

COMPLICACIONES CRONICAS DE LA OBESIDAD

Dr. Martín López de la Torre

S. Endocrinología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

INDICE DEL CAPÍTULO

AUMENTO DE LA MORBIMORTALIDAD GENERAL

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS:

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Gonadas:

1.- femeninas

2.- masculinas:

Crecimiento y desarrollo

Alteraciones de la secreción adrenal

Otras ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS

ALTERACIONES RESPIRATORIAS

ALTERACIONES ARTROMIÁLGIAS

ALTERACIONES DIGESTIVAS

LITIASIS BILIAR

HIGADO GRASO

REFLUJO GASTROESOFAGICO

ALTERACIONES NEFROLÓGICAS

RELACION CON NEOPLASIAS

GESTACIÓN

ALTERACIONES CIRCULATORIAS

AUMENTO DE LOS RIESGOS QUIRÚRGICOS

ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

ALTERACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA

Es difícil saber dónde acaba la normalidad y dónde empieza la obesidad cuando consideramos parámetros como peso, talla, contenido graso o cualquier otra variable continua de una población.

La obesidad deja de ser un problema puramente estético cuando adquiere un grado tal que aumenta la morbimortalidad y altera la calidad de vida de quien la padece. Aparecen entonces complicaciones sobre los más diversos órganos (Tabla D).

AUMENTO DE LA MORBIMORTALIDAD GENERAL

Los estudios epidemiológicos demuestran más baja mortalidad entre las personas con peso por debajo del 10 al 15% del promedio de la población occidental (Bray, 1989; Manson y cols, 1995; Calle y col, 1999).

Aunque los aumentos de peso discretos tienen poca repercusión sobre la mortalidad, ésta aumenta cuando el Índice de Masa Corporal o IMC (Peso en Kg dividido por Talla en metros al cuadrado) supera 25 a 27 según los diferentes estudios, e incluso puede aumentar la mortalidad en mujeres en edad media con IMC tan sólo por encima de 23,5. Por el contrario cuando aumenta la edad la obesidad no es tan perjudicial, de forma que después de los 65 años la mortalidad puede que no aumente si no se supera un IMC de 28 (Calle y cols, 1999).

El incremento de mortalidad está fundamentalmente relacionado con los problemas cardiovasculares, que aumentan ya en obesidades moderadas, pero no se deben desdeñar otros como la diabetes o la hipertensión arterial (HTA). La actuación sobre el estilo de vida bajando el peso tan sólo un 10% del peso inicial prolonga las expectativas de vida, haciendo incluso regresar lesiones arterioscleróticas sin siquiera utilizar fármacos hipolipemiantes, disminuyendo los

eventos cardiovasculares, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad global (Van Gaal y cols, 1997).

Es muy difícil separar la obesidad de otros factores que influyen en la longevidad, por ejemplo el sedentarismo: Los obesos suelen ser más sedentarios que los delgados, y se sabe que el ejercicio físico regular aumenta la longevidad, incluso en pacientes con sobrepeso (Blair y cols, 1995).

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS:

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La prevalencia de la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 está aumentando por el envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad. La obesidad aparece en más de las tres cuartas partes de estos diabéticos, pero es tan frecuente en la población general que la hace poco orientativa para el diagnóstico. La obesidad se convierte en el factor de riesgo más importante para padecer la DM tipo 2, aunque no sea imprescindible la obesidad para ser diabético, ni siempre la obesidad lleve a padecerla. Pero la obesidad aun moderada triplica el riesgo de padecer DM en edades medias de la vida. Además una vez son diabéticos los obesos tienen un riesgo de mortalidad por DM mayor que los delgados (Solomon y Manson, 1997).

La DM tipo 2 aparece cuando los requerimientos de insulina de ciertos individuos predispuestos genéticamente superan la capacidad secretora de insulina de sus páncreas.

Los requerimientos de insulina aumentan cuando aparece una dificultad para la captación de la glucosa por los tejidos, mediada por insulina, la llamada “resistencia insulínica”. Este es un fenómeno todavía mal conocido, en cuya génesis pueden colaborar mecanismos genéticos, adquiridos o mixtos. La

obesidad es precisamente la causa más frecuente de este defecto, aunque su origen último no se conoce suficientemente. Se ha descubierto una inadecuada actividad kinasa del receptor de insulina, que se normaliza con la reducción de peso. Por otro lado los pacientes obesos tienen en plasma unos niveles mayores de ácidos grasos libres, sobre todo en la región de drenaje venoso portal a donde va a parar la sangre de los tejidos grasos intraabdominales. Estos ácidos grasos son capaces de disminuir la sensibilidad a la insulina de diferentes tejidos. Se han propuesto en fin otros mecanismos que podrían colaborar en la insulín-resistencia (por ejemplo la mayor secreción de cortisol en los obesos), cuya importancia está por determinar, aunque parece menor.

En cualquier caso la resistencia insulínica obliga a una mayor síntesis y/o liberación compensadora de insulina por parte del páncreas, en tanto éste pueda suministrarla.

La insulín-resistencia inicialmente obliga a mantener unos niveles elevados de insulina circulatoria, el llamado “hiperinsulinismo”. Como la insulina tiene otras muchas acciones diferentes a la propia captación de la glucosa, y no todas estas acciones se afectan por la insulín-resistencia, los tejidos sometidos al hiperinsulinismo sufren por ejemplo la inadecuada acción lipogénica y aterogénica de la insulina (favoreciendo la obesidad abdominal, la producción de lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL, y la arterosclerosis). A estos elevados niveles plasmáticos la insulina también produce una retención exagerada de sodio y agua renal, estimulación del sistema simpático y/o alteraciones de las bombas de la membrana celular, todo lo cual favorece la HTA. Se puede fácilmente hilvanar obesidad con resistencia a insulina, hiperinsulinismo y

factores de riesgo cardiovascular, incluso antes y de forma independiente al desarrollo de DM tipo 2 (figura 1).

Llega un momento en que algunos de estos obesos no pueden elevar suficientemente la insulinemia como para compensar la resistencia insulínica tras una sobrecarga oral de glucosa (o tras las comidas), de forma que transcurridas dos horas de ingerir 75 gr de glucosa, la glucemia sigue por encima de 140 mg/dl. Estos son los “intolerantes a los hidratos de carbono”. Con el tiempo estas cifras llegan a superar los 200 mg/dl, entrando en el rango que consideramos “diabetes mellitus”. Algunos pacientes no son capaces de segregar insulina ni siquiera para mantener las glucemias en condiciones basales, muchas horas después de la última ingesta, superando en condiciones basales los 126 mg/dl, que es hoy en día el límite para considerar a un individuo diabético (The Expert Commite, 1997).

En esta secuencia de eventos, la diabetes aparece transcurridos en promedio quince años de iniciada la obesidad como evolución de la historia natural de los individuos predispuestos (Felber y Golay, 1995).

