

Complicaciones asociadas a la obesidad

Lucio Cabrerizo
Miguel Ángel Rubio
M^a Dolores Ballesteros
Carmen Moreno
Lopera

Sociedad Española de
Endocrinología
y Nutrición (SEEN)

Correspondencia:
Lucio Cabrerizo García
Servicio de Endocrinología
y Nutrición
Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
E-mail: lcabrerizo.hcsc
@salud.madrid.org

Resumen

La obesidad constituye una patología crónica, que presenta no solo una mayor mortalidad sino también comorbilidad, en relación a su gravedad (a mayor IMC mayores complicaciones) y a su distribución (mayores comorbilidades con obesidad central que con la de distribución periférica).

Dentro de las comorbilidades mayores tenemos la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome de hipoventilación-obesidad, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, algunos tipos de neoplasias (endometrio, mama, hígado) y la artropatía degenerativa de articulaciones de carga.

Dentro de las comorbilidades menores caben destacar la dislipemia, el reflujo gastroesofágico, la colelitiasis, el hígado graso, la infertilidad, el síndrome de ovarios poliquísticos, la incontinencia urinaria, la nefrolitiasis, otros tipos de cáncer (esófago, colon-recto, próstata, vesícula biliar), la insuficiencia venosa, la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva, ciertos tipos de demencias y la hipertensión endocraneal benigna.

Palabras clave: Obesidad. Comorbilidad. Riesgo cardiovascular. Hipertensión. Síndrome metabólico. Diabetes tipo 2.

Summary

The obesity is a chronic disease directly associated with high mortality and morbidity where the higher the BMI and the more central is the distribution the more risk for complications.

Among the major complications of obesity are: type 2 Diabetes, obesity-hypoventilation syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, Arterial Hypertension, cardiovascular disease, certain types of malignancies (endometrial, breast, liver) and the osteoarthritis in weight bearing joints. The Minor complications includes: the dyslipidemias, gastroesophageal reflux, gall bladder stones, fatty liver, infertility, polycystic ovarian syndrome, urinary incontinence, renal calculus, other types of malignancies (esophagus, recto-colon, prostate, gall bladder), venous insufficiency, atrial fibrillation, congestive heart failure, certain types of dementia and the benign intracranial hypertension.

Key words: Obesity. Comorbidity. Cardiovascular risk. Hypertension. Metabolic syndrome. Type 2 diabetes.

Los últimos cálculos de la OMS indican que en 2005 había en todo el mundo aproximadamente 1600 millones de adultos (mayores de 15 años) con sobrepeso y al menos 400 millones de adultos obesos. Además, la OMS calcula que en 2015 habrá aproximadamente 2300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad. En 2005 había en todo el mundo al menos 20 millones de menores de 5 años con sobrepeso. Aunque antes se consideraba un problema exclusivo de los países de altos ingresos, el sobrepeso y la obesidad están aumentando espectacularmente en los países de ingresos bajos y medios, sobre todo en el medio urbano.

La obesidad se ha convertido, tras el tabaquismo, en la segunda causa de mortalidad evitable¹. Diferentes trabajos han señalado un aumento en la mortalidad del paciente obeso. Los resultados del estudio Framingham indican que los hombres con un 100-109% del peso ideal presentan menor mortalidad. Los no fumadores con peso superior al 109% del peso ideal tienen 3,9 veces mayor mortalidad. La relación entre exceso de mortalidad y obesidad se describe mediante una curva en "J", como puede verse en la Figura 1. Los incrementos en el índice de masa corporal suponen un incremento curvilíneo en mortalidad, atribuible a muertes por enfermedad cardíaca, diabetes, hipertensión y cáncer.

