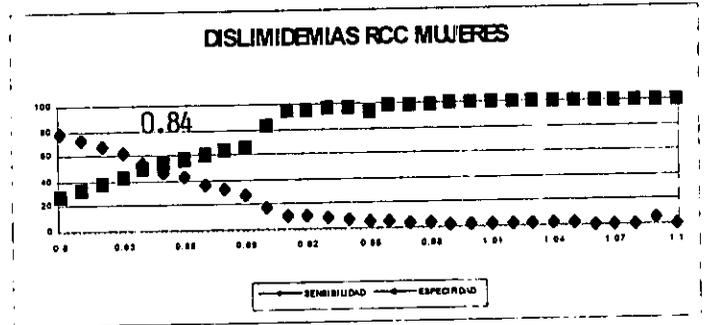
RIESGO RELATIVO (RR), SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

DILIPIDEMIAS Y RCC EN MUJERES

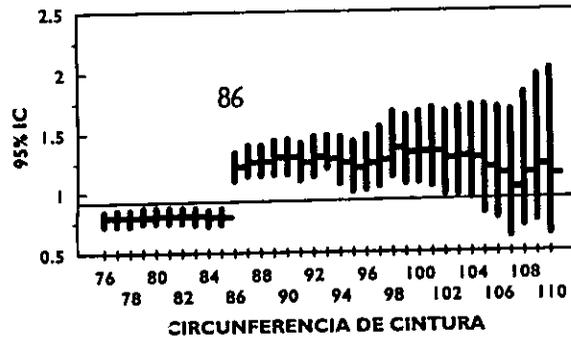


IC-
RR
IC+

DISLIPIDEMIAS RCC MUJERES

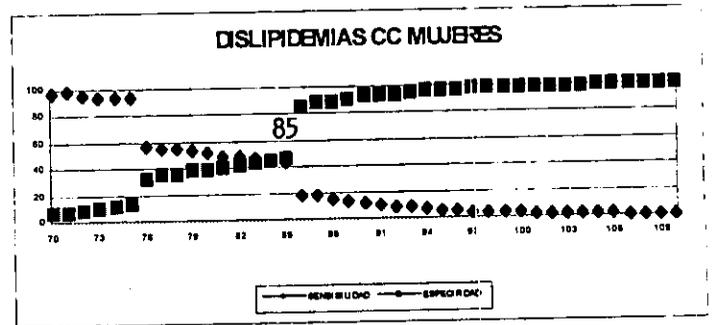


DISLIPIDEMIA Y CC EN MUJERES



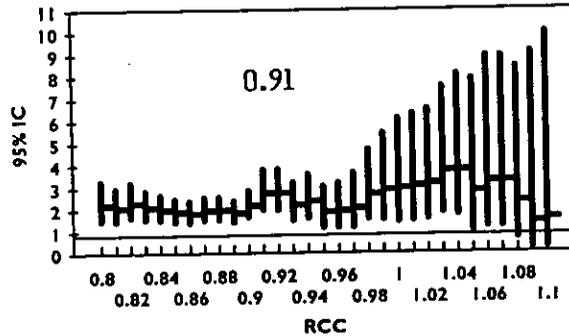
IC-
RR
IC+

DISLIPIDEMIAS CC MUJERES



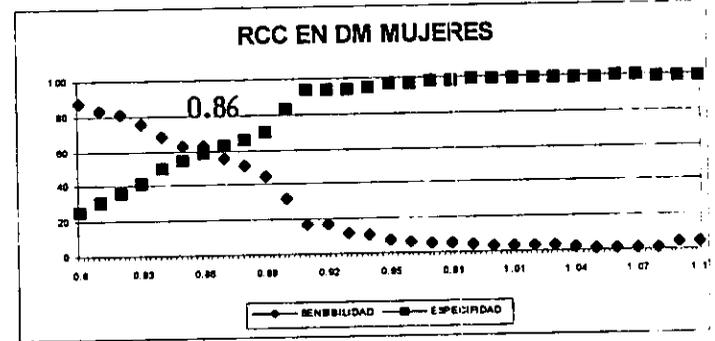
RIESGO RELATIVO (RR), SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