Pero aún considerando trascendental la resistencia insulínica consecuencia de la obesidad, ha de existir algún sustrato etiopatogénico desconocido que justifique el defecto de la célula beta pancreática, porque hay muchos insulín-resistentes que nunca llegan a ser diabéticos, y diabéticos tipo 2 que no han padecido insulín-resistencia.

La distribución de la grasa es importante. La grasa centrípeta con mayor acúmulo en el abdomen (aumento de la circunferencia de la cintura por encima de 102 en el varón y de 89 en la mujer –NHLBI, 1998-) predispone especialmente a la DM tipo 2, lo que representa mayor cantidad de grasa visceral (obesidad androide, "en manzana", en contraposición con la

feminoide o "en pera"). Esta distribución centrípeta es favorecida por el sedentarismo, la edad, el tabaquismo, y muy especialmente por una tendencia genética. Posiblemente este tipo de obesidad conlleva mayor insulín-resistencia.

En resumen, la DM es un síndrome caracterizado por hiperglucemia, que aparece por la combinación de uno o varios de los siguientes factores: 1) Lesión de las células beta pancreáticas con defecto de secreción de insulina, 2) Resistencia a la acción de la insulina, fundamentalmente en los tejidos muscular y graso estrechamente asociado a obesidad de tipo central y 3) Aumentada producción hepática de glucosa, que contribuye significativamente a la hiperglucemia de ayuno, en cuya génesis tiene mucho que ver el hipoinsulinismo final.

Hay algunas DM que son secundarias a patologías que cursan con obesidad, como los Síndromes genéticos: El S. de Prader Willi presenta retraso mental y estatural, diabetes mellitus tipo 2 y fenotipo característico. El S. de Lawrence-Moon-Bield muestra un fenotipo característico, retraso mental, hipotonía, retinitis pigmentaria, obesidad e hipogonadismo. Hay en fin anomalías hormonales que también cursan con obesidad y diabetes, como el S. de Cushing.

Se impone la pérdida de peso con un plan de dieta y ejercicio adecuados como medida para prevenir la DM en la población general, y concretamente en individuos con obesidad central y antecedentes familiares de DM. En cuanto al paciente que ya es diabético el control de peso mejora de forma muy evidente el control glucémico, y puede prolongar 3 a 4 meses su esperanza de vida por cada Kg de peso perdido (Lean y cols, 1990). Las biguanidas (metformina) y las tiazolidendionas (troglitazona) son antidiabéticos que mejoran la resistencia insulínica, siendo de utilidad en pacientes obesos con resistencia insulínica

aisladamente o asociados a otros fármacos antidiabéticos o a la insulina. La metformina mejora el control de pacientes con DM tipo 2 obesos, y disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares, de la mortalidad relacionada con estas y de la mortalidad global.

GONADAS:

1.- FEMENINAS

En promedio las mujeres obesas tienen la menarquia antes que las demás y la menopausia después, y sufren con más frecuencia infertilidad y alteraciones menstruales, como oligo-amenorrea y sangrado uterino funcional.

Las obesas frecuentemente muestran una aumentada producción de andrógenos en general y ováricos en particular, con clínica dermatológica (hirsutismo, alopecia androgénica, acné) y/o ginecológica (oligomenorrea, alteraciones de fertilidad). Estas alteraciones son más evidentes en mujeres con obesidad androide que aquellas con obesidad ginecoide, y más prevalentes en mujeres con un mayor grado de obesidad (AAACE, 1998), todo lo cual apoya la implicación etiopatogénica del hiperinsulinismo en las alteraciones gonadales de estas pacientes

Antes de considerar estas alteraciones como funcionales y secundarias a la obesidad, en todo hiperandrogenismo clínicamente relevante debe descartarse un origen tumoral, aunque sea raro. Se sospecha analíticamente por DHEAS plasmática mayor de 700 mc/dl (>400 en postmenopausicas) o por Testosterona total plasmática superior a 2 ng/ml (1 ng/ml en postmenopausicas).

Se debe también valorar la posibilidad de un origen suprarrenal del hiperandrogenismo sea en el contexto de un hipercortisolismo (S. de Cushing) como

de una hiperplasia adrenal congénita. Para su estudio ayudará la determinación de cortisol libre urinario o de 17-OH-progesterona, cuando la clínica lo haga sospechar.

Descartadas estas patologías nos quedamos con los hiperandrogenismo de origen ovárico no tumoral, conocidos como “ovarios poliquísticos”, aunque parece más correcto llamarle “hiperandrogenismos ováricos funcionales” porque son de etiopatogenia desconocida y pueden incluir diferentes entidades. Hemos de contentarnos con definirla como la asociación de hiperandrogenismo y anovulación crónica en mujeres sin enfermedades específicas de la hipófisis o adrenales (Franks, 1995). Es la causa más frecuente de hiperandrogenismo. La obesidad forma parte de este síndrome, junto a la anovulación crónica, alteraciones menstruales, infertilidad, e hirsutismo, a pesar de lo cual menos de la mitad de las pacientes son obesas (Loy y Seibel, 1988).

Ciertos factores pueden estimular esta síntesis androgénica, como son la LH (típicamente aumentada en este síndrome, con una relación LH/FSH $>$ 2) o la insulina. Hay una estrecha relación entre el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo ovárico, y las pacientes con este síndrome son más resistentes a la insulina que las que no lo tienen, sean o no obesas (Dunaif et al, 1992; Norman y cols, 1995).

La mayor producción de andrógenos como la Testosterona (TST) y la Androstendiona (4-A) por parte de estos ovarios causa atresia folicular “in situ” y anovulación, llegando parte de la TST a sangre periférica, en donde aumenta.

Los andrógenos liberados a la sangre disminuyen la síntesis de la SHBG. Por eso en los hiperandrogenismos no aumenta tanto como era de esperar la TST total (suma de una TST libre aumentada y una TST unida a la proteína SHBG que no lo está tanto). En otras palabras la TST libre está relativamente más aumentada que la TST

total, y aquella refleja más fielmente la situación androgénica. A pesar del término anatómico “poliquísticos” la ecografía ovarica puede ser normal en un porcentaje no desdeñable de casos.

Reducciones en torno al 7-8% del IMC han conseguido descender tanto los niveles sanguíneos de insulina como de testosterona, y consecuentemente mejorar la clínica androgénica. Esta mejoría se atribuye a una mejor función enzimática ovárica dependiente de la hiperinsulinemia. Otro efecto beneficioso de la pérdida de peso es el aumento de la SHBG disminuyendo así los niveles libres de dicha hormona .