Por ello resulta evidente que la obesidad se identifique como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en países desarrollados como la HTA, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 aunque también se han asociado otras como la cardiopatía isquémica, el accidente vascular cerebral, el síndrome de hipoventilación y apnea del sueño, la esteatohepatitis no alcohólica, la colelitiasis, la osteoartritis y alteraciones en la reproducción. Asimismo, existen estudios recientes que asocian la obesidad mórbida con un mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, enfermedad esofágica por reflujo, nefrolitiasis y enfermedad de Alzheimer. De

esta forma se pueden clasificar en comorbilidades mayores y menores (Tabla 1).

Respecto a las comorbilidades, la obesidad no influye de la misma manera en el desarrollo de las diferentes comorbilidades, predisponiendo más en unas que en otras. En la Tabla 2 podemos ver el riesgo relativo de comorbilidades asociado a la obesidad (OMS 1997).

De acuerdo con ello, la diabetes tipo 2 y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se presentan con una frecuencia tres veces mayor en obesos que en sujetos con normopeso y sin embargo, algunos tipos de neoplasias o el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) se asocian con una frecuencia menor.

La obesidad no sólo genera un impacto sobre la morbimortalidad, sino también sobre la calidad de vida de aquellos que la padecen. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del obeso está afectada en al menos cuatro aspectos²:

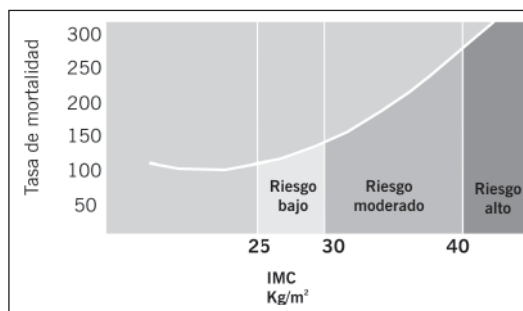
- Problemas directamente relacionados con el exceso de grasa corporal, que condicionan tanto problemas físicos (alteración del rendimiento físico), como mentales (alteración de la autoestima, depresión) o sociales (alteración de la relación con los demás, integración social, relaciones sexuales, etc.).
- Problemas relacionados con las complicaciones derivadas de la obesidad, como artropatías, diabetes mellitus, hipertensión arterial o arteriosclerosis.

- Problemas relacionados con el pronóstico vital y su percepción, como las expectativas de padecer en un futuro enfermedades cardiovasculares o hipertensión, por la concienciación que se tiene de la obesidad como factor de riesgo cardiovascular.
- Cambios de la CVRS ante los resultados de un tratamiento generalmente largo, de resultados lentos y con frecuentes recidivas.

Entre las comorbilidades más importantes a destacar encontramos las siguientes.

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia estrechamente con obesidad en ambos sexos y en todos los grupos étnicos. Más del 80% de los casos de diabetes tipo



Modificado de: Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Newtown, Pa: Handbooks in Health Care Co; 1998

Figura 1. Curva en "J" de la relación entre IMC y mortalidad

Mayores	Menores
Diabetes mellitus tipo 2	Dislipemia
Síndrome de hipoventilación-obesidad	Reflujo gastroesofágico
Síndrome de apnea del sueño	Colelitiasis
Hipertensión arterial	Hígado graso
Enfermedad cardiovascular	Infertilidad
Algunos tipos de neoplasias (endometrio, mama, hígado)	Síndrome de ovarios poliquísticos
Artropatía degenerativa de articulaciones de carga	Incontinencia urinaria
	Nefrolitiasis
	Otros tipos de cáncer (esófago, colon-recto, próstata, vesícula biliar)
	Insuficiencia venosa
	Fibrilación auricular
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Demencias
	Hipertensión endocraneal benigna

Tabla 1. Comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida

Tabla 2.
Riesgo relativo
de comorbilidades
asociado a la obesidad
(OMS 1997)