DIABETES Y RCC EN MUJERES

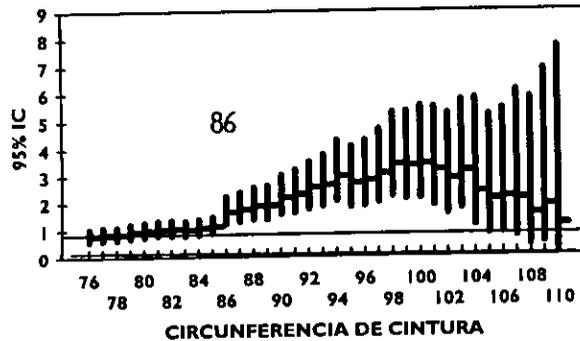


IC-
RR
IC+

RCC EN DM MUJERES

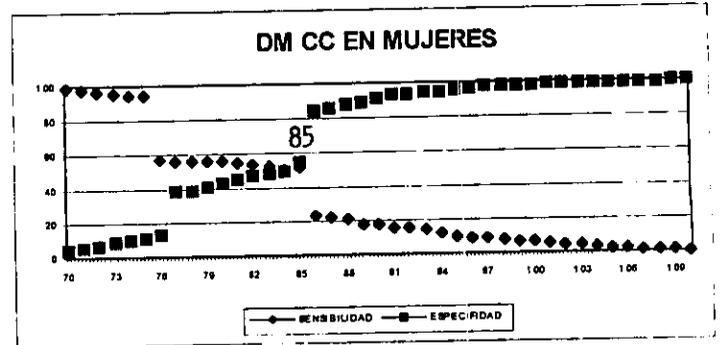


DIABETES Y CC MUJERES



IC-
RR
IC+

DM CC EN MUJERES



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio, son la caracterización antropométrica de una población cautiva, en esta población la asociación del acúmulo de grasa intraabdominal con las complicaciones metabólicas más frecuentes, constituidas por hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes mellitus son consideradas como factores de riesgo cardiovascular mayor con repercusión en el incremento de la morbimortalidad.

La prioridad de establecer el punto de corte de mayor riesgo en mediciones antropométricas identificado tanto en circunferencia de cintura como en relación cintura cadera se relaciona directamente con las medidas que deberán ser iniciadas en un futuro para disminuir la prevalencia de estas enfermedades. Vale la pena destacar que nuestros resultados difieren de otros grupos de población estudiados, muy probablemente debido a las diferencias que se establecen en grupos étnicos, razas y hasta en un mismo grupo poblacional, donde la heterogeneidad de los individuos se refleja en resultados diferentes entre ellos mismos.

Los determinantes de CC y RCC están relacionados con IMC, influencias genéticas y características conductuales donde la relación de adiposidad central se ha relacionado con consumo alto de alcohol, baja actividad física, tabaquismo, alta paridad y mujeres postmenopáusicas sin tratamiento de reemplazo hormonal.¹

La circunferencia de cintura

Determinada por un exceso en la grasa abdominal, en un factor predictor independiente de factores de riesgo y morbimortalidad cardiovascular, el cual correlaciona con inicio y desarrollo de alteraciones metabólicas y que de acuerdo al grado de obesidad determinado por el IMC, este riesgo puede estar incrementado en el sobrepeso hasta tener un riesgo extremadamente alto cuando existe obesidad extrema.²

Onat A et al estudió 958 hombres y 1014 mujeres entre 25.74 años y su relación con circunferencia de cintura, encontrando un media de 93 ± 12 cm para hombre y 88.6 ± 1 cm que asociado a IMC tuvo una fuerte correlación con factores de riesgo como hiperlipidemia e hipertensión arterial sistólica, sin embargo, no establece un punto de corte donde identifique mayor riesgo en su población.³