2.- MASCULINAS:

Se ha descrito en la obesidad del varón una mayor prevalencia de oligospermia, impotencia, disminución de la libido y valores bajos de testosterona (TST) (Kley y cols, 1980; Roland, 1984). Aunque estas alteraciones difícilmente tienen repercusiones clínicas, los niveles disminuidos de SHBG en los obesos conllevan disminución de la TST total. La TST libre, que es la hormona activa, es normal, así como la secreción de gonadotrofinas y la función hormonal testicular. Sólo en individuos tremendamente obesos disminuye la TST libre, considerándoseles levemente hipogonádicos, a pesar de lo cual no aumentan los niveles de LH, posiblemente en relación con los niveles elevados de estrógenos.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

El obeso tiene una secreción menor de hormona del crecimiento (human Growth Hormone o hGH) basal, integrada, y estimulada farmacológicamente, que es reversible con la pérdida de peso. Esta anomalía no tiene repercusión sobre el

crecimiento porque cursa con una secreción normal del efector hepático de dicha hormona, el factor de crecimiento similar a la insulina (Insulin-Like Growth Factor tipo I o IGF-I). Dicha alteración ocurre también en el adulto y en individuos sobrealimentados aunque no estén todavía obesos (Roland, 1984).

Aunque las niñas obesas crecen más de prisa durante la infancia, el adelanto de la pubertad (y del cierre metafisario) que les caracteriza les lleva a una talla final relacionada con la de sus padres (Bray, 1989), como en otras niñas.

ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN ADRENAL

Algunas obesidades plantean el diagnóstico diferencial de Síndrome de Cushing, en el que hay aumento de peso de carácter centrípeto. Aunque se trata de un síndrome raro, y en cambio la obesidad esencial es muy frecuente, en ocasiones los test diagnósticos son anómalos en algunos pacientes obesos que no lo padecen, por aumento de la síntesis y el metabolismo de cortisol. La determinación de Cortisol Libre Urinario en 24 horas es un buen test de screening para el diagnóstico de S. de Cushing. Ante la duda también puede determinarse el cortisol plasmático basal tras administrar a las 23 horas del día anterior 1 mg de dexametasona oral (test de 1 mg nocturno de dexametasona). Dicho cortisol es menor de 2,5 mcg/dl en los obesos y mayor de 7 mcg/dl en los S. de Cushing. Obesos con niveles entre 2,5 y 7 mcg/dl pueden requerir otros estudios. Este test tiene el mismo significado que el clásico Test de Liddle (2 mg diarios de dexametasona durante dos días), y es más fácil de llevar a cabo.

Una vez descartadas causas concretas como el S. de Cushing o la hiperplasia adrenal congénita por déficit enzimático, la obesidad sería la causa del hiperandrogenismo suprarrenal de aparición tardía en casi la quinta parte de mujeres.

Por analogía al cuadro ovárico podríamos llamar a éste “hiperandrogenismo funcional suprarrenal”. Consiste en una secreción aumentada de andrógenos de origen suprarrenal (fundamentalmente la DHEAS y TST), cuyos niveles disminuyen con la administración de dexametasona (DXM 0,5 mg/6 horas durante 7 días en pacientes obesas). También aquí la insulina podría tener importancia etiopatogénica por cuanto podría aumentar la sensibilidad adrenal a la ACTH y actuar sobre la actividad de enzimas adrenales (Cordray y cols, 1995).

Ante un hiperandrogenismo en una paciente obesa no siempre se puede catalogar de suprarrenal u ovárico, a pesar de aplicar diversos tests, hablando entonces de “hiperandrogenismo mixto”.

OTRAS ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS

Los obesos no padecen patologías tiroideas en mayor grado que los no obesos a pesar del interés por algunos pacientes en atribuir al tiroides el origen de sus males. Un hipotiroidismo, caso de cursar con obesidad, apenas justifica unos pocos kilos, que más bien son de mixedema, y rápidamente se pierden al iniciar el tratamiento sustitutivo. Los niveles hormonales tiroideos y de TSH y sus respuestas se mantienen en rangos normales en los pacientes obesos.

La secreción de vasopresina disminuye tras una sobrecarga acuosa y soluciones salinas hipertónicas en los obesos, pero el equilibrio hídrico no se resiente (Coiro y Chiodera, 1987). Dichos cambios no justifican la sensación de hinchazón de muchos obesos con peso estable, que frecuentemente abusan de diuréticos porque se creen “retenedores masivos de líquidos”.

Es conocida la depleción hidrosalina con el ayuno y retención transitoria posterior, al realimentar al individuo fundamentalmente con hidratos de carbono.

Dichas alteraciones se han relacionado entre otras con la capacidad retenedora de Na^+ de la insulina, por cuanto los niveles de insulina son menores en el ayuno y aumentan en la realimentación.

Por último merece nombrar la asociación de obesidad con síndrome de silla turca vacía, en el que el contenido intraselar exhibe una densidad en la TAC (o RNM) comparable a la del líquido cefalorraquídeo. Aparece en un 8,6% de pacientes sospechosos de patología hipofisaria por presentar agrandamiento patológico de la silla turca en una radiografía de cráneo (Faglia y col, 1973), pero es imposible precisar su verdadera incidencia e importancia clínica en la población general. Se asocia a muy diferentes condiciones patológicas entre ellas la obesidad.

ALTERACIONES RESPIRATORIAS

En obesos con $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ se describen algunas alteraciones neumológicas funcionales.

Los varones suficientemente obesos tienen un flujo expiratorio máximo reducido, un cierto atrapamiento aéreo y una resistencia de la vía aérea. Aunque las mujeres también muestren un atrapamiento aéreo y resistencia de la vía aérea, su flujo expiratorio máximo es normal. Todo esto refleja al menos en los varones una limitación periférica al flujo aéreo crónica, que es independiente del hábito tabáquico (Rubinstein y cols, 1990). La obesidad abdominal predispone especialmente a estas alteraciones, sobre todo en los pacientes más obesos, lo que se explica por la presión de la grasa intraabdominal sobre el diafragma (Collins y cols, 1995). Por tanto la obesidad puede predisponer en estos individuos a una limitación al flujo aéreo crónica o a un deterioro rápido de la función ventilatoria

cuando se exponga a otros factores que contribuyan al cierre de esa vía aérea, como es el tabaquismo y las infecciones respiratorias.

Aparte de estas alteraciones funcionales, algunos obesos presentan el llamado síndrome de hipoventilación-obesidad, caracterizado por hipoventilación, hipercapnia y somnolencia. Se conoce también como síndrome de Pickwick en honor a Joe, un personaje obeso de Charles Dickens. No existe una correlación entre el peso y el grado de hipoventilación, y no se sabe por qué unos obesos están gravemente afectados y otros no. Han de jugar algún papel los factores hormonales en tanto es más frecuente en varones y mujeres postmenopausicas. Ultimamente este problema se ha relacionado también con la aumentada resistencia insulínica, por cuanto el tratamiento con presión aerea positiva continua (CPAP) mejora la sensibilidad a la insulina.