Riesgo elevado X > 3	Riesgo moderado X 2-3	Riesgo bajo X < 2
Diabetes mellitus tipo 2	HTA	Ciertos tipos de neoplasias
Resistencia a la insulina	Enfermedad coronaria	SOPQ
Dislipemias	Gonoartrosis	Infertilidad
Colelitiasis	Hiperuricemia	Lumbalgia
SAOS		Mayor riesgo anestésico
Hipoventilación		Elevido riesgo fetal

2 se pueden atribuir a la obesidad. Existe un paralelismo perfecto entre el incremento de obesidad y el de diabetes tipo 2 en los últimos 30 años. El riesgo de diabetes mellitus tipo 2 incrementa con el grado, duración de la obesidad y con la distribución de predominio central de la grasa corporal. En el estudio *Nurses Health Study* que incluyó a 114.281 enfermeras de Estados Unidos con un seguimiento de 14 años, el riesgo más bajo de diabetes se asoció a un índice de masa corporal (IMC) inferior a 22kg/m², incrementándose gradualmente con el aumento de IMC³. De manera que el riesgo relativo de diabetes ajustado por la edad se incrementó 40 veces en mujeres con un IMC entre 31 y 32,9 kg/m² y hasta 93,2 veces en mujeres con un IMC superior o igual a 35 kg/m². Una relación curvilínea similar se observó en los más de 51.000 hombres profesionales de la salud, participantes en el *Health Professionals Follow-up Study*⁴. En hombres el riesgo más bajo se asoció con un IMC menor a 24 kg/m² y el riesgo relativo de diabetes con IMC superior o igual 35kg/m² fue 42 veces superior.

Otro factor, independientemente del grado de obesidad, es la distribución central de la grasa corporal que también es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Un perímetro de cintura mayor de 102 cm se acompaña de un incremento de 3 veces y media en la incidencia de diabetes a los 5 años, tras corregir la influencia del IMC. Más recientemente, en un estudio realizado en japoneses americanos seguidos durante 6 a 10 años, la cantidad de grasa intraabdominal predijo la incidencia de diabetes tipo 2, independientemente de la adiposidad corporal total⁵.

El incremento de obesidad infantil se ha visto acompañado por un aumento en la prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en la infancia. Recientemente un estudio realizado en Estados Unidos incluyendo 439 niños y adolescentes obesos de diferentes etnias, halló que un 3,2% de los participantes con sobrepeso, un 14,4% de los moderadamente obesos y un 19,9% de los severamente

obesos eran intolerantes a la glucosa y de éstos 8 sujetos (9,8%) desarrollaron diabetes tipo 2 a los 2 años de seguimiento⁶.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en individuos obesos susceptibles no son bien conocidos. La obesidad se asocia a un aumento de la resistencia a la insulina, desarrollándose la diabetes tipo 2 cuando la célula beta pancreática no puede satisfacer las demandas impuestas por este incremento de la insulinoresistencia. Sin embargo, el IMC únicamente explica un tercio de la variación total en la sensibilidad a la insulina siendo mucho más fuerte su correlación con la obesidad troncular, especialmente el acúmulo de grasa visceral. Los mecanismos propuestos para explicar cómo el exceso de tejido adiposo intraabdominal provoca resistencia a la insulina son a través del aumento en la secreción de citoquinas como el TNF α ⁷ y la resistina⁸ o por la disminución de la adiponectina⁹. Asimismo, se ha descrito un incremento de los ácidos grasos no esterificados a partir de la lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo visceral, que se acumularían de manera patológica en tejidos sensibles a la insulina¹⁰. Además los ácidos grasos a nivel hepático serían oxidados estimulando la producción de glucosa a partir del piruvato, inhibirían la extracción hepática de insulina y la utilización de glucosa por el músculo esquelético¹¹. La combinación de una mayor producción hepática de glucosa y una disminución de su captación periférica favorecerían un estado de resistencia a la insulina que, a su vez, determinaría hiperglucemia.

