

# Arteriosclerosis y riesgo vascular en la obesidad

J. A. Carbayo Herencia<sup>1</sup>, J. Fernández Pardo<sup>2</sup>

*Med Mil (Esp) 2003; 59 (4): 23-30*

## RESUMEN

La obesidad constituye un auténtico problema de salud pública, originando un enorme gasto sanitario, estrechamente relacionada con la arteriosclerosis y asociada a una mayor morbimortalidad. Los objetivos del presente estudio son valorar el nexo de la obesidad con la arteriosclerosis en los diferentes territorios vasculares, su relación con otros factores de riesgo vascular y si una vez corregido el defecto metabólico disminuye la morbimortalidad asociada. Para ello se analiza especialmente y a la luz de los datos actuales la relación de la obesidad con la hipertensión arterial, con el metabolismo hidrocarbonado, las dislipemias, el síndrome plurimetabólico y la mortalidad. Cuando el tratamiento de la obesidad es efectivo, la reducción de peso disminuye con la morbimortalidad, mejora la insulinoresistencia, disminuye la presión arterial, el estado protrombótico, el nivel de glucemia y favorece el perfil lipídico. Como conclusión final, la reducción de peso, aunque necesaria, no es fácil, por lo que para lograr este objetivo se insiste en que debe existir una gran motivación por parte del profesional sanitario y del paciente, ya que requiere unos cambios permanentes en los hábitos de vida, de difícil implantación. Por ello, el mejor tratamiento en la actualidad lo constituye la intervención de los sistemas de salud, padres y educadores en una adecuada divulgación de la nutrición correcta en las primeras etapas de la vida, con el fin de que quede consolidada en todas las etapas posteriores.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad, arteriosclerosis, aterosclerosis, factores de riesgo cardiovascular.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad la obesidad es la enfermedad metabólica de mayor prevalencia en los países desarrollados, estimándose en Europa entre un 15 y un 20% (1,2) y en España en individuos entre 25 y 60 años un 13,4% (15,2% en mujeres y 11,5% en hombres) (3).

La obesidad se define como el valor que toma el índice de masa corporal (IMC) por encima o igual a 30. Dicho valor se obtiene dividiendo el peso del individuo en kilogramos (kg) por la estatura en metros al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (4). Punto de corte también aceptado recientemente por un comité de expertos en nuestro país (5).

La importancia de la obesidad es que constituye un verdadero problema de salud pública, ya que se asocia a una amplia variedad de procesos como la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, litiasis biliar, esteatosis hepática, síndrome de apnea obstructiva del sueño, algunos tipos de cáncer (mama, ovario y endometrio en mujeres y colon y próstata en varones) y a una mayor mortalidad (4,6,7), además de ser un factor de riesgo (FR) para las enfermedades cardiovasculares (8,9), enfermedades osteoarticulares y fuente de conflictos de imagen corporal (4). Todo ello supone un enorme costo sanitario, estimándose el gasto atribuido a la obesidad en unos 70 billones de dólares anuales en Estados Unidos (2), apreciándose que el costo aumenta claramente con el incremento del IMC (10).

En España, este costo (tratamiento de enfermedades asociadas a la obesidad y de adaptación social) se calcula en un 6,9% del gasto sanitario (341.000 millones anuales)(11).

No sólo es importante la obesidad, sino la distribución de la grasa corporal, de modo que la obesidad central o visceral se ha mostrado como un FR fuerte e independiente para la mortalidad cardiovascular y todas las causas de mortalidad (12), así como FR independiente de enfermedad cardíaca coronaria (13,14). Un indicador de la obesidad central fundamentado y utilizado es el índice cintura/cadera (12), sin embargo es cuestionado como parámetro válido de valoración de adiposidad visceral abdominal, sobre todo en mujeres, considerando a la circunferencia de la cintura el parámetro que mejor se asocia a FR cardiovascular (15). Así se ha establecido un punto de corte claro asociado a la obesidad ( $\text{IMC} > 6 = 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) y a sus complicaciones metabólicas en  $> 6 = 88 \text{ cm}$  en mujeres y  $> 6 = 102 \text{ cm}$  en varones, aunque ya se puede apreciar el riesgo ( $\text{IMC} > 6 = 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) con medidas inferiores ( $> 6 = 80 \text{ cm}$  en mujeres y  $> 6 = 94 \text{ cm}$  en varones) (16). En población española los parámetros de riesgo se asocian a partir de 82 cm en mujeres y 95 cm en varones, considerando que el riesgo es muy elevado a partir de 90 cm en mujeres y 102 cm en varones (5).

¿Por qué se produce la obesidad?

La obesidad es una enfermedad multifactorial, de patogenia compleja y aún no bien conocida. El acúmulo de grasa, resultado de un balance energético positivo entre la energía ingerida y la consumida en los procesos metabólicos, depende de múltiples factores genéticos y ambientales. El fallo de uno de ellos puede originar la obesidad. En la sociedad actual, el organismo no puede controlar la excesiva oferta energética y aunque el estudio genético de la obesidad constituye uno de los pilares de investigación (genes de la leptina y su receptor, péptidos hipotalámicos y receptor de la melanocortina [Mc4R]), en el aumento de la prevalencia de la obesidad es decisivo el cambio en la alimentación y estilos de vida de los países desarrollados, fundamentalmente el sedentarismo,

<sup>1</sup> Cte. Médico. Base Aérea de Albacete.

<sup>2</sup> Médico civil. Unidad de Hipertensión y Lípidos. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario. Murcia.