La expresión fundamental del síndrome es la “apnea del sueño”, que se define como la aparición de cinco o más pausas respiratorias de al menos 10 segundos de duración en cada hora de sueño, y generalmente se asocia a disminución de al menos un 4% de la saturación de oxihemoglobina (Strollo y Rogers, 1996; SEPAR, 1993). Hay episodios más leves de “hipopnea del sueño” (15 ó más episodios de disminución del 30-50% del flujo aereo durante al menos 10 segundos en cada hora de sueño), que pueden estar relacionados con una disminución de al menos el 4% de la saturación de oxihemoglobina (Strollo y Rogers, 1996). Las crisis de apnea y de hipopnea coinciden con frecuencia en el mismo paciente y vienen a tener el mismo significado clínico. Una alteración más leve, el “síndrome de resistencia de las vías aéreas superiores”, cursa con sueño interrumpido y somnolencia diurna sin alteraciones de oxihemoglobina.

Todos estos cuadros son más intensos en los periodos de sueño REM. En algunos pacientes no se aprecian movimientos torácicos abdominales durante los episodios (apnea o hipopnea “central”) y en otros hay movimientos forzados para abrir unas vías aéreas colapsadas en el camino que lleva de la boca a los pulmones (síndrome de apnea o hipopnea “obstructiva” del sueño) acompañado de ronquidos. En los obesos el aumento de tejido graso del cuello puede estrechar la vía aérea (Strollo y Rogers, 1996) y por ello más de la mitad de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) son obesos.

Todo obeso, sobre todo si es varón, mayor de 40 años y fumador, y si su obesidad es predominantemente de hemicuerpo superior, debe ser interrogado junto a sus familiares acerca de la clínica de SAOS: Ronquidos que alteran el ritmo del sueño que preceden a una falta de respiración de unos segundos, llevándoles a un sueño entrecortado, junto a somnolencia diurna. Estos episodios pueden asociarse a cefaleas, cambios del carácter, irritabilidad, fatiga o depresión lo cual dificulta el rendimiento en el trabajo y el riesgo de accidentes laborales o de tráfico. La “apnea central” es más difícil de sospechar porque no cursa con ronquidos, aunque si es suficientemente importante puede despertar al paciente con una crisis de ansiedad, y le condiciona somnolencia diurna.

La sospecha sólo se puede confirmar con un estudio polisomnográfico nocturno en una unidad de estudio de sueño, para registrar simultáneamente la actividad neurológica (EEG), cardiorrespiratoria (ECG), muscular (EMG), flujo aéreo y recambio gaseoso.

El tratamiento inicial en el obeso es perder peso, lo que mejora la ventilación, y rápidamente el descanso nocturno (NIH, 1998), aumenta la actividad diurna al mejorar la somnolencia, así como el estado de ánimo. De esta manera será más

fácil que el paciente siga perdiendo peso, lo cual al principio es verdaderamente difícil. Tampoco es fácil acostumbrar al paciente a dormir de lado, que es eficaz en algunos casos. Hay que evitar fármacos que puedan alterar la respiración (depresores del centro respiratorio, como los somníferos) y el alcohol. Es evidente que hay que estudiar causas de obstrucción de la vía aérea (desviación del tabique nasal, hipertrofia adenoidea o amigdalar, alteraciones esqueléticas craneo-facio-cervicales, paresia laringea recurrencial, etc) para solucionarlas en lo posible, así como otras causas de hipoventilación (miopatías en general, hipotiroidismo, amiloidosis, etc).

En tanto se consigue una pérdida de peso suficiente y se solucionan otras causas del síndrome se plantea el tratamiento con un dispositivo que le proporcione una presión aérea positiva continua (CPAP).

ALTERACIONES ARTROMIÁLGIAS

La artrosis de columna y rodilla es una complicación frecuente de los obesos. La artrosis de rodilla en concreto tiene una clara relación con el IMC, y no tanto con el grado de adiposidad u otros parámetros metabólicos, lo cual hace pensar que es dependiente de factores biomecánicos (Hochberg y cols, 1995).

La obesidad es el factor de riesgo de artrosis más modificable, concretamente para la artrosis de las articulaciones de carga, y de entre ellas la rodilla. Tanto el desarrollo de la artrosis de rodilla como su progresión tiene una clara relación con el IMC, y no tanto con el grado de adiposidad u otros parámetros metabólicos, lo cual hace pensar que es dependiente de factores biomecánicos, es decir de la propia sobrecarga física. También es consistente la relación del peso con la artrosis de cadera cuando se utilizan para su diagnóstico criterios clínicos y no radiológicos. Pero hay algunas articulaciones que soportan carga (los tobillos), pero no se afectan de artrosis, aun en obesos, a menos que se asocien otros factores como los traumáticos. Y viceversa, algunas articulaciones de la mano se afectan más frecuentemente de artrosis en los obesos a pesar de no soportar carga mecánica. Factores posiblemente humorales o endocrinos independientes de la sobrecarga han de intervenir en estos procesos.

Pérdidas de peso discretas en individuos de peso normal o alto vienen a reducir entre el 20 y el 50% el riesgo de desarrollar artrosis de rodilla. En las mujeres este beneficio es más manifiesto, ya que el peso es el más importante factor de riesgo de este tipo de artrosis.

Una vez desarrollada la artrosis, una pérdida sustancial de peso mejora la sintomatología de la artrosis de rodilla, cadera y otras articulaciones, pero ha sido menos estudiada la respuesta a discretas pérdidas de peso. Clínicamente la más beneficiada es la artrosis de rodilla y en segundo lugar la de cadera.

Un beneficio añadido a considerar cuando se recomienda perder peso es abrir la posibilidad de una cirugía protésica de rodilla o cadera, cuyos resultados son mucho mejores en pacientes con menor peso, al soportar las prótesis (y sus anclajes) una menor presión.

ALTERACIONES DIGESTIVAS

La obesidad se asocia a alteraciones hepatodigestivas como el hígado graso, un aumento moderado de las enzimas hepáticas, colelitiasis y hemorroides.

El primero de estos cuadros suele revertir con la pérdida de peso, pero en cambio en las dietas muy restrictivas pueden aumentar transitoriamente las enzimas fosfatasa alcalina, GOT, GPT, y LDH, así como el riesgo de colelitiasis (Hoy y cols, 1994).

Se ha dicho que la cirrosis hepática afecta dos veces y media más a los varones obesos y una vez y media más a las mujeres obesas, aunque esto sea difícil de atribuir a la obesidad.

LITIASIS BILIAR

Clásicamente se ha relacionado la litiasis biliar con la obesidad de la mujer. Se han barajado como factores de riesgo las cuatro “F” anglosajonas (Female, Fertility, Fat, Forty, es decir Mujer, Multípara, Obesa y Cuarentona) (Bernstein y cols, 1977). Entre las pacientes más obesas, Mancini y cols (1981) encontraron colelitiasis en el 21% de las mujeres y el 9% de los varones.

Los obesos parecen tener un aumento de la excreción biliar de colesterol, y sus vesículas son mayores y se contraen peor.