S. de obesidad-hipoventilación (SHO) y S. de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

El síndrome obesidad-hipoventilación, se caracteriza por hipoventilación, hipercapnia y somnolencia, y el deterioro de la función respiratoria empeora por la

disminuida respuesta ventilatoria a la hipercapnia, frecuente en los sujetos obesos, que produce una tendencia al adormecimiento.

En algunos obesos, el cuadro se cataloga de síndrome de apnea obstructiva del sueño. Generalmente, padecen obesidad centrípeta o toraco-abdominal, con las alteraciones respiratorias descritas, a las que se asocia un aumento de la resistencia de las vías aéreas superiores. En la situación más grave, durante el sueño, se puede llegar a la obstrucción completa transitoria del flujo respiratorio con producción de apneas más o menos prolongadas. La sucesión de al menos 5 apneas de duración de 10 segundos o más por cada hora de sueño (o hipopneas, definidas como reducción del flujo aéreo o movimientos toraco-abdominales de más de 10 segundos acompañados de desaturación de oxígeno de al menos el 4%) marca la presencia del síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS).

Entre las explicaciones que se dan a este cuadro figuran el estrechamiento de la propia vía aérea, posiblemente por acumulación perilaríngea de grasa, junto con una pérdida del tono muscular glosa-faríngeo, con el resultado de una reducción del flujo aéreo durante las fases inspiratorias. Existen evidencias en la literatura que refuerzan la relación entre la leptina¹² y el compromiso ventilatorio en la obesidad, tales como que el nivel de leptina es mejor predictor de la presencia de SOH que el índice de masa corporal (IMC)¹³ y esto es independiente de la presencia o no de apneas durante el sueño y que los niveles elevados de leptina en el SOH corrigen bajo tratamiento con ventilación no invasiva (VNI) a largo plazo. En este caso la reversión de la hipoventilación obtenido gracias a la VNI reduciría la "necesidad" de altos niveles de leptina para luchar contra la mayor carga ventilatoria¹⁴. La reducción de peso, aunque moderada (10% del peso inicial), mejora la sintomatología del SAOS.

Dislipemias

Las alteraciones lipídicas asociadas más características son: elevación de los triglicéridos y disminución de HDL-colesterol¹⁵. Los datos del estudio NHANES-III sobre dislipemia también reflejan la mayor prevalencia de hipercolesterolemia a medida que se incrementa el IMC (Figura 2), especialmente en mujeres. Los niveles de colesterol son más elevados en individuos con obesidad de predominio central, considerando como tal un índice cintura/cadera > de 0,8 en mujer o > 1 en varón.

La prevalencia de niveles bajos de HDL (< 35 mg/dL en varones y < 45 mg/dL en mujeres) también se relaciona con IMC (Figura 2). Un cambio de 1 unidad en IMC implica un cambio de 0,69 mg/dl en HDL para mujeres y de 1,1 para varones.

Hiperuricemia

Se ha observado que los sujetos con hiperuricemia tienden a presentar intolerancia a los hidratos de carbono, dislipemia, obesidad e hipertensión arterial¹⁶. Todos estos datos sugieren que la hiperuricemia podría estar relacionada con la hiperinsulinemia y con la resistencia insulínica, y por tanto, podría constituir otra faceta del síndrome X de Reaven.

Por otro lado, existen también, numerosas evidencias de que los niveles elevados de ácido úrico se correlacionan con el grado de obesidad. Así, un reciente estudio epidemiológico realizado en EE.UU (*Normative Aging Study*)¹⁷, se encontró una correlación positiva entre los niveles de ácido úrico e IMC, con el índice cadera/cintura, así como con los niveles de insulinemia de ayuno. Estos datos sugieren que la hiperuricemia está involucrada en el síndrome de resistencia insulínica-obesidad, y de esta forma se explicaría el papel que juega el ácido úrico en la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria.

Hipertensión arterial (HTA)

Los datos del estudio NHANES-III muestran que la prevalencia ajustada por la edad se incrementa progresivamente con el IMC, quedando reflejado en la Figura 3.