Dirección para correspondencia: Julio A. Carbayo Herencia. Sección de Sanidad. Base Aérea de Albacete. Carretera de Murcia, s/n. 02006 Albacete. Teléfono: 967-223450. Extensión: 2276 ó 2256. Correo electrónico: jacarbayoh@telefonica.net.

Recibido: 31 de enero de 2003.

Aceptado: 5 de marzo de 2003.

sin olvidar descartar la etiología de patologías concretas como el Síndrome de Cushing, tumores, infecciones o traumatismos de origen hipotalámico o alteraciones genéticas de muy baja incidencia; se incluye también el abandono del hábito tabáquico y la ingesta de algunos medicamentos como glucocorticoides, insulina, contraceptivos orales o antidepresivos tricíclicos. Lo más frecuente en el paciente obeso es que la influencia genética obedezca más a alteraciones poligénicas que a los monogenes nombrados anteriormente. Como ejemplo, un balance calórico positivo diario de 30-40 kilocalorías mantenido de modo constante desde el comienzo del desarrollo de la obesidad (lo que equivale aproximadamente al consumo de 14 gramos de pan blanco o dejar de realizar ejercicio físico de baja intensidad, como pasear), incrementaría el peso corporal unos 20 kg cada 10 años (1,5).

Es decir, la obesidad es una enfermedad frecuente, de prevalencia progresiva, que ocasiona un gran gasto, está definida y se asocia a una importante morbimortalidad. Los objetivos del presente trabajo son valorar el nexo de la obesidad con la arteriosclerosis en los diferentes territorios vasculares, su relación con otros FR y si una vez corregido el defecto metabólico, disminuye la morbimortalidad asociada a la obesidad.

## OBESIDAD Y ARTERIOSCLEROSIS

Tanto la obesidad como la arteriosclerosis son procesos multifactoriales interrelacionados que explican la mayor morbimortalidad cardiovascular en el obeso (17). Los acontecimientos fisiopatológicos que suceden en el obeso, son a su vez FR para la arteriosclerosis, por lo que la obesidad, sobre todo en su forma visceral, puede ser considerada un FR para la enfermedad cardiovascular (7,18).

La conexión entre obesidad y arteriosclerosis está basada sobre todo en fundamentos epidemiológicos (17), y ofrece pocas dudas el que la obesidad sea considerada como un FR independiente para la enfermedad cardiovascular (9,19). Situación que parece corroborarse con los estudios de necropsias (20,21,22) y la demostración de una asociación entre la severidad del grado de estrechamiento de las arterias coronarias y la acumulación de grasa abdominal en mujeres (23).

Ello apoya el que la obesidad, especialmente la de distribución abdominal, sea considerada un proceso que acelera la progresión de la aterosclerosis, reforzándola como un importante FR vascular (24,25). De este modo interviene como FR del accidente cerebral vascular (ACV) (26,27): en obesos hipertensos el riesgo de ACV se incrementa 3 veces más que en los hipertensos no obesos (28). Un reciente documento de expertos considera a la obesidad abdominal en varones y a la obesidad y al peso ganado en mujeres FR independientes para sufrir un ACV de tipo isquémico (29).

También la obesidad se ha relacionado con la claudicación intermitente, apreciándose un RR de 4,6 en varones y 26,1 en mujeres mayores de 50 años, si bien el criterio de participación fue un IMC  $> 6 = 34$  kg/m<sup>2</sup> en hombres y  $> 6 = 38$  kg/m<sup>2</sup> en mujeres (30), así como que el peso perjudica la claudicación intermitente (31).

Parece que la obesidad interviene en los tres territorios vasculares principales, aunque son menos consistentes y escasos los estudios que la relacionan con la patología vascular periférica de origen aterosclerótico. Dado que la obesidad se asocia con la hi-

perensión, la diabetes tipo 2 y dislipemias, no sorprende que de modo independiente se pueda asociar a las alteraciones descritas (29). Asociación que pasamos a comentar seguidamente.

## OBESIDAD ASOCIADA A OTROS FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Las principales enfermedades asociadas a la obesidad se exponen en la siguiente tabla, tabla 1 (5). Consideraremos aquellos procesos íntimamente relacionados con la arteriosclerosis y que no hayan sido comentados anteriormente: Hipertensión arterial, Diabetes mellitus tipo 2 y dislipemias. A su vez, esta relación es tan estrecha que el aumento de peso empeora estas enfermedades (8).

**Tabla 1.** Enfermedades más frecuentemente asociadas a la obesidad.

- Hipertensión Arterial.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Dislipemias.
- Hiperuricemia y gota.
- Cardiopatía isquémica.
- Insuficiencia venosa en extremidades inferiores.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Alteraciones osteoarticulares: coxofemoral, femorotibial, tobillo y columna.
- Enfermedades digestivas: esteatosis hepática, hernia de hiato y litiasis biliar.
- Apneas del sueño.
- Insuficiencia respiratoria.
- Trastornos psicológicos.
- Afecciones cutáneas.
- Tumores malignos: colon, recto, próstata, ovarios, endometrio, mama y vesícula biliar.

## OBESIDAD E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Es una relación ya conocida desde hace tiempo (32-34), confirmada con estudios de muestras representativas de Estados Unidos (NHANES II) (35), estimándose que 1/3 de los casos de hipertensión arterial (HTA) son debidos a la obesidad (en hombres menores de 45 años esta cifra puede alcanzar el 60%) (36), asociación que en el estudio de *Framingham* alcanzó el 50% (32) y en un estudio realizado en población aleatoria de la provincia de Albacete, el 57,3% (44,7% en hombres y 65,1% en mujeres) (37). No sólo la obesidad, medida a través del IMC, sino también su distribución visceral se ha relacionado con el incremento de la PA (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; perímetro de cintura  $\geq 85$  cm en mujeres y  $\geq 98$  cm en hombres) (38).