De los estudios iniciales donde se intenta establecer un punto de corte se encuentra el de Kissebah en 1982, en el cual asocia estos factores de riesgo con obesidad superior, más adelante Hartz en el estudio TOPS asocia la CC con mayor contenido de grasa intraabdominal estos datos se corroboran más tarde

por Alan N Peiris y colaboradores en 1989, el cual confirma que la distribución de grasa es un factor independiente de alteraciones metabólicas que incluyen hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, así como disminución de lipoproteínas de alta densidad.^{4,5}

En sujetos de Hong Kong Ko GT et al evaluó 1513 sujetos, en ellos establece que de acuerdo a los niveles de acción 1 y 2 en hombres y mujeres ya establecidos por la WHO asociados con RCC ≥ 0.95 para hombres y 0.80 para mujeres las mediciones tienen una sensibilidad $< 31\%$ y especificidad del 100%, algo similar a lo encontrado en nuestro estudio, además también existe un incremento de la sensibilidad cuando el punto de corte es a 85 cm para hombres y 75 cm para mujeres.⁶

Por otra parte la evaluación realizada a través del análisis ROC por Rankinen et al en Quebec, Canadá muestra como la CC es el mejor predictor de obesidad abdominal en un área bajo la curva de 0.88-0.92 y como el IMC se muestra más bajo, con una $p < 0.001$ en relación a CC, además en otro análisis ROC donde se evalúa también hipercolesterolemia, lipoproteínas de baja densidad, colesterol e hipertensión sistólica, se encuentra en las curvas ROC una sensibilidad y especificidad igual en un punto de intersección para hombres de 93-95 cm, y para mujeres de 81-84 cm para identificación individual de los factores de riesgo con sensibilidad de 61 y 69 % respectivamente, que comparado con lo encontrado en el nivel de acción 1 fue de 58.8 % y 37.4% respectivamente.^{7,8}

Tres estudios de Okosun et al., en los que asocia hipertensión arterial como factor de riesgo a incremento en CC como mejor predictor es un estudio de población de Nigerianos, Jamaíquinos y afroamericanos, donde también encuentra diabetes, otro estudio 6 en poblaciones con ascendencia africanas y otro en población africana y naciones de las islas caribeñas, en los cuales estudió los niveles de acción 1 y 2 para hombres y mujeres, en ellos se encuentra una asociación positiva con factores de riesgo con sensibilidades bajas y alta especificidad.^{9,10,11} Para diabetes Chan June et al establece que la CC se asocia positivamente con el riesgo de presentar diabetes en cerca de 20% de la población, comparada con el 5% para RCC y sugiere que la CC < 102 cm en hombres contribuye a menor error.¹² Para diabetes mellitus e hiperlipidemias existe también una correlación estrecha con CC no es la excepción, tal como lo demuestran el estudio the European Fat distribution study, donde se relaciona la obesidad superior con elevación de triglicéridos y una correlación negativa con lipoproteínas de alta densidad.^{13,14,15}

En 1999 se publica un estudio, que apoya lo publicado por M E J Lean et al, Pouliot et al, y Han et al en el cual The WHO MONICA project, con base en 19 poblaciones caucásicas y donde se estudian 32,978 sujetos, se establece que se encuentra un nivel de acción 1 para CC en hombres ≥ 94 cm y para

mujeres ≥ 80 cm, con sensibilidad entre 40% y 80% en hombres y entre 51% y 86% en mujeres cuando se encontró con un IMC ≥ 25 kg/m² y RCC ≥ 0.95 para hombres y ≥ 0.80 para mujeres, con una especificidad $\geq 90\%$. En el nivel de acción 2 con CC para hombres ≥ 102 cm y para mujeres ≥ 88 cm, con IMC ≥ 30 kg/m² la sensibilidad varió de 22% a 64% en hombres y de 26% a 67% en mujeres con especificidad $\geq 95\%$ en ambas poblaciones, estos resultados de sensibilidad y especificidad, comparados con los obtenidos en nuestro estudio a los niveles de acción 1 y 2 son muy similares, aunque no existe una diferencia importante con los niveles donde nosotros encontramos mayor riesgo.^{16,17,18,19}