El riesgo relativo de hipertensión prácticamente se duplica (2,1 en varones y 1,9 en mujeres) en aquellos

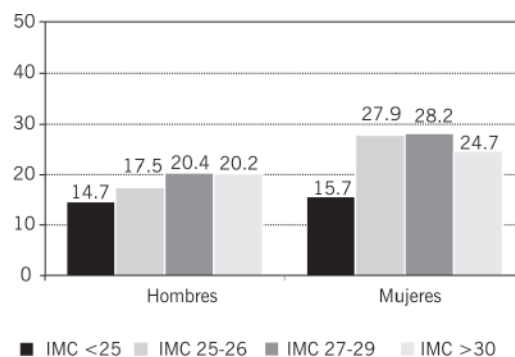
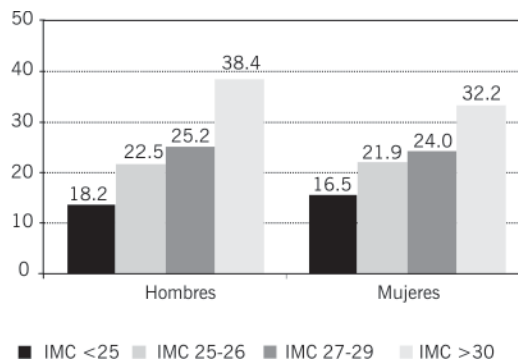


Figura 2. Prevalencia de hipercolesterolemia (%) según IMC en estudio NHANES III

Figura 3.
Prevalencia de hipertensión arterial (%) según IMC en estudio NHANES III



con IMC > 30 respecto al grupo con IMC < 25 kg/m². Otros estudios, como el INTERSALT, observaron que un exceso de 10 kg de peso suponía un incremento de 3 mm de Hg en presión arterial sistólica y 2,3 mm en diastólica. Estas diferencias en tensión arterial suponen un incremento de 12% en riesgo de enfermedad coronaria y 24% en riesgo de ictus.

Entre las posibles vías patogénicas encontramos:

- *Sensibilidad a la sal*: la evidencia disponible parece mostrar que la HTA ligada a la obesidad es sal-sensible. Esto parece relacionado con una situación de hiperinsulinemia y activación del sistema nervioso simpático¹⁸.
- *Hiperreactividad del sistema nervioso simpático*: la sobrealimentación se asocia a un aumento del tono simpático y a un aumento del nivel de noradrenalina, mientras que el ayuno produciría los efectos contrarios¹⁹. Además se sabe que la noradrenalina no es únicamente una sustancia presora, sino que también incrementa la reabsorción tubular de sodio, probablemente a través de la activación de los receptores betaadrenérgicos del aparato yuxtglomerular²⁰.
- *Hiperinsulinemia y resistencia insulínica*: la hiperinsulinemia puede ejercer numerosos efectos que contribuyen al incremento de la tensión arterial debido a:
 - El efecto antrinatriurético de la insulina.
 - El incremento del sistema nervioso simpático.
 - A la proliferación del músculo liso vascular.
 - A las alteraciones del transporte iónico de la membrana.

Por último, la pérdida de peso se asocia con descensos en los niveles de presión arterial²¹ de manera, que por cada 1 kg de peso perdido la presión arterial sistólica y diastólica descienden aproximadamente 1 mmHg²². Además, la obesidad, dificulta el control

de la presión arterial por fármacos antihipertensivos²³.

Afectación hepática y de la vesícula biliar

Los pacientes obesos presentan infiltración grasa del parénquima hepático de forma lineal a la ganancia de peso. Esta esteatosis puede elevar las transaminasas en obesidad mórbida.