¿Qué mecanismos intervienen en esta asociación?

Parece que la HTA inducida por la obesidad está relacionada con una disminución de la superficie de filtración renal con posterior aumento en la retención de sodio (39), y éste a su vez a resistencia insulínica y a una hiperreactividad simpática (40), sin olvidar el aspecto genético de esta asociación. Aunque se ha relacionado una elevación de la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II (ECA) con el alelo D

del gen de la ECA por primera vez en el área mediterránea (41), mutaciones próximas al gen del angiotensinógeno también se han asociado al aumento de la PA, implicando en la patogenia a que el tejido graso es un importante productor de angiotensinógeno, el segundo después del hígado (42), apoyando el que la obesidad puede modificar los niveles de la ECA y del angiotensinógeno, vía potencial en la elevación de la PA (43). A su vez, el incremento de la PA así logrado, aumenta el riesgo de padecer ACV(9).

Por tanto, aspectos genéticos y patogénicos de la propia obesidad están implicados en el aumento de la PA observada en obesos, en donde el angiotensinógeno producido por el tejido adiposo parece ejercer una acción importante.

#### OBESIDAD Y METABOLISMO HIDROCARBONADO

La asociación entre obesidad y Diabetes Mellitus (DM), especialmente la DM tipo 2, se ha observado de modo invariable en estudios poblacionales (44-48). El peso ganado en el tiempo también es un factor a considerar en el desarrollo de la DM tipo 2; así en el estudio ya clásico de las enfermeras, un peso ganado de 8 a 10,9 kg presentó un RR de 2,7 para la DM, considerando al IMC el predictor dominante (49), de modo que el peso corporal puede predecir la intolerancia a la glucosa y la DM tipo 2 (50), con la aparición de unos mecanismos compensadores en la obesidad (hiperinsulinemia e hiperglucemia posprandial) cuyo final es la aparición de la DM tipo 2. En este camino, los factores más importantes son la oxidación lipídica (51) y la duración de la obesidad (52).

#### OBESIDAD Y DISLIPEMIA

La obesidad, especialmente la visceral, frecuentemente se halla asociada a alteraciones de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas. Ambas alteraciones son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, primera causa de morbimortalidad en los países industrializados, estimando que continuará así hasta el año 2020 (53,54). La importancia de esta asociación ha motivado el que un grupo de expertos pertenecientes a tres Sociedades Españolas (Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) hayan elaborado un documento de consenso (17). En la siguiente tabla, tabla 2 (modificada de [17]), se exponen las principales alteraciones del metabolismo lipídico relacionadas con la obesidad.

La dislipemia más frecuente observada en la obesidad es la hipertrigliceridemia, seguida de la disminución del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (17,55). Curiosamente, las alteraciones del metabolismo lipídico en obesos con obesidad visceral, son debidas a alteraciones de la homeostasis glucosa-insulina. Inicialmente la obesidad visceral presenta una resistencia insulínica (56,57), por tanto no se inhibe la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos (TG), por el hígado. A este aumento de TG contribuye la liberación de ácidos grasos libres (AGL) originarios de los adipocitos viscerales resistentes a la acción de la insulina. Estos AGL aumentan la síntesis hepática de TG y por tanto, la síntesis y secreción de VLDL y apo B, proceso continuo, ya que el hígado puede manejar pero no almacenar colesterol y TG (58).

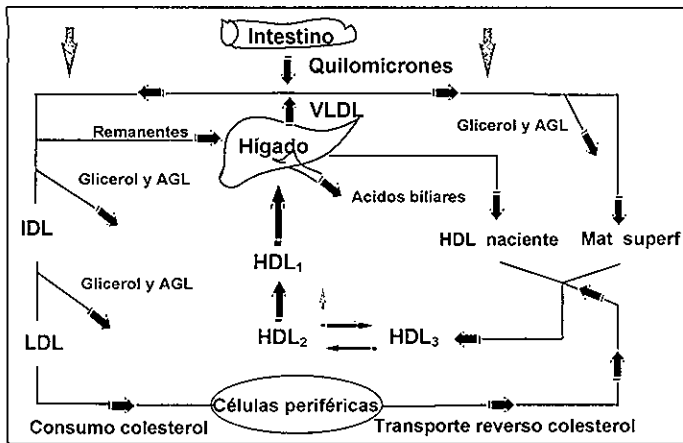
**Tabla 2.** Alteraciones relacionadas con el metabolismo lipídico en pacientes obesos.

- Hiperinsulinemia e insulinoresistencia.
- Disminución de la captación hepática de insulina.
- Elevación de la tasa de ácidos grasos libres portales y sistémicos.
- Escasa respuesta antilipolítica a la insulina en el tejido adiposo visceral.
- Aumento en la síntesis de VLDL.
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de apo B.
- Disminución de la actividad lipoproteínlipasa plasmática y muscular.
- Hipertrigliceridemia.
- Descenso del cHDL.
- Aumento de la actividad de la triglicéridolipasa hepática.
- Disminución del cHDL<sub>2</sub> y aumento del cHDL<sub>3</sub>.
- Aumento moderado del colesterol total.
- Aumento discreto del cLDL.
- Presencia de LDL pequeñas y densas.
- Elevación del cociente colesterol total/cHDL
- Aumento en la oxidación de las lipoproteínas.

