

## Factores de riesgo cardiovascular la obesidad

P. MATAMOROS<sup>a</sup>, M.A. RUBIO<sup>b</sup>, J.A. GUTIÉRREZ<sup>c</sup> y C. FERNÁNDEZ<sup>d</sup>, EN REPRESENTACIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO EPCUM

<sup>a</sup>Servicios de Medicina Interna, <sup>b</sup>Endocrinología y Nutrición. <sup>c</sup>Unidades de Lípidos e <sup>d</sup>Investigación Clínico-Epidemiológica (Servicio de Medicina Preventiva). Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

**Fundamento.** Se describe la relación entre diferentes factores de riesgo cardiovasculares (FRVC) y la obesidad a partir de una muestra representativa de la población adulta de Madrid.

**Sujetos y métodos.** Un total de 946 sujetos, de 20-59 años y ambos sexos, seleccionados aleatoriamente a partir del padrón municipal, participaron en este estudio epidemiológico. Se les determinaron los siguientes parámetros: peso, talla, cálculo del índice de masa corporal (IMC), presión arterial (PA), glucemia, colesterol total (CT), cHDL, triglicéridos (TG), cLDL, apoproteínas AI y B100, Lp(a), factor VII y fibrinógeno. Se determinaron las prevalencias globales para cada FRVC en función de las categorías de sobrepeso (IMC, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) o según la distribución por cuartiles (Q) de IMC. Se estimó por análisis de regresión lineal univariante la variación de cada FRVC por cada unidad de incremento del IMC. Mediante un análisis de regresión logística se determinó las *odds ratio* ajustadas (ORaj) de cada una de las variables asociadas a los FRVC y la presencia de obesidad.

**Resultados.** La comparación entre el Q4 y el Q1 del IMC demuestra un aumento significativo ( $p < 0,001$ ) de todos los FRVC evaluados (el cHDL disminuye). El aumento del IMC en 1 kg/m<sup>2</sup> implica los siguientes aumentos: CT en 3 mg/dl, TG 6,1 mg/dl, cLDL 2,4 mg/dl, fibrinógeno 4,7 mg/dl, factor VII 2,8 mg/dl, PAS 2,1 mmHg y PAD 1,5 mmHg. Las prevalencias de los FRVC en obesos frente a aquellos con normopeso ( $p < 0,0001$ ) fueron: CT ≥ 200 mg/dl, 70,4 frente a 43,5%; TG ≥ 200 mg/dl, 16,9 frente a 3,9; cHDL < 35 mg/dl, 13,6 frente a 7,9%; PAS ≥ 140 mmHg, 34,7 frente a 7,8%; PAD ≥ 90 mmHg, 35,6 frente a 5,9%, y diabetes, 7,5 frente a 1,8%. Las ORaj ( $p < 0,001$ ) para la categoría de sobrepeso fueron: CT ≥ 200 mg/dl, 2,12; cHDL < 35 mg/dl, 0,59; diabetes, 1,17, y PAD ≥ 90 mmHg, 3,7. En la categoría de obesidad se pierde la asociación con el cHDL y la diabetes, pero aparece la de TG 200-400 mg/dl, con una ORaj de 6,7; TG > 400 mg/dl, 37,5, y la de la PAS ≥ 140 mmHg, 2,6.

**Conclusiones.** La obesidad se asocia a una alta prevalencia de FRVC, incrementando significativamente la morbilidad cardiovascular potencial.

### CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN OBESITY

**Background.** The relationship among different cardiovascular risk factors (CVRF) and obesity is described in a representative sample of the adult population of Madrid.

**Subjects and methods.** 946 subjects, 20-59 years old and both sexes, randomly selected from the municipal census, participated in this epidemiological survey. Weight and height, body mass index (BMI), blood pressure (BP), glycemia, total cholesterol (TC), HDL-c, triglycerides (TG), LDL-c apoprotein AI and B100, Lp(a), factor VII and fibrinogen were determined. Global prevalences were determined for each CVRF in the categories of overweight (IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) or according to the distribution for quartiles (Q) of BMI. In a lineal regression analysis, the variation of each CVRF for each unit of increment of the BMI was calculated. By means of an analysis of logistic regression, the adjusted *odds ratio* (OR) of each one of the variables associated to the CVRF and the presence of obesity was determined.

**Results.** The comparison Q4 vs Q1 of the BMI shows a significant increase ( $p < 0,001$ ) of all the evaluated CVRF (HDL-c decreased). A kg/m<sup>2</sup> increase in BMI implies an increase of the CT in 3 mg/dl, of TG in 6,1 mg/dl, of LDL-c in 2,4 mg/dl, of fibrinogen 4,7 mg/dl, of Fc. VII in 2,8 mg/dl, of SP in 2,1 mmHg and of DP in 1,5 mmHg. The prevalence of the CVRF in obese vs normal weight subjects ( $p < 0,0001$ ) were: TC ≥ 200 mg/dl 70,4 vs 43,5%; TG ≥ 200: 16,9 vs 3,9%; HDL-c < 35 mg/dl: 13,6 vs 7,9%, SBP ≥ 140 mmHg: 34,7 vs 7,8%, DBP ≥ 90 mmHg: 35,6 vs 5,9%, diabetes: 7,5 vs 1,8%. The adjusted OR ( $p < 0,001$ ) in the category of overweight were TC ≥ 200 mg/dl: 2,12; HDL-c < 35 mg/dl: 0,59; diabetes: 1,17 and DP ≥ 90 mmHg: 3,7. In the category of obesity the association with the HDL-c and diabetes was lost; but new ones appear: TG 200-400 mg/dl, with an OR 6,7; TG > 400 mg/dl, OR 37,5 and SBP ≥ 140 mmHg, OR 2,6.

**Conclusions.** Obesity is associated with a high prevalence of CVRF, increasing significantly the potential for cardiovascular morbidity.

*Key words:* Obesity. Overweight. Cardiovascular risk factors. Epidemiology.