En México no han realizado estudios relacionados con la mejor medición antropométrica, sin embargo en población mexicano-americana la obesidad central y su relación con diabetes mellitus no insulino dependiente, hipertensión e hiperlipidemias se ha estudiado en población México-Americana.^{20,21}

Como se observa a pesar de la existencia de múltiples estudios epidemiológicos en relación a obesidad superior en relación a CC y RR, y de que estudios más recientes indican que la medición de CC tiene buen pronóstico en el diagnóstico y detección de estos factores de riesgo, la relación de la estatura en relación a circunferencia de cintura, que se reporta en algunos estudios puede modificar la detección de estos factores de riesgo y por lo tanto iniciar terapéutica en cada población de estudio, en forma temprana que mejore la calidad de vida del sujeto obeso, con la consecuente disminución en la prevalencia de complicaciones metabólicas.^{21,22,23}

Relación cintura cadera.

Indiscutiblemente otra de las mediciones antropométricas de gran valor para determinar la distribución de la grasa y establecer una diferencia entre la obesidad androide y obesidad ginecoide. Ha sido utilizado en las últimas tres décadas como una alternativa más para un mejor diagnóstico.²⁴

Entre las primeras asociaciones, se encuentran las realizadas por Kissebah en 1981 quien establece la hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hiperinsulinemia y considera que en la obesidad superior la RCC es mayor de 1.0y para obesidad inferior el RCC es menor de 0.6, sin embargo este estudio sólo fue realizado en mujeres, pero establece las primeras pautas de estudio en esta medición antropométrica.²⁵

Posteriormente el estudio TOPS 1983 en el que se evaluó a 32,856 mujeres y al igual que las consideraciones realizadas por Larsson y cols en 1984 quien estudia esta adiposidad abdominal y su relación con enfermedades cardiovasculares y muerte en un estudio de 13 años, proponen la relación cintura cadera como un predictor, incluso y hacen la consideración de que es un mejor índice para evaluar enfermedad cardiovascular comparado con el índice de masa corporal, en este estudio característicamente se encuentra la U invertida, de forma similar el estudio de 1462 mujeres en Gothenburg en Suecia y reportado en

1984 llega a conclusiones similares. Más tarde nuevas consideraciones son hechas por P. Björntorp en 1988 quien continúa considerando las diferencias de la adiposidad en cuanto a la localización y su asociación con enfermedades cardiovasculares, muerte prematura, infartos, diabetes mellitus no insulino dependiente y carcinomas en las ujeras, Establece también la asociación positiva con andrógenos y hace las primeras referencias respecto al cortisol, así como su asociación con una serie de desajustes psicológicos, psicosomáticos y psiquiátricos, determinan así mismo la asociación con la elevación de ácidos grasos libres.

Lapidus y cols también en estudios iniciales, además de realizar asociaciones con estas enfermedades establece la diferencia de la distribución entre ambos sexos y observan la obesidad abdominal en hombres y la obesidad inferior en mujeres, actualmente esta no es la regla y se sabe que también las mujeres tienen tendencia a este tipo de obesidad asociada a mayor riesgo cardiovascular, particularmente en la postmenopausia.^{26,27,28,29}