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. cHDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL). cHDL<sub>2</sub> y cHDL<sub>3</sub>: Colesterol transportado por las subfracciones 2 y 3 ó subfracciones mayores de las HDL, respectivamente. cLDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad.

También contribuye a la hipertrigliceridemia el efecto de la insulinoresistencia sobre una de las enzimas claves del metabolismo lipídico: la lipoproteínlipasa (LPL), disminuyendo su actividad. La LPL hidroliza los TG de las lipoproteínas ricas en ellos (Quilomicrones y VLDL), liberando AGL y produciendo un exceso del material de superficie de estas lipoproteínas (fosfolípidos y colesterol libre) que será transferido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentando el colesterol en las mismas, cHDL. El resultado de la disminución de esta actividad sería el aumento de TG y la disminución en la concentración del cHDL. La obesidad también influye en otra importante enzima del metabolismo lipoproteico, la lipasa hepática (LH), aumentando su actividad. Por un lado esta enzima interviene en el metabolismo de las HDL, reconvirtiendo la subfracción 2 (HDL<sub>2</sub>) en la subfracción 3 (HDL<sub>3</sub>), por lo que aumenta el cHDL<sub>3</sub> y disminuye el cHDL<sub>2</sub>; por otro, actúa sobre las lipoproteínas LDL y HDL, enriquecidas en TG (por aumento de los TG en obesos), dando lugar a disminución del cHDL y al aumento de unas partículas LDL de tamaño más pequeño y de mayor densidad. Estas partículas pequeñas y densas se originan cuando el hígado recibe de modo continuo muchos AG (dieta rica en ellos, tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 ó una combinación de ellos), sintetiza TG y ensambla VLDL con alto contenido en TG y de mayor tamaño. Estas VLDL pasan más tiempo en contacto con la LPL y otras lipasas, resultando así unas subclases de LDL más pequeñas, más densas y proporcionalmente más ricas en colesterol esterificado (59,60). En la actualidad estas partículas reciben una gran atención por su relación con manifestaciones tempranas de la aterosclerosis (61-65). A su vez, el aumento de síntesis y secreción de VLDL contribuiría al aumento de las LDL y del cLDL observado también en la obesidad (66).

La siguiente figura (figura muy resumida) ayuda a comprender el complejo metabolismo lipídico, con especial significado de la actividad de las enzimas LPL, LH y lecitín colesterol acil transferasa (LCAT).



AGL: Ácidos grasos libres. IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia. Mat superf: Material de superficie.

### SÍNDROME PLURIMETABÓLICO.

En la patogenia de los procesos anteriormente expuestos aparece como denominador común la insulinoresistencia, presente en el paciente obeso, sobre todo en la distribución visceral, constituyendo el primer factor de riesgo asociado a la aterosclerosis y a la trombosis (67).

La siguiente tabla, tabla 3, muestra el conjunto de cambios asociados a la insulinoresistencia denominado síndrome X, de Reaven o plurimetabólico (55,68,69), el cual incrementa el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (68).

**Tabla 3. Síndrome plurimetabólico o síndrome X.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinoresistencia e hiperinsulinemia.</li> <li>• Dislipemia (&gt; VLDL, &lt; HDL, LDL pequeñas y densas, &gt; oxidación lipoproteica).</li> <li>• Hipertensión arterial.</li> <li>• Estado procoagulante (&gt; PAI-1).</li> <li>• Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2.</li> <li>• Hiperuricemia.</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tomada de (71). VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. LDL: Lipoproteínas de baja densidad. PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1.

La obesidad visceral o abdominal es frecuente y contribuye a empeorar el cuadro.

No obstante, el síndrome plurimetabólico puede suceder en individuos delgados, por ello se especula que la adquisición de insulinoresistencia e hiperinsulinemia sería una adaptación fisiológica que limitaría el depósito de grasa (70). La presencia de obesidad visceral agravaría estas manifestaciones con aumento del riesgo vascular (8,71).

Las variaciones de la sensibilidad a la insulina en diferentes etnias y su transmisión familiar indican que la acción de la insulina se halla determinada genéticamente. El envejecimiento y diversos aspectos de "estilos de vida" como inactividad física, tabaquismo, ingestión de grasa saturada o alcohol también la modifican, por lo que el estado de insulinoresistencia puede ser debido a una combinación de aspectos genéticos y factores medioambientales(70).

¿Cómo aumenta en la obesidad la resistencia a la insulina?

Varios mecanismos parece que intervienen en este proceso:

- Los propios AGL liberados por el tejido adiposo contribuyen a la resistencia a la insulina en el hígado y como se ha explicado anteriormente, a la hiperproducción de VLDL y glucosa.
- El tejido adiposo genera mensajeros metabólicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que interfiere con la acción de la insulina, tanto en los adipocitos como en las células musculares, reduciendo la actividad tirosinacinas del receptor de insulina, produciendo insulinoresistencia.
- Disminución del número de receptores para la insulina.
- Defectos posreceptor de la insulina.
- Depósitos de hierro en el hígado, estrechamente relacionados con la ingesta calórica, de modo que la resistencia a la insulina se ha encontrado relacionada directamente con la ferritina sérica, postulando que la ferritinemia podría ser un marcador indirecto de insulinoresistencia.
- Alteraciones moleculares en el gen del sustrato receptor de insulina-1 (IRS-1), importante proteína en la acción celular de la insulina. Jóvenes obesos, portadores del polimorfismo 972 del gen del IRS-1, presentaron disminución de la sensibilidad a la insulina asociada a otros FR cardiovascular (hiperglucemia, hipertrigliceridemia y aumento de las concentraciones del factor inhibidor del plasminógeno, PAI-1) (19,70,71,72).

### ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENTES FR CARDIOVASCULAR Y RELACIÓN DE LA OBESIDAD CON LA MORTALIDAD

Está comprobado que la asociación de FR cardiovascular potencia el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (73). Así, en el estudio NHANES I, después de 21 años de seguimiento, la adición de 1 FR aumentaba considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria, ACV y todas las causas de mortalidad. En conjunto, el 25% de los participantes no tenían ningún FR (28,5% las mujeres frente a 19,9% los varones); 32,8% 1 FR; 27,8% 2 FR; 12,3% 3 FR y 2,1% presentaron 4 ó 5 FR (74). En España, cuando se han analizado la asociación de los 3 FR mayores (tabaquismo, hipertensión e hipercolesterolemia), el 11,8% de mujeres y el 20,8% de hombres presentaron 2 FR combinados, resultando ser la combinación hipertensión-tabaquismo más frecuente en varones (12,6%) y la combinación hipertensión-hipercolesterolemia la más frecuente en mujeres (9,7%) (75). Al observar otros FR asociados al paciente obeso, Sánchez et al encontraron solo un 4% de obesos que no presentaban FR asociados, correspondiendo el porcentaje mayor (28%) a aquellos que tenían 3 FR combinados (76), mientras que División et al hallaron que un 19,9% de obesos no tenían asociado ningún FR (37), más en consonancia con el estudio americano (74).

Es decir, la asociación de la obesidad con otros FR es muy frecuente, con el aumento de morbimortalidad cardiovascular que ello conlleva (74). En cuanto a la mortalidad, no ofrece duda esta relación con la obesidad mórbida, correspondiendo a las enfermedades cardiovasculares la causa más frecuente de la misma (77) y aunque no ha faltado controversia, Manson et al, tomando un IMC de 19 como referencia encontraron un RR creciente entre el IMC y todas las causas de mortalidad en mujeres (78). Lindsted et al también obtuvieron asociación significativa entre el aumento del IMC y la mortalidad, esta vez en varones (79).

## DISMINUCIÓN DE PESO ¿REVIERTEN LOS VALORES ADVERSOS DE LOS FR ASOCIADOS A LA OBESIDAD Y LA MORTALIDAD ASOCIADA?

Una primera aproximación a este punto es que la disminución de peso no dura mucho tiempo y es uno de los principales problemas a considerar, no solo en el tratamiento de la obesidad sino en la duración de los estudios realizados.

Sin embargo, una pérdida de peso de 7,1 kg en 1 año después de un tratamiento con dieta pobre en grasas y rica en fruta, verduras y nueces mostró un descenso significativo de eventos cardíacos y de la mortalidad de causa cardíaca y por todas las causas en pacientes que habían padecido un infarto de miocardio reciente (80).

Otros ensayos han demostrado el efecto beneficioso de la pérdida de peso en la PA(81). Así una pérdida de peso de 4,5 kg durante 1 año disminuyó la PAS 10,6 mmHg y la PAD 8,1 mmHg (82). De hecho, entre las modificaciones de estilo de vida para la prevención y tratamiento de la HTA se encuentra la reducción de peso (IMC<27 kg/m<sup>2</sup>) (83).

En el caso del metabolismo hidrocarbonado, no solo un programa intenso de pérdida de peso ha logrado mejorar el desfavorable perfil metabólico (84), sino que la pérdida moderada de peso (10%) también ha logrado disminuir la glucemia en ayunas y la insulinemia, así como prolongar la supervivencia en estos pacientes (85). Una disminución de al menos 5 kg de peso redujo el riesgo de padecer diabetes mellitus en un 50% en mujeres (49). De ahí, que la pérdida de peso sea aconsejable como medida higiénico dietética en pacientes diabéticos (86).

El efecto de la pérdida de peso sobre el metabolismo lipídico también ha demostrado efectos favorables. En un metaanálisis de 70 estudios, *Dattilo et al* demostraron que por cada kg de peso perdido el cLDL disminuye 0,02 mmol/l, 0,015 mmol/l los TG y aumenta 0,009 mmol/l el cHDL (87), aconsejando en los diferentes documentos de consenso la pérdida de peso como una importante medida en el tratamiento de la dislipemia (88,89).

La pérdida de peso, pues, parece aconsejable para disminuir los FR cardiovascular (14) y prevenir la extensión de la enfermedad cardiovascular, estimándose que el peso óptimo para evitar dicha enfermedad es aquel que corresponde a un IMC de 22,6 en hombres y 21,1 en mujeres (8) y que una pérdida de peso de aproximadamente un 10% contribuye considerablemente a mejorar el perfil de riesgo asociado a la obesidad (85,90) destacando la importancia de la disminución de peso, además de cambios en otros FR (tabaquismo y consumo de alcohol) en cambios beneficiosos del perfil aterogénico (91). Asimismo, se ha hallado que una dieta reductora de peso disminuye la expresión del TNF-alfa y la leptina sérica, con mejoría de la sensibilidad a la insulina, además de modificar favorablemente el metabolismo lipídico (92). Reducciones modestas de peso (5-10%), además de favorecer el perfil de riesgo, han demostrado disminuir los procesos de oxidación, así como intervenir en la hemostasia, disminuyendo el factor VII y el PAI-1, aumentando el activador del plasminógeno, permitiendo la regresión de las lesiones arteriales coronarias y reduciendo la morbimortalidad coronaria y la mortalidad total (93).