Además, existe fuerte asociación entre obesidad y colelitiasis²⁴. En pacientes obesos se incrementa la síntesis de colesterol y su excreción por vía biliar. La secreción de ácidos biliares no está aumentada en proporción y el resultado es la saturación de la bilis. El riesgo de colelitiasis es tan alto como 20 por mil mujeres-año en mujeres con IMC mayor de 40 comparado con 3 por mil mujeres-año en aquellas con IMC <24 kg/m². El elevado riesgo de colelitiasis se explica por la aumentada producción de colesterol que está linealmente relacionada con la grasa corporal. De manera que por cada kilogramo extra de grasa corporal se sintetizan adicionalmente unos 20 mg de colesterol. Este incremento de colesterol es eliminado en la bilis, por lo que ésta tiene un alto contenido en colesterol en relación con los ácidos biliares y fosfolípidos y, por tanto, es una bilis más litogénica.

Asociación con neoplasias

En la mujer obesa el riesgo de carcinoma endometrial, mama, ovario, cérvix, vesícula y vías biliares está incrementado como se recoge en el *Cancer Prevention Study*. En varones aumenta la incidencia de carcinoma de colon, recto y próstata. Aunque esta asociación se ha relacionado con hiperestrogenismo debido a un incremento en la conversión mediante aromataza de andrógenos (androstenediona) a estrógenos (estriol) a nivel de tejido adiposo, este mecanismo no explicaría la mayor incidencia de algunos tumores.

Respecto al cáncer de colon, la asociación con obesidad parecía darse sólo en varones, pero recientemente el *Nurses' Health Study* sugirió que era similar en mujeres. La prevalencia de cáncer de colon en mujeres con IMC > 29 kg/m² era el doble que en aquellas con < 21 kg/m². Además, la relación era más fuerte cuando se evaluaba el índice cintura-cadera y la prevalencia de pólipos en sigmoidoscopia, lo que indica que, otra vez, la obesidad central supone un mayor riesgo.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad está directamente relacionada con la mortalidad por cáncer de mama, predominantemente en mujeres postmenopáusicas. Curiosamente, la obesidad esta inversamente relacionada con la incidencia de cáncer de mama en premenopausia, pero el "beneficio" desaparece a partir de 10 años de la menopausia. En las mujeres postmenopáusicas la grasa es la principal fuente de estrógenos, el factor de riesgo modificable más importante para cáncer de mama en postmenopáusicas²⁵.

Los datos del *Nurses' Health Study* muestran que la ganancia de peso en la edad adulta se relaciona con el riesgo de cáncer de mama en postmenopausia, especialmente en mujeres que no recibieron tratamiento hormonal sustitutivo. Un aumento de más de 9 kg a partir de los 18 años duplica el riesgo de cáncer.

En cuanto al cáncer de endometrio, el riesgo es tres veces mayor en mujeres con IMC < 30 y también la ganancia de peso en la edad adulta supone un aumento del riesgo.

Alteraciones musculoesqueléticas

La sobrecarga de las articulaciones por el exceso de peso conlleva un aumento en la aparición de artrosis, especialmente de articulaciones lumbares y de miembros inferiores. Este es uno de los problemas asociados a la obesidad que conlleva mayor gasto sanitario. La asociación entre obesidad y artrosis es mayor en mujeres que en varones. En un estudio de gemelas, se estimó que por cada aumento de 1 kg de peso, el riesgo de desarrollar artrosis aumenta entre 9 y 13%. Un descenso en IMC de 2 o más puntos conlleva un descenso de 50% del riesgo de artrosis²⁶.

Por otra parte, la densidad ósea es normal por lo que la prevalencia de osteoporosis en pacientes obesos es menor²⁷.

A pesar de que los niveles de ácido úrico pueden estar elevados, la incidencia de gota es escasa.