Por otra parte así como ha establecido en base a todos estos estudios la relación de la aparición temprana en caso de susceptibilidad genética para diabetes mellitus, estas observaciones iniciales en cuanto al incremento de prevalencia de diabetes en sujetos obesos fue reportada, demostrando que la obesidad y un mayor índice de RCC son aditivos en la aparición de la diabetes mellitus, así como para hipertensión arterial, como parte muy probablemente de la hiperinsulinemia que caracteriza a estos pacientes, sin embargo a pesar de que grandes estudios han sido realizados aún a la fecha no existe un parámetro determinado que defina el mayor riesgo, para su estudio han sido utilizados como métodos estadísticos las variables de cox, análisis multivariados y estudio de cada una de las variables asociadas a la presentación de estas enfermedades sin que a la fecha se establezca con uniformidad este punto de corte.^{30,31}

Peiris y cols en 1988 también hacen asociaciones sobretodo con hiperinsulinemia y determinan al obesidad superior con un $RCC > 0.85$ y la obesidad inferior con un $RCC < 0.76$ por medio de estudios realizados con camps insulínico.³²

Más recientemente Chan en 1994 evalúa estos factores de riesgo asociado a índice de masa corporal y a pesar de que también considera el RCC como el mejor predictor de obesidad abdominal, y como un factor independiente de otros factores de riesgo cardiovascular sobre todo más confiable cuando se ajusta a talla.¹²

Respecto al grado de obesidad definido por el índice de masa corporal, se ha encontrado que si bien en incremento de la obesidad en general incrementa el riesgo cardiovascular, el RCC es un factor de riesgo independiente del mismo y que no es necesario para establecer el grado de adiposidad visceral, ya que esta última medición por sí misma correlaciona razonablemente, esto se ha establecido a partir de estudios iniciales tan grandes como el estudio Framingham.³³

En nuestro estudio el objetivo fue determinar el punto de corte en esta población cerrada, ya que en base diversos estudios en poblaciones predominantemente escandinavas y asiáticas, la OMS ha establecido punto de corte que consideramos no son aplicables a nuestra población bajo el conocimiento de que estas mediciones antropométricas y el valor de corte de mayor riesgo varía dependiendo de la población estudiada. Por ejemplo, la OMS establece que para hombres el riesgo relativo se encuentra incrementado con $RCC > 0.93$, y para mujeres con $RCC > 0.84$ lo cual sitúa nuestro punto de corte muy por debajo de lo establecido sobre todo en mujeres. La definición y validación de estos puntos de corte permitiría iniciar en forma más temprana acciones preventivas o bien un tratamiento médico de hipertensión arterial, hiperlipidemias y diabetes mellitus que reduzca el riesgo de enfermedad, reducción de peso con especial énfasis en la adiposidad abdominal y reducir por lo tanto muerte por causa cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Rose KM; Newman B; Mayer Davis EJ; Selby JV. Genetic and Behavioral determinants of waist-to-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res.* 1998; 6:383-92.
2. The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults- The evidence report. VII 1998.
3. Onat A Sansoy V, Uysal O. Waist circumference and waist to hip ratio in Turkish adults: interrelación with other risk factors and association with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1999;70:43-50 (abstract)
4. Hartz, AJ Rupley, DC., Rimm AA. The association in girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 71-80
5. Alan N Peiris, M.D., *Ann Int Med* 1989;110:867-872.
6. Ko GT Chan JC; Woo J; Cocram CS. *Int. J Obes Relat Metab Disord* 1996;20: 791-792.
7. RanKinenT; Kim SY; PerusseL; DespresJP; Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: analysis ROC. *Int. J Obes Relat Metab Disord* 1999;2:801-9 (abstract)
8. Han TS; van Leer EM; SeidellJC; Lean ME. Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obes Res* 1996;4:533.47 (abstrac)
9. Okosun IS, Cooper Rs, Rotimi CN Osotimehin B Forrester T . Association of waist circumference with risk of hypertension and type 2 diabetes in Nigerians, Jamaicans, and African-Americans.
10. Okosun Ike S, Terence E Forrester, Charles N Rotimi, Babatunde O. Osotimehin, Walinjom F Muna and Richard Cooper. Abdominal adiposity in six populations of west african descent: prevalence and population attributable fraction of hypertension. *Obes Res.* 1999; 7: 453-462.
11. IS Okosun, CN Rotimi, TE Forrester, H Fraser, B Osotimehin, WF Muna and RS cooper. Predictive value of abdominal obesity cut- off points for hypertension in blacks from west african and caribbean island nations. *Int. J Obes* 2000 ; 24 : 180-186.
12. Chan JM. Rimm EB ; Colditz GA ; Stampfer MJ ; Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-969.
13. Seidell JC, Cigolini M; CharzewskaJ; Ellisinger BM di Biase G. Fat distribution in european women : a comparison of anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. *Int. J Epidemiol.* 1990 ;19 : 303-308. (abstract)
14. Seidell JC, Cigolini M; CharzewskaJ; Ellisinger BM di Biase G; Bjorntorp p; Hautvast JG; Contaldo F; SzostakV; Scuro LA. Indicators of fat distribution, serum lipids, and blood pressure in estrogen women born in 1948- the European Fat Distribution Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 53-65. (abstract)