No obstante, los estudios realizados no han examinado de modo específico el efecto de la reducción de peso en la enfermedad cardíaca coronaria ni en el tipo de pérdida de peso. De ahí que en la

27 Conferencia de *Bethesda* la obesidad sea clasificada como FR de clase II, es decir, clasificada por la probabilidad de que la reducción de peso modifique otros FR asociados, ya analizados, a veces de manera intensa (94) y como FR predisponente (no causal) en la clasificación de FR cardiovascular de *Grundy* (95). Otra clasificación de los FR es considerarlos de modo longitudinal, en donde ya desde la concepción (genética), siguiendo con el embarazo (96), desarrollo de aterosclerosis en la infancia (97), adolescencia y vida adulta se observarían no solo los FR cardiovascular, sino la adquisición de hábitos no saludables (sedentarismo, obesidad, tabaquismo, alcoholismo), a su vez FR, que llevarían a la enfermedad cardiovascular. En estas clasificaciones se aprecian agrupaciones (*cluster*) de FR como la que conforman el Síndrome Plurimetabólico, ya comentado, o el *cluster* observado en la infancia (obesidad, HTA, perfil lipídico desfavorable e hiperinsulinemia) que aceleran las lesiones ateroscleróticas coronarias (73,97). De modo que los FR interaccionan y la intervención en concreto sobre uno de ellos, afecta además de al propio factor, a su interacción. De priorizar uno de ellos, se elegirá al más sensible a la modificación y el de mayor RR(98). En este sentido, la reducción del peso contribuiría a mejorar la insulinoresistencia, los valores de la PA, el estado protrombótico, el nivel de glucemia y favorecería el perfil lipídico (disminución del CT y del cLDL, disminución de los TG y aumento del cHDL).

Por tanto, se puede considerar que la reducción de peso disminuye la morbimortalidad, es decir, reduce el riesgo de enfermar, por lo que es preciso intervenir para lograr este objetivo (99).

## CRITERIOS DE VALORACIÓN E INTERVENCIÓN EN LA OBESIDAD

En este apartado basta remitir al lector a las normas emitidas por expertos en los consensos, y así lo expresamos. En este caso el de la SEEDO'2000(5) y el que relaciona dislipemia y obesidad (17). No obstante, realizaremos unos comentarios mínimos. Como recordatorio, exponemos a continuación la clasificación del sobrepeso y obesidad de la SEEDO (5).

Como medida práctica en consulta diaria, se medirá la talla, el peso (cálculo del IMC) y el perímetro de cintura para valorar la obesidad, ya que la circunferencia de cintura (CC) está estrechamente relacionada con el IMC, además de ser índice de obesidad central y por tanto, el que mejor se relaciona con los FR cardiovascular. La CC se mide con el paciente de pie, en el punto medio

**Tabla 4.** Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC (SEEDO 2000).

|                                  | Valores medios del IMC (kg/m <sup>2</sup> ) |
|----------------------------------|---------------------------------------------|
| Peño insuficiente                | < 18,5                                      |
| Normopeso                        | 18,5-24,9                                   |
| Sobrepeso grado I                | 25-26,9                                     |
| Sobrepeso grado II (preobesidad) | 27-29,9                                     |
| Obesidad de tipo I               | 30-34,9                                     |
| Obesidad de tipo II              | 35-39,9                                     |
| Obesidad de tipo III (mórbida)   | 40-49,9                                     |
| Obesidad de tipo IV (extrema)    | > 50                                        |

IMC: Índice de masa corporal.

entre el margen costal inferior y la espina ilíaca anterosuperior. La medida de la CC será utilizada como seguimiento del paciente obeso(100). Una CC >95 cm en varones y >82 cm en mujeres es indicación de perder peso y >102 en varones y >90 en mujeres, indicación de intervención profesional. Sin olvidar valorar los posibles FR acompañantes y profundizar en el comienzo y evolución de la obesidad(5).

## CONSIDERACIONES FINALES

La reducción de peso en el control de la obesidad no es fácil. De hecho, hasta el año 1995 (desde 1966), se habían publicado 34.894 artículos relacionados con la obesidad, de los que 4.785 se referían al tratamiento (2), lo cual indica la dificultad del mismo y la dificultad para que la obesidad sea corregida (101).

Para facilitar la lucha contra la obesidad se requiere una gran motivación, tanto por el personal sanitario como por el paciente, con metas reales en la reducción de peso como sería una reducción semanal de 0,5-1 kg de peso hasta conseguir un descenso del 5-10%, sobre todo en obesos de grado I y II(5,100). El médico ve en consulta a la mayoría de sus pacientes al menos una vez al año, lo que le sitúa en una posición de privilegio para realizar una actividad preventiva, no solo de la obesidad sino de otros FR. Sin embargo, la escasez de tiempo del médico, factores de carácter organizativo en la atención, falta de adherencia del paciente al tratamiento, entre otros, hace que el desánimo se implante tanto en uno como en otro. Esta barrera, al menos por parte del profesional de la salud debe ser superada y tomar conciencia de los dos pilares del tratamiento: reducir la energía consumida y aumentar la energía gastada(100). No obstante, el tratamiento está lleno de dificultades ya que la cronicidad del mismo requiere cambios permanentes en los hábitos de vida de difícil implantación, con una tendencia a la recuperación de peso. A este respecto, tal vez desconozcamos algunas variables a considerar. Actualmente están en fase de reclutamiento 2 ensayos clínicos ("Promoting Healthy Lifestyles" y "Prevention of weight gain"), que pueden aportar evidencias en estos importantes problemas.