Sería de esperar que la pérdida de peso se relacionara con disminución del riesgo de colelitiasis, por la consecuente disminución de secreción hepática de colesterol, pero esto no se ha demostrado. Es más, este último aumenta con pérdidas de peso semanales mayores de kilo y medio, por lo que han de existir otros factores implicados. Este límite es razonable como objetivo de pérdida de peso semanal en regímenes de adelgazamiento (Weinsier RL y cols, 1995, AACE, 1998).

HIGADO GRASO

Es la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos. Se trata de una alteración frecuente, atribuible en la mayoría de los casos al abuso de alcohol, aunque otras causas frecuentes son la obesidad, la diabetes mellitus y otras enfermedades debilitantes con caquexia (Teli y cols, 1995).

Puede encontrarse presente histológicamente en más del 80% de los obesos mórbidos (Andersen y Gluud, 1984; Brailon y cols, 1985).

El 30% de los 40 pacientes con diagnóstico histológico de hígado graso no alcohólico sin esteatohepatitis ni fibrosis recogidos por Teli y cols (1995) tenían como causa de dicha alteración la obesidad (peso corporal mayor del 20% del peso ideal para su talla). Una cuarta parte de ellos tenían además hiperlipemia, y uno era diabético. En estos enfermos la esteatosis es una enfermedad benigna, y aunque pueda persistir una cierta alteración de parámetros sanguíneos hepáticos, no tiende a progresar a cirrosis.

Aunque este problema queda sugerido en la ecografía abdominal por la presencia de un aspecto hiperecogénico o brillante, el diagnóstico cierto requiere una biopsia, que no se suele llevar a cabo, y aunque sea imprescindible descartar ingesta alcohólica, esto no siempre es posible. Se ha sugerido como tratamiento la pérdida de peso y el uso del ácido ursodesoxicólico (Sheth 1997), que mejoran el cuadro.

REFLUJO GASTROESOFAGICO

Tabaquismo, ingesta de alcohol, sobrealimentación y obesidad son algunos factores relacionados con el reflujo gastroesofágico, que conviene evitar en quienes lo padecen. No obstante no está demostrado que exista mayor prevalencia

de reflujo gastroesofágico en obesos, y la reducción de peso por gastroplastia no reduce dicho reflujo cuando existe (Lundell et al, 1995). Aunque algunos autores observen mejoría en la sintomatología del reflujo gastroesofágico al perder moderadamente peso (alrededor del 10%), cuando se llevan a cabo estudios en pacientes con un reflujo suficientemente importante como para producir esofagitis, dicha pérdida no mejora las manifestaciones objetivas ni subjetivas de dicho reflujo.

ALTERACIONES NEFROLÓGICAS

La proteinuria relacionada con la obesidad puede rara vez alcanzar un rango nefrótico. Los hallazgos histológicos descritos son lesiones de glomeruloesclerosis focal, proliferación mesangial y cambios mínimos glomerulares junto a hipertrofia glomerular. La historia natural y evolución así como la asociación de este problema a otros tales como la HTA no se conoce bien, pero la pérdida de peso y el tratamiento con IECAs (captopril) puede mejorarlo sustancialmente (Praga y cols, 1995).

RELACION CON NEOPLASIAS

La incidencia de cancer en los obesos aumenta en torno a un 16% como se ha demostrado en un estudio danés retrospectivo de más de 40.000 obesos (Moller y cols, 1994). Las mujeres obesas están en riesgo de padecer cancer uterino y las postmenopausicas cáncer de mama. Los varones obesos están predispuestos al cancer de próstata. Todos ellos son tumores hormono-dependientes. La relación de obesidad con otros tipos de cánceres se encuentra en controversia.

La mortalidad de algunos canceres también se han relacionado con un mayor acúmulo graso (Carcinoma de endometrio, ovario, cuello, mama, y vesícula en las

mujeres con más del 40% de sobrepeso, y el carcinoma de prostata y colo-rectal en varones- Lew y Garfinkel, 1979-).

Los estudios epidemiológicos son complicados en este tema, por la maraña de factores que influye, en concreto ciertos factores nutricionales y de hábitos de vida asociados a la obesidad, que podrían ser en realidad factores predisponentes (Moller y cols, 1994).

El carcinoma prostático es más frecuente en los varones obesos, aunque en ellos es más benigno, presentando estadios menos avanzados y una menor mortalidad. El mejor pronóstico puede venir derivado del mayor índice estrogénico y menor androgenización propia de los varones obesos, lo que disminuye el crecimiento y las metastasis de este tipo de tumor (Daniell HW, 1996).

La obesidad aumenta el riesgo tanto de hiperplasia endometrial como de carcinoma endometrial de forma importante (Baanders- van y cols, 1996, AACE, 1998), probablemente a través de un aumento crónico de los niveles de estrógenos, no contrarrestados por progesterona (Moller y cols, 1994). Esta situación es consecuencia tanto de la anovulación crónica que ya comentamos anteriormente en mujeres obesas, como de la conversión de androstendiona de origen suprarrenal a estrona en el tejido graso. No obstante el pronóstico parece ser mejor por tratarse de carcinomas más diferenciados, menos invasivos, con menor diseminación linfática y pélvica (Anderson y cols, 1996).

Factores relacionados con el cancer de mama son la edad, menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, así como factores genéticos. La obesidad y un aumento de la ingesta de grasa animal también se han relacionado con su mayor incidencia y mortalidad. Los datos son contradictorios. La relación parece existir

en las pacientes postmenopausicas (Yong LoCh et al, 1996; Moller y cols, 1994) y cuando hay una ganancia de peso en los diez años previos al diagnóstico (Ziegler y cols, 1996), pero en las mujeres premenopausicas el fenotipo podría ser el contrario, siendo más frecuente en las mujeres delgadas (Cleary y cols, 1977). Las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama obesas son más propensas a recurrencias tras la mastectomía y a que éstas sean más precoces, incluso aunque reciban quimioterapia (Bastarrachea y cols, 1993). Además del status de la función ovarica (pre o postmenopáusica), también se ha encontrado una relación con el patrón de distribución grasa. Distintos estudios (Ballard-Barbash, 1994) asocian la obesidad abdominal con un mayor riesgo de padecer este cancer; en concreto, la obesidad perivisceral, incluso en situación premenopáusica (Schapira, 1994). El mecanismo que se ha propuesto para explicar todas estas asociaciones epidemiológicas ha sido el incremento de estrógenos libres que ocurre en la obesidad postmenopáusica y en la obesidad abdominal premenopausica. También la hiperinsulinemia asociada a la obesidad y el aumento de actividad IGF-I se han involucrado en este tipo de neoplasia (Bruning, 1992).

En un grupo de varones suecos se ha encontrado relación independiente entre el carcinoma renal y mayor IMC y TA (Chow y cols, 2000).