15. Seidell JC, Cigolini M ; Charzewska J ; Ellisinger BM; Contaldo F. Regional Obesity and serum lipid in European women born 1948. A multicentric study. *Acta Med. Scand. suppl*;1988; 723: 189-197. (abstract)
16. MEJ Lean, TS Han; C E Morrison. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management
17. Marie Christine Pouliot, MSc, Jean-Pierre Després, PhD, Simone Lemieux, MSc, Sital Moorjani, PhD, Claude Bouchard, PhD, Angelo Tremblay, PhD, André Nadeau, MD, PhD, and Paul J. Lupien, MD, PhD. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468.
18. Anu Molarus, Jacob C Seidell, Susana Sans, Jaakko Toumilehto, and Kari Kuulasmaa for the WHO MONICA Project. Varying sensibility of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of The WHO MONICA project.
19. T S Han, PhD E M van Leer, J C Seidell , M E J Lean Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Br Med J.* 1995; 311:1401-1405.
20. Reichley KB; Mueller WH; Hanis CL; Joss SK; Tolluch BR; Barton S; Schull WJ. Centralized obesity and cardiovascular disease risk in Mexican Americans. *Am J Epidemiol.* 1987; 125: 373-386.
21. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor on non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio, and other anthropometric measurements in Mexican Americans a 7 – year prospective study. *Obes Res.* 1997;5:16-23 Han TS; Seidell JC, Curral JE; Morrison; Deurenber P ; Lean ME. The influence of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults.
22. Han TS; Mc Neill G; Seidell JC; Lean ME . Predicting intra- abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:587-93.
23. Hsieh SD, Yoshinaga H. Waist/Height ratio as a simple useful predictor of coronary heart disease risk factors in women. *Int Med.* 1995; 34:1147-52
24. Williams SRP, Jones E, Bell W, Davies B, Bourne MW. *European Soc Cardiol* 1997; 18:376-393.
25. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54: 254-60
26. Hartz AJ Rupley DC, Rimm AA. *Am J Epidemiol* 1984;119(1) 71-80
27. Lapidus L. Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. *Br. Med. J.* 1984;289: 1257-1261.
28. Per Björntorp. *Acta Med Scand, Suppl.* 1988;723:121-34
29. Lapidus L, Bengtsson C *Acta Med. Scand Suppl.* 1988;723:53-9
30. Hartz AJ Rupley DC Kalkhoff RD, Rimm AA. *Prev Med.* 1983;12(2) 351-7
31. Jousilahti P, Toumilehto J, MpoSc, Vartiainen E, Pekanen J, Puska P. *Circulation* 1996; 93:1372-79.
32. Peiris AN, Struve MF, Mueller RA, Lee MB, Kissebah AH. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:760-67

33. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J III, Kreger BE, Higgins M.
The Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1991 ;22(2) :183-90.