El exceso de peso constituye un problema de salud común que se va incrementando progresivamente en los países occidentales<sup>1-3</sup>. Aunque existe cierta controversia para delimitar dónde se encuentra el índice de masa corporal (IMC) más idóneo para mantener un adecuado estado de salud, diferentes estudios longitudinales ponen claramente de manifiesto que los individuos con un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> se encuentran en situación de riesgo para presentar en el futuro diferentes trastornos asociados con el sobrepeso y la obesidad<sup>4-6</sup>. La larga lista de comorbilidad in-

\*El listado de participantes del estudio EPCUM se detalla al final del artículo.

Correspondencia: Dr. M.A. Rubio. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

Manuscrito recibido el 1-12-2000; aceptado para su publicación el 23-4-2001.

**Palabras clave:** Obesidad. Sobrepeso. Factores de riesgo cardiovasculares. Epidemiología.

cluye hiperlipemias<sup>7,8</sup>, diabetes mellitus<sup>9,10</sup>, hipertensión<sup>11,12</sup>, enfermedad cardiovascular<sup>13,14</sup>, colelitiasis<sup>15</sup>, osteoartritis<sup>16</sup>, trastornos respiratorios, como el síndrome de apnea del sueño<sup>17</sup>, y algunos tipos de cáncer (endometrial, de mama, de colon o riñón<sup>18-20</sup>). La obesidad también se relaciona con irregularidades menstruales, hirsutismo, incontinencia urinaria y trastornos psicológicos<sup>21,22</sup>. Como consecuencia de algunos de estos procesos, en especial la mayor prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, los sujetos con obesidad tienen un mayor riesgo de mortalidad<sup>23</sup>. Aunque la naturaleza de los riesgos para la salud relacionados con la obesidad es similar para todas las poblaciones, el nivel específico de riesgo asociado con un determinado nivel de sobrepeso u obesidad puede variar en función de la raza, la edad, el sexo y las condiciones sociales. Existe una buena documentación acerca de la asociación entre el exceso de peso y los diferentes procesos de comorbilidad, pero en España no hay estudios que hayan analizado con detalle estos aspectos. Por este motivo, el estudio que a continuación presentamos describe la asociación del sobrepeso y la obesidad con los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

## SUJETOS Y MÉTODOS

El Estudio de Prevención del Riesgo Cardiovascular en Madrid (EPCUM) es un estudio epidemiológico de carácter transversal que se realizó en la ciudad de Madrid en 1991 con la finalidad de evaluar los diferentes factores de riesgo cardiovascular y los hábitos nutricionales. Se seleccionaron de manera aleatoria 946 sujetos con edades comprendidas entre 20 y 59 años, de ambos sexos, a partir del padrón municipal, de tal forma que fueran representativos de la población urbana de Madrid para esos intervalos de edad (1.648.146 habitantes). La selección muestral fue contemplada para obtener un intervalo de confianza del 95%, con un 4,6% de tolerancia y teniendo presente una prevalencia estimada del 20%.

En un cuadernillo individual se registraron los siguientes datos: datos personales de filiación, hábitos de vida (ejercicio físico, consumo de tabaco, fármacos empleados), antecedentes personales y familiares de hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemias y enfermedad cardiovascular. Por último, se realizó una encuesta de hábitos alimentarios mediante un cuestionario de frecuencias semicuantitativo.

Durante la entrevista se procedió a la medición del peso (kg), con el sujeto en ropa interior y descalzo, en una báscula digital (Seca®). El registro de la talla se efectuó mediante un tallímetro fijo acoplado a la báscula, ajustando la medición con una aproximación al 0,5 cm inmediato; la presión arterial (PA) fue tomada (dos medidas, al inicio y final de la entrevista) mediante esfigmomanómetro de mercurio. Por último, se procedió a la extracción de una muestra sanguínea para determinación de parámetros hemostáticos (fibrinógeno, factor VII), lipídicos (colesterol total, cHDL, triglicéridos, apoproteínas AI y B100, lipoproteína (a)-Lp(a)-y glucosa.

Se estimó el IMC según el cociente peso/talla ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Para clasificar los diferentes grados de obesidad hemos recurrido a los criterios establecidos por Garrow<sup>4</sup>: normopeso (IMC, 20-24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), obesidad grado I o sobrepeso (IMC, 25-29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), obesidad grado II (IMC, 30-39,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), obesidad grado III (IMC  $\geq 40$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Se ha considerado criterio de PA elevada (con independencia de si el paciente estaba o no diagnosticado previamente de HTA) cuando la media de las dos mediciones realizadas para PA sistólica (PAS) fuese igual o superior a 140 mmHg y/o la PA diastólica (PAD) igual o superior a 90 mmHg, según los criterios del Joint National Committee<sup>24</sup>. Para identificar a los sujetos con diabetes mellitus, sólo se contabilizaron a los que ya reconocían tenerla o aquellos en los que en la analítica rutinaria demostrase un valor de glucemia en ayunas igual o superior a 200 mg/dl.

Todas las determinaciones bioquímicas fueron realizadas en un único laboratorio dentro de un intervalo de 48 h de la extracción de sangre. Los métodos utilizados para la determinación de los parámetros lipídicos fueron los siguientes: colesterol total, mediante métodos enzimáticos CHOD-PAP (Boehringer Mannheim, Alemania); triglicéridos totales mediante el método enzimático GPO-PAP (Boehringer Mannheim, Alemania); cHDL por precipitación con

ácido fosfotúngstico y magnesio (Boehringer Mannheim, Alemania). Todos estos métodos estaban adaptados a un autoanalizador (Hitachi 704, Boehringer Mannheim, Alemania). El colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) fue estimado a partir de la fórmula de Friedewald<sup>25</sup>. Los coeficientes de variación de dichos parámetros fueron inferiores al 3%. La glucosa se midió mediante la técnica de glucosa-oxidasa en un autoanalizador. La lipoproteína(a) se realizó mediante enzoinmunoanálisis (Macra), expresándose en forma logarítmica por no ser una variable con una distribución normal. Por último, el fibrinógeno se determinó por nefelometría y el factor VII por coagulometría.