El cáncer de colon es esporádico en la mitad de los casos, interviniendo en el desarrollo del mismo factores ambientales. La obesidad se ha incluido entre los factores que predisponen a este tipo de cáncer en el varón, especialmente si presenta una distribución de tipo abdominal, y de forma menos evidente en la mujer (Lew, 1979; Giovannucci y cols, 1995) aunque los datos son contradictorios (Giovannucci, 1996 Saudicani, 1993). Tengamos en cuenta que otros factores predisponentes de este cancer también se presentan con frecuencia

en el obeso, como la falta de ejercicio físico o de suficiente fibra dietética, o la ingesta elevada de carnes rojas o grasa animal.

Se ha dicho que el IMC se relaciona inversamente con la aparición de Ca de pulmón. Es muy conocida la relación entre el tabaquismo y el Ca de pulmón, y puede que la obesidad sea más peligrosa en personas que nunca han fumado (Calle y cols, 1999). Los datos al respecto son contradictorios por el aumento de mortalidad que conlleva el tabaquismo por otras razones y los cambios de peso que su uso produce.

GESTACIÓN

La obesidad supone un riesgo aumentado de infecciones urinarias en la gestación, preeclampsia, tromboflebitis, partos difíciles, mayor número de cesáreas y su correspondiente morbilidad postoperatoria, de postmaduros y macrosomía. Hay además un riesgo sobreañadido de diabetes e hipertensión (Abrams y Parke, 1988; Garbaciak y cols, 1985). Estas complicaciones parecen relacionarse más con el peso antes del embarazo que con la ganancia de peso durante el mismo (Wolfe, 1998)..

Entre las mujeres obesas el peso antes del parto es el factor más importante que determina el peso al nacer de su hijo.

Recientemente se ha relacionado la aparición de malformaciones congénitas, y en concreto de defectos del tubo neural con un peso antes de la gestación mayor a 80 Kg o IMC mayor de 29 Kg/m² (Shaw y cols, 1996; Werler y cols, 1996), independientemente de la ingesta de folato (Waller y cols, 1994; Shaw y cols, 1996).

La mortalidad perinatal en general parece aumentada, aunque hay controversias al respecto (Stevens y cols, 1998).

Interesa por tanto recomendar una pérdida de peso en las pacientes obesas que busquen gestación, y cuando queden embarazadas vigilar la ganancia de peso para que no sea excesiva durante la misma. Se ha recomendado una ganancia entre 11,5 y 16 Kg para mujeres con IMC entre 19,8 y 26 Kg/m², y entre 7 y 11,5 Kg para IMC mayores (Institute of Medicine US, 1990; Cogswell, 1995; Edwards y cols, 1996). El intento de disminuir el aporte calórico dentro del tipo de dieta mediterránea en las pacientes más obesas con el fin de conseguir una ganancia de peso entre los límites recomendados, lo que supone en torno a 1600 Kca/día, no conlleva alteraciones de peso neonatal, por cuanto dicho peso está más relacionado con el IMC pregrávido que con el aporte calórico (Bellati y cols, 1995).

ALTERACIONES CIRCULATORIAS

Las circulaciones de retorno tanto venosa como linfática vienen dificultadas por el acúmulo de grasa en tejido celular subcutáneo propio de la obesidad de tipo ginecoide, conduciendo a un edema intersticial y síndrome varicoso. El riesgo de trombosis venosa profunda aumenta con el peso sin relación con el tipo de distribución de grasa, y las secuelas postflebíticas son más importantes y duraderas. En el desarrollo de estas complicaciones influyen otros factores relacionados con la obesidad, como es el sedentarismo.

AUMENTO DE LOS RIESGOS QUIRÚRGICOS

La exploración abdominal en los obesos es siempre difícil, y ante una patología abdominal frecuentemente hay que recurrir a pruebas de imagen. Una simple hernia puede ser causa de dolor abdominal difícil de diagnosticar, y a veces ha requerido ecografía, TAC o RNM (Rose M y cols, 1994).

La obesidad pronunciada puede considerarse contraindicación para el cierre de una eventración salvo en caso de urgencia, porque puede hacerla fracasar.

Por eso antes de afrontar una cirugía es recomendable una pérdida de peso controlada, evitando por otro lado llevar al paciente a una desnutrición, que también dificultaría el resultado quirúrgico.

ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS Y OTRAS

El intertrigo, erupción en las zonas de roce de los pliegues cutáneos es, evidentemente, más frecuente en los obesos.

La inflamación de miembros inferiores conocida como dermatitis por estasis se ha relacionado con la insuficiencia venosa y con la obesidad, si bien no siempre están presentes. Tiende a evolucionar desde el eritema y edema a la coloración pardusca.

La acantosis nigricans es una hiperpigmentación cutánea con hiperqueratosis que aparece en zonas de roce como cuello y axila, y que por su color marrón parecerían las secuelas de una falta de higiene. Se relaciona con diversos síndromes de resistencia insulínica en personas predispuestas (Rolla 1994), y es más frecuente de lo que se describe si se le busca.

Otras patologías como la periodontitis también se han relacionado con la obesidad (Saito y cols. 1998).

ALTERACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA

No es precisamente la aumentada morbi-mortalidad del paciente lo que más le preocupa, sino más bien el duro peregrinar entre la artrosis, la diabetes, y los más insignificantes detalles de la vida, como puede ser no encontrar vestimenta

adecuada, perder el autobús tras una infructuosa carrera que le deja exhausto, o apenas poder encajar en una butaca de un cine o un avión.

Cada día se concede más importancia a la perspectiva del estado de salud por parte del propio paciente, tanto en su aspecto físico como mental y social, la llamada Calidad de Vida Relacionada con la Salud. Para evaluarla se están desarrollando herramientas que permiten cuantificar este concepto cualitativo, mediante test genéricos y específicos, que adecuadamente validados permiten conocer el impacto de la obesidad sobre el individuo, su cambio a lo largo del tiempo, compararlo con otros individuos, con la calidad de vida de otras patologías, de una población sana, o de una población general. Permiten además agrupar los pacientes y facilitan el estudio de los mecanismos que le han llevado a ser obeso y las consecuencias de serlo. Los test de calidad de vida servirán para seleccionar los tratamientos y para monitorizar la eficacia de los mismos.

Analizando la calidad de vida según el grado de obesidad (Fontaine y cols, 1996) los obesos mórbidos (IMC medio 48,7 Kg/m²) presentan peor función física, social y de rol, peor percepción de salud general y mayor dolor corporal que los obesos leves (IMC medio 29,2 Kg/m²) o moderados a severos (IMC medio 34,5 Kg/m²).

Kolotkin y cols (Kolotkin y cols, 1995; Kolotkin y cols 1997) encontraron un impacto sobre la autoestima y la vida sexual mayor en las mujeres que en los hombres, siendo la autoestima un área especialmente vulnerable en ellas independientemente del peso. Cuando se evalúan pacientes con obesidad mórbida que han perdido mucho peso de forma mantenida, como ocurre con tratamientos quirúrgicos, las mejoras en los test de calidad de vida son importantes, en prácticamente todas las dimensiones exploradas. Todo ello a pesar de los riesgos

y complicaciones del procedimiento quirúrgico (Terra y cols, 1997). Menos significativas son las mejoras en pacientes con pérdidas moderadas de peso mediante tratamiento dietético, y todavía no se encuentra bien cuantificada la frustración que supone la frecuente recidiva de esta enfermedad.