Con los conocimientos actuales, la prevención primaria de la obesidad es el mejor tratamiento, comenzando en etapas prenatales facilitando una nutrición adecuada y continuando en la infancia y adolescencia con la implantación de hábitos y estilos de vida saludables (correcta alimentación y actividad física regular) de modo que queden consolidados en la etapa adulta. En esta estrategia es muy importante que participe no solo el personal sanitario sino también los padres y los educadores(5).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Björntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350: 423-426.
2. Foreyt J, Goodrick K. The ultimate triumph of obesity [comentarios]. *Lancet* 1995; 346: 134-135.
3. Aranceta J, Pérez C, Serra LI, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 441-445.
4. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
5. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-597.

6. Lissner L. Causes, diagnosis and risks of obesity. *Pharmacoeconomics* 1994; 5 (Suppl 1): 8-17.
7. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119: 655-660.
8. Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb JL. Effect of weight on cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (Suppl 3): 419S-422S.
9. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
10. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2.177-2.183.
11. Estudio prospectivo delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid: 1999.
12. Duncan BB, Chambless LE, Schmidt MI, Szklo M, Folsom AR, Carpenter MA et al. Correlates of body fat distribution. Variation across categories of race, sex, and body mass in the atherosclerosis risk in communities study. The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 192-200.
13. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 183-190.
14. Nielsen S, Jensen MD. Obesity and cardiovascular disease: is body structure a factor? *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 200-204.
15. González-Huix F, Fernández-Real JM. Obesidad abdominal: ¿es útil la relación cintura/cadera? *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 417-418.
16. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-161.
17. Documento de Consenso. Dislipemia y obesidad. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1998; 10 (Suppl 1): 3-35.
18. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1.401-1.404.
19. Moreno B, Ranera FJ, Jiménez AI, Malvetti V, Alvarez de Frutos V, García Albarrán O. La obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13 (Suppl 1): 57-61.
20. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation* 2001; 103: 1.546-1.550.
21. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1.998-2.004.
22. Kortelainen ML, Sarkioja T. Coronary atherosclerosis associated with body structure and obesity in 599 women aged between 15 and 50 years. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 838-844.
23. Kortelainen ML, Sarkioja T. Coronary atherosclerosis and myocardial hypertrophy in relation to body fat distribution in healthy women: an autopsy study on 33 violent deaths. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 43-49.
24. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis* 2001; 154: 497-504.
25. Ciccone M, Maiorano A, De Pergola G, Minenna A, Giorgino R, Rizzon P. Microcirculatory damage of common carotid artery wall in obese and non obese subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 365-374.
26. Bangou-Bredet J, Lannuzel A, Foucan L, Dartigues JF, Caparros-Lefebvre D. Risk factors associated with ischaemic stroke in Guadeloupe. *West Indian Med J* 2000; 49: 302-306.
27. Boden-Albala B, Sacco RL. Lifestyle factors and stroke risk: exercise, alcohol, diet, obesity, smoking, drug use, and stress. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 160-166.
28. Du X, McNamee R, Cruickshank K. Stroke risk from multiple risk factors combined with hypertension: a primary care based case-control study in a defined population of northwest England. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 380-388.
29. AHA Scientific Statement. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 163-182.
30. Sjöström L, Larsson B, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, Dahlgren S et al. Swedish obese subjects (SOS). Recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 465-479.