Para el análisis de los factores de riesgo cardiovascular, hemos seguido la propuesta por el panel de expertos americanos del National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>26</sup>, de tal manera que se tiene en cuenta los siguientes parámetros y puntos de corte para cada uno de ellos: colesterol total (mg/dl): 200-239,9 y  $\geq 240$  mg; colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (cHDL)  $< 35$  mg/dl, colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cLDL)  $\geq 160$  mg/dl; triglicéridos, con dos categorías, 200-400 y  $> 400$  mg/dl. Otros factores de riesgo cardiovascular que también se han tenido presentes han sido el hábito tabáquico y la edad en función del sexo. Una edad igual o superior a 45 años en varones o igual o superior a 55 años en mujeres, o aquellas con menopausia sin tratamiento hormonal sustitutivo, han sido considerados como factor de riesgo cardiovascular. Hemos añadido a esta valoración la inclusión de los índices aterogénicos colesterol total/cHDL (CT/cHDL) y los de cLDL/cHDL.

## Análisis estadístico

Las variables se expresan como medias o frecuencias e intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Se estimaron las prevalencias globales de cada factor de riesgo cardiovascular en función de las categorías del IMC o bien se establece la distribución de cada factor de riesgo (media e IC del 95%) por cuartiles de IMC. Se ajustó un modelo de regresión logística policotómico para la respuesta por categorías de IMC. Se estimaron los riesgos ajustados para las categorías de IMC de 25-29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  y para  $\geq 30$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , respecto al intervalo de normalidad de IMC (20-24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) para las siguientes variables que se detallan: colesterol total, triglicéridos, cHDL, cLDL, diabetes mellitus conocida, PAS, PAD, hábito tabáquico y el binomio edad-sexo. Los parámetros del modelo logístico jerárquico se estimaron con el método de máxima verosimilitud. Se evaluó la existencia de interacciones, presentando los resultados como *odds ratio* ajustadas (ORaj) junto a sus intervalos de confianza del 95%. Para el análisis entre pares de variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación simple de Pearson. Cuando la relación era lineal, se ajustó un modelo de regresión lineal univariante. Se analizó el comportamiento de la variable dependiente IMC, para cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student o el análisis factorial de la variancia. En todos los casos se comprobó la distribución de la variancia frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de la variancia. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula, con un error de tipo I inferior a 0,05. Los paquetes estadísticos utilizados para el análisis fueron SPSS para windows, versión 7.0, y SAS, versión 6.10.

## RESULTADOS

Los datos que presentamos en este trabajo hacen alusión a la totalidad de la muestra analizada (946 sujetos de ambos sexos, con edades entre 20 y 59 años), para evitar un excesivo aporte de datos, si se desglosa por estratos de edad y sexo. En primer lugar, se presenta en la tabla 1 el comportamiento de las variables analíticas y las mediciones de la PA, en función de la distribución del IMC por cuartiles, expresados como medias e IC del 95%. Al comparar el cuartil 4 (Q4) respecto al cuartil 1 (Q1), encontramos un incremento significativo de las siguientes variables: colesterol total, triglicéridos, cLDL, apo B, glucosa, fibrinógeno, factor VII, cocientes CT/cHDL y cLDL/cHDL, PAS y PAD. Existe una disminución significativa del cHDL desde Q1 a Q4, mientras que no encontramos modificación para la apo AI

**TABLA 1. Distribución de las variables analíticas y de la presión arterial, en función de los cuartiles del IMC, para el total de adultos (n = 946)**

	Q1	Q2	Q3	Q4	p*
Colesterol total	189,2 (178,4-187,3)	206,9 (201,2-212,7)	212,6 (206,9-218,3)	218,5 (212,9-224,1)	0,000
Triglicéridos	84,5 (70,4-98,6)	96,2 (89,7-102,8)	112,0 (99,6-124,4)	151,5 (128,1-175)	0,000
cHDL	53,6 (51,6-55,5)	51,3 (49,3-53,2)	48,4 (46,8-50,0)	48,5 (46,7-50,3)	0,000
cLDL	113,8 (109,8-117,7)	135,4 (130,7-140,1)	142,2 (137,3-147,1)	142,5 (137,5-147,5)	0,000
CT/cHDL	3,6 (3,5-3,7)	4,4 (4,2-4,6)	4,7 (4,5-4,9)	4,8 (4,6-5,1)	0,000
cLDL/cHDL	2,3 (2,2-2,4)	2,9 (2,7-3,1)	3,2 (3,0-3,3)	3,2 (3,0-3,4)	0,000
Apo A-I	158,3 (154,7-161,9)	157,6 (154,3-161,0)	158,6 (155,2-162)	160,6 (157,0-164,2)	0,682
Apo B-100	99,2 (95,7-102,7)	116,3 (112,1-120,5)	122,3 (117,9-126,6)	130,6 (125,4-135,9)	0,000
Logaritmo de Lp(a)	1,0 (0,9-1,1)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,094
Glucosa	80,3 (78,3-82,2)	83,4 (82,0-84,4)	88,8 (84,7-93,0)	92,7 (89,6-95,9)	0,000
Fibrinógeno	349,5 (330,5-350,4)	354,9 (343,4-366,3)	378,7 (367,2-390,2)	378,0 (366,8-389,1)	0,000
Factor VII	105,1 (98,8-111,3)	114,4 (105,7-123,1)	120,6 (113,4-127,7)	138,1 (127,0-149,2)	0,000
PAS	109,4 (107,4-111,5)	114,0 (112,0-116,1)	121,5 (119,3-123,8)	128,8 (126,5-131,1)	0,000
PAD	68,0 (66,5-59,4)	73,2 (71,1-74,6)	78,0 (76,5-79,5)	83,1 (81,7-84,5)	0,000

Datos expresados como medias (intervalos de confianza del 95%). Todos los datos analíticos se expresan en mg/dl y la presión arterial en mmHg. IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Valores de IMC para cada cuartil: Q1 = 22,6 kg/m<sup>2</sup>; Q2 = 22,6-24,92 kg/m<sup>2</sup>; Q3 = 24,93-27,62 kg/m<sup>2</sup>; Q4 ≥ 27,62 kg/m<sup>2</sup>. \*Comparación entre Q4 y Q1.

ni el logaritmo de Lp(a).