TABLA Ia: COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA OBESIDAD

1.- Aumento de morbimortalidad general

2.- Factor de riesgo cardiovascular

3.- Alteraciones endocrinológicas

-Diabetes Mellitus No Insulín Dependiente

-Gonadas (hiperandrogenismo en mujer)

-Variaciones del crecimiento y desarrollo

-Alteraciones de la secreción adrenal

-Otras

3.- Alteraciones respiratorias (obesidad-hipoventilación)

4.- Alteraciones artromialgicas (artrosis)

TABLA Ib: COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA OBESIDAD

5.- Alteraciones digestivas

-Litiasis biliar

-Hígado graso

-Otras

6.- Alteraciones nefrológicas

7.- Relación con neoplasias:

-Cancer de utero y de mama

-Cancer de próstata

-Cancer de colon

8.- Problemas durante la gestación

9.- Alteraciones circulatorias

10.- Aumento de riesgos quirúrgicos

11.- Alteraciones dermatológicas y otras

12.- Alteraciones de la calidad de vida

BIBLIOGRAFIA

- AACE. Position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity (1998 revision). AACE on-line. (1998)
- Abrams B, Parker J. Overweight and pregnancy complications. *Int J Obesity* 1988; 12: 293-303.
- Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997; 80: 736-740.
- Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: A literature study. *Int J Obesity* 1984; 8: 97-106.
- Anderson B, Connor JP, Andrews JJ, Davis ChS, Buller RE, Sorosky JJ, Benda JoA. Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1171-1191.
- Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyren O. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135,006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 385-389.
- Atkinson AB, McAteer EJ, Hadden DR et al. A weight-related intravenous dexamethasone suppression test distinguishes obese controls from patients with Cushing's syndrome. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1989; 120: 753-759.
- Baanders-van Halewyn EA, Blankenstein MA, Thijssen JH, de Ridder CM, de Waard F. A comparative study of risk factors for hyperplasia and cancer of the endometrium. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 105-112
- Ballard-Barbash R. Anthropometry and Breast cancer Body size -A moving target. *Cancer* 1994; 74: 1090-1100
- Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kirstner RW, Rayank J. Insulin stimulates androgen accumulation in inculcations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-910.
- Bastarrachea J, Jortobaghyi GN, Smith TL, Kay SWC, Bridar AU. Obesity as an adverse diagnostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 1993; 119: 18-25.
- Bell NH, Epstein S, Green A et al. Evidence for alteration of the vitamin D endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370.
- Bellati U, Pompa P, Liberati M. Valutazione dell'influenza di una dieta "mediterranea" e della massa corporea pregravidica sull'accrescimento intrauterino. *Minerva Ginecol* 1995; 47: 259-262.
- Bernstein RA, Geifer EE, Vicira JJ et al. TOPS. *J Chronic Dis* 1977; 30: 529-541.
- Blair SN, Kohl HW III, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all cause mortality: A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995; 273: 1093-1098.
- Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenum C. Liver in obesity. *Gut* 1985; 26: 133-139.
- Bray GA. Obesity: An Endocrine perspective. En "Endocrinology". Leslie J De Groot , ed. Philadelphia. WB Saunders Compaty 1989: 2303-2337.

- Bruning PF, Bonfrer JMG, Van Moord PAH, Hart AA, De Jong-Bakker M, Nooijen M, WJ. Insulin resistance and breast cancer risk. In *J Cancer* 1992; 52: 511-516
- Byers T. Body Weight and mortality. *N Engl J Med* 1995; 333/11: 723-724.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.
- Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17/3: 445-472.
- Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvholm B. Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305-1311.
- Cleary MP, Ma hle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 28-43
- Cogswell ME, Serdula MK, Hungerford DW, Yip R. Gestational weight gain among average-weight and overweight women - what is excessive?. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 705-712.
- Coiro V, Chiodera P. Effect of obesity and weight loss on the arginine vasopressin response to insulin induced hypoglycemia. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 253.
- Collins LC, Hoberty PhD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function test. *Chest* 1995; 105: 1298-1302.
- Cordray JP, Merceron RE, Nys P, Guillerd X, Reboul P, Rainaut M. Étude critique de la caractérisation de l'hyperandrogénie dans un groupe de femmes obèses. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1995; 90/10: 403-408.
- Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clamsen JL. The role of sleep-disordered breathing in essential hypertension. *Chest* 1996; 109/4: 890-895.
- Danforth E, Horton ES, O'Connell M et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest* 1979; 64: 1336-1347.
- Daniell HW. A better prognosis for obese men with prostate cancer. *J Urol* 1996; 155: 220-225.
- Dinkard CR, Sellers TA, Potter JD, Zheng W, Bostick RM, Nelson CL, Folsom AR. Association of body mass index and body fat distribution with risk of lung cancer in older women. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 600-607
- Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-1266.
- Edwards LE, Hellerstedt WL, Alton IR, Story M, Himes JH. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal weight women: Effects of gestational weight changes. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 389-394.
- Expert Panel on the identification, evaluation and treatment of overweight in adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899-917.
- Faglia G, Ambrosi B, Beck-Peccoz P, Giovanelli M. Disorders of growth hormone and corticotropin regulation in patients with empty sella. *J Neurosurg* 1973; 38: 59.
- Felber JP, Golay A. De l'obésité au diabète. *Ann Endocrinol (Paris)* 1995; 56: 531-538,
- Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. *Ann Intern Med* 1992; 116: 535-539.

- Felson DT. Weight and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; 22 (suppl 43): 7-9.
- Fontaine KR, Bartlett SJ. Estimating Health-Related Quality of Life in obese individuals. *Dis Manage Health Outcomes* 1998; 3(2): 61-70.
- Fontaine KR, Cheskin LJ, Barofsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. *J Fam Pract* 1996; 43: 265-270
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333/13: 853-861.
- Frohman LA. Diseases of the Anterior Pituitary. En "Endocrinology and Metabolism" de Felig P, Baxter J, Broadus AE, Frohman LA; McGraw-Hill, Inc. New York 1987: 247-337.
- Garbacia JA, Richter M, Miller S, Barton JJ. Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152 (2): 238-245.
- Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, Schlasner L, Ketover SR, Sande D, Holtmeier K, Peterson FJ. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology* 1996; 24: 544-548.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimmi EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett W. Physical activity, obesity and risk for colon cancer nad adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-334.
- Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Physical activity, obesity and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996; 7; 253-63.
- Grimm RH, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of Quality-of-Life Measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 638-648.
- He J, Kryger MH, Zovick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
- Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW, Plato RRC, Tobin J. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1995; 22: 488-93.
- Hoy MK, Heshka S, Allison DB, Grasset E, Bank R, Abiri M, Heymsfield SB. Reduced risk of liver-function-test abnormalities and new gallstone formation with weight loss on 3350-KG (800 Kcal) formula diets. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 249-254.
- Huang Z, Willett WC, Manson JE et al. Body weight, weight change and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-82.
- Institute of Medicine (United States). Nutrition during pregnancy. Report of the committee on nutritional status during pregnancy and lactation, food, and nutrition board. Washintong DC: National Academy Press 1990: 1-233.
- Iribarren C, Sharp DS, Burchfield CM, Petrovitch M. Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among Japanese American men. *N Engl J Med* 1995; 333: 686-692.
- Jakubowicz D, Nestler JE. 17-alfa-hydroxypregesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 556-560.
- Jallut D, Golay Z, Munger R et al. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: A 6 year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism* 1990; 39: 1068-1075,