31. Wyatt MG, Scott PM, Scott DJ, Poskitt K, Baird RN, Horrocks M. Effect of weight on claudication distance. *Br J Surg* 1991; 78: 1.386-1.388.
32. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1967; 67: 48-59.
33. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1.607-1.610.
34. Burton BT, Foster WR, Hirsch J, Van Itallie TB. Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes* 1985; 9: 155-170.
35. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983-988.
36. MacMahon SW, Blackett RB, Macdonald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *J Hypertens* 1984; 2: 85-91.
37. División JA, Sanchís C, Artigao LM, García-Gosálvez F, López-Abril J, Naharro F et al. Prevalencia de obesidad y su relación con el riesgo cardiovascular en la población general de Albacete. *Aten Primaria* 1998; 21: 205-212.
38. Poulton MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A et al. 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: 460-468.
39. Brenner BM, García DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-347.
40. García-Robles R. Tratamiento del hipertenso obeso. En: Coca A, De la Sierra A, eds. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, 1998; 463-472.
41. Martínez E, Puras A, Escribano J, Sanchís C, Carrión L, Artigao M et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms, serum ACE activity and blood pressure in a Spanish-Mediterranean population. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 131-135.
42. Ishigami T, Tamura K, Fujita T, Kobayashi I, Hibi K, Kihara M et al. Angiotensinogen Gene Polymorphism Near Transcription Start Site and Blood Pressure. Role of a T-to-C Transition at Intron I. *Hypertension* 1999; 34: 430-434.
43. Cooper R, McFarlane Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D et al. ACE, antihypertensive and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 107-111.
44. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144-156.
45. Franch Nadal J, Álvarez Torices JC, Álvarez Guisasaola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 607-611.
46. Tamayo-Marco B, Faure-Noguera E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20: 534-536.
47. Rodríguez B, Sanchís C, García-Gosálvez F, División JA, Artigao LM, López-Abril J et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. *Aten Primaria* 2000; 25: 166-171.
48. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 609-612.
49. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-486.
50. Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J, Ellsinger 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.
51. Van Gaal LF, Zhang A, Steijaert MM, De Leeuw IH. Human obesity: from lipid abnormalities to lipid oxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 Suppl 3: S21-S26.
52. Golay A, Felber JP. Evolution from obesity to diabetes. *Diabete Metab* 1994; 20: 3-14.
53. Murray CJ, López AD. Evidence-based health policy. Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-743.
54. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1.498-1.504.
55. Ascaso JF, Real JT, Carmena R. Hiperlipoproteinemias secundarias. En: Carmena R, Ordovás JM, eds. Hiperlipemias. Clínica y tratamiento. Barcelona: Doyma, 1999; 127-138.
56. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452-459.
57. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
58. Olofsson SO, Bjursell G, Boström K, Carlsson P, Elovson J, Protter AA et al. Apolipoprotein B: structure, biosynthesis and role in the lipoprotein assembly process. *Atherosclerosis* 1987; 68: 1-17.
59. Coresh J, Kwiterovich PO. Small, Dense Low-Density Lipoprotein Particles and Coronary Heart Disease Risk. A clear association with uncertain implications (editorial). *JAMA* 1996; 276: 914-915.
60. Packard CJ, Sheperd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3.542-3.556.
61. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875-881.
62. Campos H, Genest JJ Jr, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovás JM et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 187-195.
63. Austin MA, Mykkanen L, Kuusisto J, Edwards KL, Nelson C, Haffner SM et al. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation* 1995; 92: 1.770-1.778.
64. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-888.
65. Haffner SM, Mykkanen L, Robbins D, Valdez R, Miettinen H, Howard BV et al. A preponderance of small dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the component of the insulin resistance syndrome in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1995; 38: 1.328-1.336.
66. Cía P, Sancho MA, Marín A, Martínez-Berganza A. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular (FRCV). Implicaciones terapéuticas. En: Merino J, ed. Factores de Riesgo Vascular [Merino J. Clínicas Españolas en Medicina Interna, vol I]. Madrid: ELA, 1993; 107-118.
67. Peters AL. The clinical implications of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2000; 6(Suppl 13): S668-S674.
68. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-486.
69. Minchoff LE, Grandin JA. Syndrome X. Recognition and management of this metabolic disorder in primary care. *Nurse Pract* 1996; 74-75.
70. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulinresistencia: nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 219-221.
71. Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R, Ordovás JM, eds. Hiperlipemias. Clínica y tratamiento. Barcelona: Doyma, 1999; 139-153.
72. Clausen JO, Hansen T, Bjorbaek C, Echwald SM, Urhammer SA, Rasmussen S et al. Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1. *Lancet* 1995; 346: 397-402.
73. Gutiérrez Fuentes JA. Síndrome polimetabólico. Experiencias del estudio DRECE. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (Supl 4): 18-27.
74. Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML. Impact of Multiple Risk Factor Profiles on Determining Cardiovascular Disease Risk. *Prev Med* 1998; 27: 1-9.
75. Segura A, Rius G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 577-588.
76. Sánchez JJ, Carratalá M, Molina M, Server L, Valencia P, Fernández-Cañadas JM. La magnitud de la gordura: prevalencia y tipo de obesidad en la población adscrita a un centro de salud. *Aten Primaria* 1998; 21: 159-164.
77. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and causes of death in morbidly men. *JAMA* 1980; 243: 443-445.
78. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-685.
79. Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh-day Adventist men. *Int J Obes* 1991; 15: 397-406.
80. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow-up. *BMJ* 1992; 304: 1.015-1.019.

81. Stamler R, Stamler J, Grimm R, Gosch FC, Elmer P, Dyer A et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four year randomized controlled trial. The Hypertension Control Program. *JAMA* 1987; 257: 1.484-1.491.
82. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1.413-1.423.
83. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2.413-2.446.
84. Paisey RB, Harvey P, Rice S, Belka I, Bower L, Dunn M et al. An intensive weight loss programme in established type 2 diabetes and controls: effects on weight and atherosclerosis risk factors at 1 year. *Diabet Med* 1998; 15: 73-79.
85. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 397-415.
86. González Santos P, Gonzalez Alegre T. La diabetes mellitus, una situación de riesgo cardiovascular muy especial. Mecanismos aterogénicos e implicaciones terapéuticas. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13 (Supl 1): 62-67.
87. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
88. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2.486-2.497.
89. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000; 12: 125-152.
90. Despres JP, Pascot A, Lemieux I. Risk factors associated with obesity: a metabolic perspective. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61 (Suppl 6): 31-38.
91. Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Matsuo Y, Tataru K. Relation of body weight change to changes in atherogenic traits; a study of middle-aged Japanese obese male office workers. *Ind Health* 2000; 38: 233-238.
92. Halle M, Berg A, Northoff H, Keul J. Importance of TNF-alpha and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev* 1998; 4: 77-94.
93. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 (Suppl 1): S5-S9.
94. Pearson TA, McBride PE, Miller NH, Smith SC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 8. Organization of preventive cardiology service. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1.039-1.047.
95. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1.481-1.492.
96. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
97. Berenson GS, Srinivasan SR, Nicklas TA. Atherosclerosis: a nutritional disease of childhood. *Am J Cardiol* 1998; 82(10B): 22T-29T.
98. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Guallar P, Del Rey Calero J. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y "emergentes": implicaciones para la investigación y la prevención. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13 (Supl 1): 23-30.
99. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, De Andrés B, Del Rey Calero J. Principios de la prevención cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 459-464.
100. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
101. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672-677.