Para averiguar cuál es el grado de variación de cada una de las variables estudiadas en función del IMC, en la figura 1 se exponen los resultados obtenidos del estudio de regresión lineal, que analiza la modificación que tiene cada variable analítica (mg/dl) y de la PA (mmHg) por cada incremento en una unidad de IMC. En todas las variables que cabría esperar se produce un aumento significativo, con mayor relevancia en el caso de los triglicéridos, el fibrinógeno, el colesterol total, el cLDL, el factor VII y ambas presiones arteriales. El

comportamiento del cHDL indica una disminución de 0,45 mg/dl por cada unidad de incremento del IMC.

Atendiendo a los factores de riesgo cardiovascular, según los criterios del NCEP, en la tabla 2 se exponen los resultados de la prevalencia global de los distintos factores de riesgo para el total de la población analizada, en esta ocasión agrupándose por sexos. La prevalencia de hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 240 mg/dl) es del 19,8%, sin diferencias significativas entre sexos. La hipertrigliceridemia (ambas categorías), en cambio, presenta diferencias signifi-

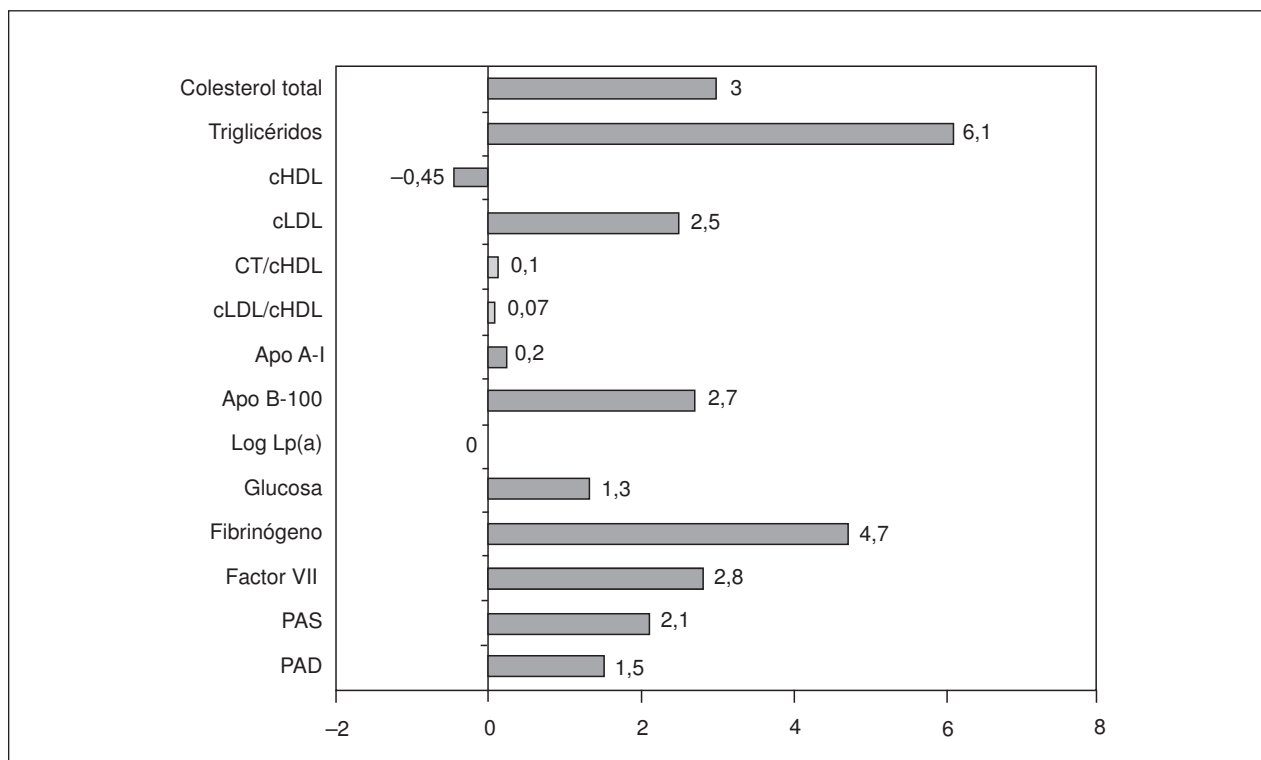


Fig. 1. Modificación de las variables analíticas estudiadas y de la presión arterial, en función del incremento en una unidad de índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>).

Todos los datos analíticos se expresan en mg/dl y la presión arterial en mmHg. Todos los cambios son significativos (p < 0,0001), excepto para el logaritmo de Lp(a) y la Apo A-I.

CT: colesterol total; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

**TABLA 2. Prevalencia (%) de los factores de riesgo cardiovascular según los criterios del NCEP**

Factores de riesgo	Categoría	Total muestra (n = 946)	Varones (n = 479)	Mujeres (n = 467)	p entre sexos
Colesterol total	200-239,99	31,6	31,7	31,8	0,545
	> 240	19,8	21,2	18,5	0,545
Triglicéridos	200-400	5,0	7,6	2,4	0,000
	> 400	1,6	2,9	0,2	0,000
cHDL	< 35	9,8	15,5	4,1	0,000
cLDL	≥ 160	23,7	27,4	19,9	0,005
Diabetes	Sí	3,5	3,2	3,7	0,396
PAS	≥ 140	14,3	13,6	15,0	0,298
PAD	≥ 90	15,1	16,1	14,1	0,229
Hábito tabáquico	Sí	40,2	50,1	30,0	0,000
Edad-sexo	Varones ≥ 45 años	34,8	40,7	28,7	0,000
	Mujeres ≥ 55 años o menopausia precoz				

NCEP: National Colesterol Education Program.