- Jara A, Bayort J, de Juan M, Benito C. Spontaneous Partial Empty Sella. A Study of 41 Cases. *Exp Clin Endocrinol* 1984; 83/1: 63-72.
- Kjellin A, Ramel S, Rössner S, Thork. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1047-1051.
- Kley JK, Edelmann P, Kruskemper HL. Relationship of plasma sex hormones to different parameters of obesity in male subjects. *Metabolism* 1980; 29: 1041.
- Kolotkin RL, Head S, Brookhart A. Construct validity of the impact of weight on Quality of Life Questionnaire. *Obes Res* 1997; 5/5: 434-441
- Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, et al. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res* 1995; 3: 49-56.
- Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol* 1997; 79: 297-401.
- Law A, Terry RB, Barrett-Connor E. Behavioral covariates of waist to hip ratio in Rancho Bernardo. *Am J Public Health* 1990; 80: 1358-1362.
- Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228-233.
- Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750000 men and women. *J Chronic Dis* 1979; 32: 563-576.
- Lopez De La Torre Casares M, Gargallo Fernandez M, Moreno Esteban B, Rodriguez Arnao MD, Jara Albarran A, Rodriguez Poyo-Guerrero P. Relacion entre síndrome de sheehan y silla turca vacia. Estudio funcional a proposito de 6 casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 95/1: 1-4.
- López de la Torre M, Jodar M, Barrionuevo JL et al. Paciente con Síndrome de Prader Willi, déficit de hormona del crecimiento, diabetes mellitus e hipogonadismo, tratada con hormona del crecimiento. XXI Congreso de la S.A.E. Ceuta 1996.
- López de la Torre M, Rodriguez P y Monereo S. Complicaciones crónicas de la obesidad. En *Obesidad: presente y futuro*. B. Moreno, S. Monereo y J. Alvarez, Eds. Grupo Aula Médica SA. Madrid 1997.
- Lopez de la Torre M. *Obesidad y Calidad de Vida*. Nutrición Hospitalaria (En prensa).
- Loy R, Siebel MM. Evaluation and therapy of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17/4: 785-813
- Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux?. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40/8: 1632-1635.
- Mancini M, Di Biase G, Contaldo F et al. Medical complications of severe obesity: Importance of treatment by very-low calorie diets. Intermediate and long term effects. *Int J Obes* 1981; 5: 341-352
- Manson JE, Willett WC, Stamfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-685.
- Moller H, Mellemegaard A, Lindvig Knud, Olsen JH. Obesity and cancer risk: A Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A/3: 344-350.
- National Institutes of Health. VI Report of the Joint National Committee on Prevention and Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 1997.
- NIH (National Institutes of Health). Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. On line.
http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/cardio/obes/prof/guidelns/ob_home.htm (1998).

- NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998.
- Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63/2: 329-335.
- Parker JD, Abrams B. Prenatal weight gain advice: An examination of the recent prenatal weight gain recommendations of the Institute of Medicine. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 664-669.
- Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-1204
- Powell EE, Wooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Praga M, Hernandez E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995; 70: 35-41.
- Rolla AR. Resistencia insulínica. *Avances en diabetología* 1994; 8: 13
- Rose M, Eliäkim R, Bar-Zir Y, Viomen M, Rachmilewitz D. Abdominal wall hernias. The value of computed tomography diagnosis in the obese patients. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19/2: 94-96.
- Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990;112: 828-832.
- Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998; 339 (7): 482
- Sanchez P, Gorospe C, Rodriguez P, Lopez de la Torre M, Molina J, Fernandez JI, Jara A. Silla turca vacia parcial asociada a hipotiroidismo primario. Estudio de 16 casos. XXIII Reunion Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología; Granada 1987.
- Saudicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Height, weight and risk of colorectal cancer. An 18 year follow-up in a cohort of 5,249 men. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 285-288
- Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, Jarret AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer* 1994; 74: 632-9
- Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1701-1704.
- SEPAR, Grupo de trabajo. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Marin Trigo y cols, eds. Ediciones Doyma SA. Barcelona 1993
- Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996; 275: 1093-1096.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997 126: 137-145.
- Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (suppl): 1044S-1050S.

- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
- Strain GW, Zumoff B, Kream J, et al. Mild hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism* 1982; 31: 871-875.
- Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334/2: 99-104.
- Telli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: A follow study. *Hepatology* 1995; 22/6: 1714-1719.
- Terra JL. The psychiatrist's point of view on the treatment of morbid obesity by gastroplasty. *Ann Chir* 1997; 51 (2): 177-182
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183
- Thorpy MJ, Ledereich PS, Glorinsky PB et al. Nocturnal death in patients with obstructive sleep-apnea: The Montefiore long-term follow-up study. *Sleep Research* 1990; 19: 301-305.
- Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335/9: 657-658.
- Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 1997; 21, Suppl 1: S5-S9.
- Weinsier RL, Wilson LH, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: A guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995; 115-117.
- Waller DK, Mills JL, Simpson JL, et al. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 541-8 .
- Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996; 275: 1089-1092.
- Wolf AM, Colditz GA. Social and economic effects of body weight in the United States. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (Suppl): 466S-469S.
- Wolfe H. High prepregnancy Body-Mass Index. A maternal-fetal risk factor. *N Engl J* 1998; 338: 191-192.
- World Health Organization Study Group: Technical report series N° 727; Geneva, Switzerland (1985).
- Yamashiro Y, Kryger MH. Why should sleep apnea be diagnosed and treated?. *Clin Pulm Med* 1994; 1: 250-259.
- Yong LCh, Brown ChC, Schatzkin A, schairer C. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: The breast cancer detection demonstration project follow-up study, 1979 to 1987-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 985-995.
- Ziegler RG, Hoover RN, Nomura AMY et al. Relative weight, weight change, height and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 650-660.
- Zunroff B, Strain GW, Kream J et al. Obese young men have elevated plasma estrogen levels but obese premenopausal women do not . *Metabolism* 1981; 39: 1011-1012.

PIES DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla I: Complicaciones crónicas de la obesidad

Figura 1.- Problemas asociados al hiperinsulinismo