Patología tóco ginecológica

En la obesidad existe una asociación entre IMC e infertilidad demostrada en estudios epidemiológicos. Un análisis realizado en 597 mujeres diagnosticadas de infertilidad en siete clínicas de Estados Unidos y Canadá mostró que las mujeres obesas (IMC su-

perior o igual a 27 kg/m²) tenían un riesgo relativo de infertilidad por anovulación de 3,1 comparadas con mujeres con normopeso²⁸. Asimismo, el estudio de la cohorte del *Nurses' Health Study* mostró que un IMC superior o igual a 32 kg/m² a los 18 años es un factor de riesgo para infertilidad por alteraciones ovulatorias, con un riesgo relativo de 2,7 comparado con mujeres con IMC de 20 kg/m²²⁹. El síndrome del ovario poliquístico y la obesidad también se asocian frecuentemente. Aproximadamente un 50% de las mujeres con síndrome del ovario poliquístico tienen sobrepeso u obesidad y la mayoría de ellas tienen un fenotipo abdominal. Los mecanismos patogénicos que asocian el exceso de grasa corporal y las alteraciones del sistema reproductor femenino no son bien conocidos. Las mujeres obesas, especialmente aquellas con obesidad abdominal, tienen resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y este aumento de insulina a nivel del tejido ovárico puede favorecer el exceso de síntesis de andrógenos. También se ha visto en mujeres obesas menores cifras de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales, de la hormona del crecimiento y de las proteínas transportadoras del IGF-I, y un incremento de las concentraciones de leptina³⁰.

En mujeres embarazadas la obesidad se asocia a un incremento en la frecuencia de hipertensión, diabetes gestacional, embarazo múltiple, anemia y muerte fetal. La prevalencia de hipertensión se multiplica por 10 en embarazadas obesas. Se ha descrito también una mayor tasa de malformaciones congénitas, especialmente defectos del tubo neural. Además, las mayores dificultades en el manejo del parto llevan a mayores tasas de inducción y cesáreas.

Bibliografía

1. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbel SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960-1991. *J Am Assoc* 1994;272:205-11.
2. Monereo S, Pavón I, Vega B, Alameda C, Lopez de la Torre M. Calidad de vida relacionada con la salud y obesidad. *Endocrinología* 2000;47:81-8.
3. Colditz G, Walter C, Willet W, Rotnitzky A, Manson J. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
4. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.
5. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:465-71.

6. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
7. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
8. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Barnett AH, Kumar S. Resistin central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;35:46-7.
9. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001;7:941-6.
10. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipemia. *Diabetes Metab* 1998;24:409-18.
11. Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, Struve MF, Kissebah AH. Splanchnic insulin metabolism in obesity: Influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 1986;78:1648-57.
12. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, *et al.* Fat Accumulation, Leptin, and Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Chest* 2005;127:543-9.
13. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, *et al.* Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002;57:75-6.
14. Yee BJ, Cheung J, Phipps P, *et al.* Treatment of Obesity Hypoventilation Syndrome and Serum Leptin. *Respiration* 2005.
15. Reaven GM, Chen YDI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metab Rev* 1988;4:639-52.
16. Toumiletho J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of fiji. *Am J Epidemiol* 1988;127:321-36.
17. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of acid uric in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:288-94.
18. Rocchini AP. Insulin and renal sodium retention in obese adolescent. *Hypertension* 1989;14:367-74.
19. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and sympathetic nervous system. *Am J Hypertension* 1989;2:1255-325.
20. Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Human Hypertension* 1988;2:207-17.
21. Huang, Z, Willett, WC, Manson, JE, *et al.* Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81.
22. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878.
23. Modan, M, Almog, S, Fuchs, Z, *et al.* Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991;17:565.
24. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:652-8.
25. Willett WC, Browne ML, Bain C, *et al.* Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1985;122:731-40.
26. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-9.
27. Liel Y, Edwards J, Spieker K. Effects of race and body habitus on bone mineral density (BMD) of the radius, hip, and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1247-50.
28. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:247-50.
29. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-7.
30. Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev* 2001;2(4):231-8.