Todos los datos analíticos se expresan en mg/dl y la presión arterial en mmHg.

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

**TABLA 3. Prevalencia (%) de los factores de riesgo cardiovascular de acuerdo con los criterios del NCEP para diferentes intervalos de IMC**

Factores de riesgo	Categoría	IMC 20-24,99	IMC 25,29,99	IMC ≥ 30	p
Colesterol total	200-239,99	27,0	34,9	47,5	0,000
	> 240	16,5	25,6	22,9	0,000
Triglicéridos	200-400	3,2	5,8	11,0	0,000
	> 400	0,7	1,4	5,9	0,000
cHDL	< 35	7,9	12,4	13,6	0,063
cLDL	≥ 160	20,0	32,0	22,1	0,001
Diabetes	Sí	1,8	4,1	7,5	0,012
PAS	≥ 140	7,8	17,8	34,7	0,000
PAD	≥ 90	5,9	22,1	35,6	0,000
Hábito tabáquico	Sí	47,1	33,2	27,1	0,000
Edad-sexo	Varones ≥ 45 años	24,1	46,1	55,1	0,000
	Mujeres ≥ 55 años o menopausia precoz				

NCEP: National Colesterol Education Program.

Todos los datos analíticos se expresan en mg/dl y la presión arterial en mmHg.

IMC: índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

cativas entre sexos ( $p = 0,000$ ), siendo mayor la prevalencia en varones que en mujeres. Lo contrario sucede respecto al cHDL; la prevalencia de presentar unas concentraciones de cHDL inferiores a 35 mg/dl es del 15,5% en varones y del 4,1% en mujeres. El porcentaje de sujetos que presentan elevación de la PAS y/o la PAD es similar en ambos grupos, al igual que sucede con el diagnóstico de diabetes conocida (un 3,5% del global). En la variable que hemos denominado edad-sexo, el 40,7% de los varones tienen una edad igual o superior a 45 años y el 28,7% mujeres tienen una edad igual o superior a 55 años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo ( $p = 0,000$ ).

Cuando estas mismas variables las analizamos en función del grado de obesidad (categorías de sobrepeso y obesidad), respecto a los sujetos que se encuentran en normopeso, podemos apreciar cómo las prevalencias de los principales factores de riesgo se incrementan según el grado de obesidad, excepto en el caso de las variables cHDL y hábito tabáquico que disminuyen significativamente (tabla 3).

Para integrar todos los resultados previos de factores de riesgo cardiovascular con la presencia de sobrepeso u

obesidad hemos realizado un modelo de regresión logística policotómico, ajustando a las posibles variables de confusión (edad, sexo, hábito tabáquico, menopausia, actividad física) y que nos proporciona una *odds ratio* ajustada (ORaj) de cada variable, cuando se comparan las categorías de sobrepeso y obesidad con la de normopeso (tablas 4 y 5). En el modelo de sobrepeso (IMC, 25-29,99), se puede apreciar en la tabla 4 que todas las variables analizadas presentan un incremento significativo, de la ORaj, excepto para el cHDL y la presencia de hábito tabáquico que presenta una relación inversa. Sin embargo, en la categoría de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) no hemos encontrado diferencias significativas para la presencia de cHDL inferior a 35 mg/dl ni con la presencia de diabetes mellitus conocida (tabla 5).

## DISCUSIÓN

En este estudio analizamos la asociación de sobrepeso y obesidad con los principales factores de riesgo cardiovas-

**TABLA 4. Odds ratio ajustadas (ORaj) de los factores de riesgo cardiovascular según los criterios del NCEP, para un IMC entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>, en el total de la población analizada. Se ha realizado un ajuste para la edad, el sexo, el hábito tabáquico, la menopausia**

Factores de riesgo	Categoría	ORaj	IC del 95%	p
Colesterol	< 200	1		
	200-239,99	2,12	1,4-3,3	0,000
	> 240	2,48	1,4-4,4	0,000
cHDL	> 35	1		
	< 35	0,59	0,4-1,0	0,045
Diabetes	No	1		
	Sí	1,17	1,0-1,3	0,033
PAD	< 90	1		
	≥ 90	3,65	2,2-6,1	0,000
Hábito tabáquico	No	1		
	Sí	0,61	0,4-0,8	0,003
	Varones < 45 años	1		
	Mujeres < 55 años o sin menopausia			
Edad-sexo	Varones ≥ 45 años	3,72	2,2-6,3	0,000
	Mujeres ≥ 55 años o menopausia precoz			

NCEP: National Cholesterol Education Program.

Todos los datos analíticos se expresan en mg/dl y la presión arterial en mmHg.

IMC: índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.**TABLA 5. Odds ratio ajustadas (ORaj) de los factores de riesgo cardiovascular según los criterios del NCEP, para un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, en el total de la población analizada. Se ha realizado un ajuste para la edad, el sexo, el hábito tabáquico, la menopausia**

Factores de riesgo	Categoría	ORaj	IC del 95%	p
Colesterol	< 200	1		
	200-239,99	1,93	1,1-3,3	0,006
	> 240	0,69	0,3-1,5	
Triglicéridos	< 200	1		
	200-400	6,71	2,6-17,5	0,000
	> 400	37,53	2,6-552,3	0,000
PAS	< 140	1		
	≥ 140	2,61	1,3-5,3	0,009
PAD	< 90	1		
	≥ 90	4,15	2,0-8,6	0,000
Hábito tabáquico	No	1		
	Sí	0,38	0,2-0,7	0,000
	Varones < 45 años	1		
	Mujeres < 55 años o sin menopausia			
Edad-sexo	Varones ≥ 45 años	2,76	1,6-4,6	0,000
	Mujeres ≥ 55 años o menopausia precoz			

NCEP: National Cholesterol Education Program.

Todos los datos analíticos se expresan en mg/dl y la presión arterial en mmHg.

IMC: índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

cular, de acuerdo con los criterios del NCEP<sup>26</sup>. En el estudio prospectivo de Framingham se demostró que la obesidad es el tercer factor de riesgo cardiovascular más importante después de la edad y la hiperlipemia<sup>13</sup>; sin embargo, el consenso americano sobre el manejo de la hiperlipemia (NCEP) no incluye a la obesidad como un factor de riesgo independiente, porque se interpreta que el exceso de peso incrementa el riesgo cardiovascular a través de su asociación con otros factores de riesgo, como la HTA, la intolerancia hidrocarbonada o la diabetes mellitus y la dislipemia<sup>26</sup>. En este sentido, la distribución de la grasa corporal adquiere un papel más relevante que la cantidad total de grasa.

Entre las mujeres, el incremento de peso a partir de los 18 años se asocia de manera positiva con un mayor riesgo cardiovascular. Por cada kilogramo de ganancia de peso se observó un aumento del 3,1% del riesgo cardiovascular<sup>27</sup>, de tal manera que las mujeres con un IMC superior a 29 tuvieron una mortalidad por enfermedad cardiovascular de 4 a 5 veces mayor que aquellas con un IMC inferior a 19<sup>28</sup>. En nuestro estudio, el 49,4% de la población entre 20 a 59 años presentan un mayor riesgo cardiovascular sólo por el hecho de presentar sobrepeso u obesidad. Cuando se ha analizado el comportamiento de las variables que representan a los factores de riesgo cardiovascular en relación a los cuartiles de IMC, se observa que se produce un incremento progresivo y significativo de casi todas las variables estudiadas: colesterol total cLDL, triglicéridos, Apo B-100, fibrinógeno, factor VII, glucemia, PAS y PAD y disminución de las concentraciones de cHDL. Nos ha parecido interesante conocer en qué medida se modifican estos parámetros en función de la variación del IMC. Por cada incremento en una unidad de

IMC, el cLDL, por ejemplo, aumenta 2,45 mg/dl, lo que está en consonancia con los datos reflejados en otros estudios transversales, donde se observa que un incremento de 10 unidades del IMC se asocia con un aumento entre 10-20 mg/dl en las concentraciones de cLDL<sup>7,8</sup>. De acuerdo con los resultados de estudios longitudinales, se estima que un aumento de 10 mg/dl en los valores de cLDL se presenta un riesgo aproximado de enfermedad coronaria de un 10%, en un período de 5 a 10 años<sup>4</sup>. Estos resultados son extrapolables a las concentraciones de colesterol total. En nuestro estudio, el 19,8% de los sujetos presentan unos valores de colesterol total iguales o superiores a 240 mg/dl, mientras que el 31,6% tienen unas concentraciones entre 200 y 239 mg/dl. Estos resultados se enmarcan dentro de las prevalencias conocidas de hipercolesterolemia que se han descrito en España<sup>29</sup>. Cuando observamos la prevalencia de hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dl) en función del IMC, prácticamente no hay diferencias entre los sujetos con sobrepeso y obesidad, mientras que en el intervalo de 200-239 mg/dl la prevalencia es mayor en los casos de obesidad.

Los valores bajos de cHDL se suelen definir como concentraciones inferiores a 35 mg/dl. En el total de la población, el 9,8% de los adultos tienen valores de cHDL inferiores a 35 mg/dl, siendo el porcentaje mayor entre los varones (15,5%) que en las mujeres (4,1%). Es bien conocida la relación entre bajas concentraciones de cHDL y riesgo cardiovascular. Se estima que la disminución de 1 mg/dl de esta lipoproteína conlleva un incremento del riesgo cardiovascular entre un 2 y un 4%<sup>30</sup>. La prevalencia de cHDL inferior a 35 mg/dl es mayor entre los sujetos con sobrepeso y obesidad<sup>7</sup>, tal como podemos observar a partir de las tasas de

prevalencia de nuestro estudio. La modificación en una unidad de IMC se tradujo en una disminución de 0,45 mg/dl en las concentraciones de cHDL. En el estudio prospectivo de Framingham se estimó que el cambio en una unidad de IMC comportaba un cambio en las concentraciones de cHDL de 1,1 mg/dl en varones y de 0,69 mg/dl en mujeres<sup>31</sup>. En sentido inverso, cuando se produce una reducción de peso es esperable observar un incremento en las concentraciones de cHDL. En un metaanálisis se objetivó que por cada disminución de 1 kg de peso corporal, las concentraciones de cHDL se incrementaban entre 0,27 y 0,35 mg/dl<sup>32</sup>.

El papel de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo independiente ha sido debatido durante años, pero en la actualidad ha quedado patente que tiene poder predictor de riesgo cardiovascular, en especial cuando se asocia con valores bajos de cHDL o elevados de cLDL<sup>33</sup>. Probablemente, la alteración lipídica más característica de la obesidad sea la hipertrigliceridemia<sup>7,8</sup>, que puede estar exacerbada por la resistencia a la insulina especialmente entre aquellos sujetos con bajas concentraciones de cHDL<sup>34</sup>. La prevalencia de hipertriglicéridos está claramente incrementada entre los individuos con sobrepeso y con obesidad, respecto a los que tienen normopeso. Por cada incremento en una unidad de IMC, las concentraciones de triglicéridos aumentan 6 mg/dl. En el caso de la obesidad, en el estudio multivariante, los triglicéridos como variable dependiente presentan una OR ajustada de 6,71 para la categoría 200-400 mg/dl, y de 37,5 para la categoría de triglicéridos > 400 mg/dl. La presencia de hipertrigliceridemia, tanto en obesos como en no obesos, probablemente representa una alteración metabólica subyacente de un mayor riesgo cardiovascular que la presencia aislada de hipercolesterolemia. La distribución central de la grasa condiciona con frecuencia un patrón metabólico caracterizado por hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de cHDL, presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, resistencia a la insulina, alteraciones de la coagulación, (p. ej., hiperfibrinogenemia), aumento de los valores de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)<sup>35-38</sup>, factores que actuando de manera combinada incrementan notablemente el riesgo cardiovascular. En un estudio prospectivo realizado en España recientemente sobre la asociación de los clásicos factores de riesgo cardiovascular con la aparición de nuevos episodios cardiovasculares, sólo los triglicéridos (al margen de la edad y el sexo) presentaron una asociación positiva, con una OR de 10,08<sup>39</sup>. En este estudio los sujetos que habían sufrido un episodio cardiovascular tenían un IMC más elevado que la población sin riesgo cardiovascular, y con un mayor predominio de distribución central de la grasa<sup>39</sup>. En nuestro estudio no fue posible disponer de la medición del perímetro de la cintura, entre otros motivos porque cuando fue diseñado el estudio, los factores de riesgo cardiovasculares establecidos por diferentes consensos, como el NCEP, no incluían la distribución central de la grasa como un factor de riesgo cardiovascular, aspecto que ahora ya no se cuestiona<sup>40</sup>.

Así como hemos observado una relación entre las diferentes lipoproteínas y apoproteínas con el grado de obesidad, no hemos detectado influencia alguna del grado de obesidad con la lipoproteína(a), a pesar de su valor como factor de riesgo cardiovascular<sup>41,42</sup>.

Numerosos estudios prospectivos relacionan al IMC y la ganancia de peso a partir de los 18 años con el desarrollo de diabetes en la edad adulta<sup>9,10</sup>. Aproximadamente, el riesgo de diabetes se incrementa un 25% por cada unidad de IMC<sup>10</sup>. La ganancia de 10 kg de peso a partir de los 18 años se asocia con un riesgo relativo de padecer diabetes mellitus en unas 15 veces<sup>10</sup>. En un estudio prospectivo representativo de la población de los EE.UU., se estimó que el 27% de

nuevos casos de diabetes fueron atribuibles a una ganancia de al menos 5 kg de peso<sup>43</sup>. En estos estudios se demostró que la obesidad de predominio abdominal es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus<sup>9,10,43,44</sup>. En nuestro estudio, la frecuencia de diabetes conocida para el total de la población es del 3,5%, similar a la de otros estudios epidemiológicos realizados en España<sup>45</sup>, pero se duplica en los sujetos con sobrepeso y es 4 veces más elevada en presencia de obesidad, cuando se compara con la población en normopeso. En el análisis de regresión logística, cuando se analiza de forma individual la presencia de diabetes, sólo encontramos una asociación significativa para los individuos con sobrepeso pero no entre los que tenían obesidad. Este estudio tiene la limitación de definir la diabetes a partir de datos autorreferidos por los sujetos participantes o cuando se detectaron glucemias basales con valores superiores a 200 mg/dl (sólo en 8 sujetos), lo que infraestima la verdadera prevalencia de diabetes mellitus alrededor del 50%<sup>46</sup>. Además, como hemos comentado anteriormente, el IMC proporciona una medida indirecta del porcentaje de grasa corporal, pero no refleja la distribución de la grasa, lo cual afecta al riesgo de comorbilidad independiente del IMC, como la diabetes mellitus. El diseño de este estudio no se realizó para describir la prevalencia real de diabetes mellitus, sino para estudiar de una manera transversal diferentes factores de riesgo cardiovascular. Pero la consistencia de nuestros hallazgos con datos prospectivos que asocian positivamente la obesidad con la diabetes<sup>9,10,43,44</sup> minimizan la magnitud de los posibles sesgos existentes en este estudio.

La asociación directa e independiente entre la PA y la obesidad se ha demostrado en varios estudios epidemiológicos<sup>3,11,12</sup>. El 35% de los sujetos con obesidad de nuestro estudio presentaron una PAS igual o superior a 140 mmHg o una PAD igual o superior a 90 mmHg, lo que representa una *odds ratio* ajustada de 2,61 para la PAS y de 4,15 para la PAD, datos que son susperponibles a los encontrados en la población americana<sup>3</sup>. En el estudio INTERSALT se estimó que un exceso de 10 kg se asociaba con un incremento de 3,0 mmHg en la PAS y de 2,3 mmHg en la PAD<sup>12</sup>. Estas diferencias en la PA representan un aumento del 12% en el riesgo de enfermedad coronaria y del 24% en el riesgo de accidente cerebrovascular<sup>3</sup>. En un estudio reciente sobre la relación entre la PA y el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria en diferentes países y tras 25 años de seguimiento, se estableció que un incremento de 10 mmHg en la PAS o de 5 mmHg en la PAD se asocia con un incremento del 28% de riesgo relativo para la mortalidad por enfermedad coronaria<sup>46</sup>. Además, se pudo observar que estos riesgos no se modificaban sustancialmente cuando se comparaban regiones del norte de Europa o los EE.UU. con áreas del mediterráneo, que clásicamente se caracteriza por una menor tasa de mortalidad global por enfermedad cardiovascular<sup>47</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos que están implicados en la relación entre obesidad e hipertensión incluyen un incremento de la retención de sodio, un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático, alteraciones del sistema renina angiotensina y la presencia de resistencia a la insulina<sup>48</sup>.

Los factores trombogénicos analizados en este estudio (fibrinógeno y factor VII), se incrementan notablemente con el grado de obesidad. Aunque estos parámetros no habían sido considerados factores de riesgo cardiovascular de primera magnitud, diferentes estudios epidemiológicos han establecido una asociación entre el incremento de algunos factores de la coagulación, como los aquí analizados, con la enfermedad cardiovascular<sup>49-51</sup>, adquiriendo una mayor relevancia cuando el sujeto presenta un exceso de peso con dis-

tribución central de la grasa<sup>52</sup>. Como no se han establecido unos puntos de corte para estas variables a partir de los cuales exista un mayor riesgo cardiovascular, no hemos podido introducir estos parámetros en los modelos matemáticos de regresión logística.

Como hemos visto, los resultados de este estudio demuestran que el sobrepeso y la obesidad se asocian con factores de riesgo cardiovascular tanto aterogénicos como trombogénicos, incrementando de manera notable las posibilidades futuras de presentar una mayor morbilidad y mortalidad. La reducción de peso, aunque sea modesta, contribuye a disminuir en gran parte todos estos factores enunciados<sup>53,54</sup>. Por todo ello, es conveniente resaltar la necesidad de concentrar los esfuerzos en prevenir y tratar la obesidad más que dedicarse a la terapéutica de las comorbilidades con las que se asocia.

Los participantes del estudio EPCUM se detallan a continuación:

*Comité de Dirección:* J.A. Gutiérrez Fuentes, M.A. Rubio, P. Matamoros, F. Babín, R. López de Carrión y S. Valor.

*Participantes* (Hospital Universitario San Carlos)

Servicio de Medicina Interna: P. Matamoros. Unidad de Lípidos: J.A. Gutiérrez, A. Avellaneda, A. Rueda y C. Cascio. Unidad de Nutrición (Servicio de Endocrinología y Nutrición): M.A. Rubio, L. Cabrerizo, S. Romero, C. Moreno y M. García-Mouriz. Laboratorio Central: S. Valor, J.A. González, E. Velasco, M. Fernando, F.J. Becares, R. González y R. Valor. Servicio de Hematología: D. Espinós, S. Fernández, M.P. Maluenda y A. Escrivá. Servicio de Medicina Preventiva: C. Fernández.

*Ayuntamiento de Madrid:* F. Babín, R. López de Carrión, E. Andrés, F.J. Pascual, M.J. Godet, M.J. Sastre, M.J. García-Ochoa, P. Puente, R. Olmo, J.R. Sánchez, C. Morales, G. Silva, M.T. Miras, P. García, M.J. Núñez, L. Hernández, R. Ardoy, V. Abellán, P. García, R. Bartolomé y M. Martín.

## BIBLIOGRAFÍA

- Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes* 1995; 19 (Supl 3): 1-4.
- Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Jonson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes* 1998; 22: 39-47.
- Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999; 282: 1519-1522.
- NHLBI Obesity Task Force. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Supl 2): 51-209.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
- Allison DB, Saunders SE. Obesity in North America: an overview. *Med Clin North Am* 2000; 84: 305-332.
- Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight: an underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1093-1103.
- Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight: an underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 401-410.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17: 961-969.
- Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-486.
- 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: 1607-1610.
- Dyer AR, Elliot P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. *INTERSALT Co-operative Research Group. J Human Hypertens* 1989; 3: 299-308.
- 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.
- Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willet WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1143-1150.
- Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Mason JE, Willet WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 652-658.
- The association of body weight, body fatness and body distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1995; 22: 488-493.
- Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107: 362-366.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-334.
- Ballard-Barbasch R, Swanson CA. Body weight: estimation of risk for breast and endometrial cancers. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (Supl): 437-441.
- Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305-1311.
- Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayaa KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979; 3: 57-73.
- Friedman M, Brownell K. Psychological correlates of obesity: moving to the next research generation. *Psych Bull* 1995; 117: 3-20.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Wealth CW. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure: the fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-160.
- Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- National Cholesterol Education Program. Second report of the expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risks within the "normal" weight range. *JAMA* 1995; 273: 461-465.
- Manson JE, Willet 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.
- Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga de la Lucha contra la hipertensión arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 1994; 6: 62-102.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castello WP, Knoke JD et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective american studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- Anderson KM, Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample: the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 1987; 68: 59-66.
- Dattilo AM, Kirs-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
- Austin MA. PLasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 2-14.
- Rönema T, Laakso M, Pyörälä K, Vallio V, Puuka P. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 80-90.
- Enzi G, Pavan M, Dígito M, Baldo-Enzi G, Alfieri P, Zurlo F et al. Clustering of metabolic abnormalities and other risk factors for cardiovascular disease in visceral obesity. *Diab Nutr Metab* 1993; 6: 47-55.
- Schimidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett R et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996; 45: 699-706.
- Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche J, Holl LG, Sacks FH et al. A prospective study to triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-888.
- Svensden OL, Hassager C, Christiansen C, Nielsel JD, Winther K. Plasminogen activator inhibitor-1, tissue-type plasminogen activator, and fibrinogen: effect of diet with or without exercise in overweight postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 381-385.
- Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II): descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 726-729.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
- Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 672-679.
- Assman G, Schulte H, Von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-1184.
- Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 214-222.
- Haffner SM, Mitchell BD, Hazuda HP, Stern MP. Greater influence of central distribution of adipose tissue on incidence of non-insulin-depen-

- dent diabetes in women than men. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1312-1317.
45. Goday A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 306-315.
  46. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
  47. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, nissinen A, Kromhout D, for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-18.
  48. McCarron D, Reusser ME. Body weight and blood pressure regulation. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (Supl): 423-425.
  49. Ernst E. Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990; 227: 365-372.
  50. Heinrich J, Balleisen L, Shulte H, Assmann G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-59.
  51. Chan P, Tomlinson B, Tsai CW, Pan WH, Lee YS. Trombophilia in patients with hypercholesterolemia. *Metabolism* 1996; 45: 966-969.
  52. Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 368-374.
  53. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 1997; 21 (Supl 1): 5-9.
  54. Pi-Sunyer FX. A review of long term-studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Therapeutics* 1996; 18: 1006-1035.