

Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Escuela de Postgrado



"Obesidad Abdominal e Inflamación: seguimiento de 10 años en adultos jóvenes de Limache, V Región."

Bernardita Rosas Baeza

Tesis para optar al grado de
Magíster en Ciencias Médicas y Biológicas
Mención Nutrición

Director de Tesis: Prof. Dra. Patricia Bustos

2013

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

BERNARDITA CATALINA ROSAS BAEZA

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Ciencias Médicas y Biológicas con mención en Nutrición en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día (,Junio, 2013)

**Prof. Dr.(a) Patricia Bustos
Director(a) de Tesis
Universidad de Chile**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr.

Prof. Dr.

**Prof. Dr.
Presidente Comisión**

Dedicatoria:

Dedico ésta Tesis en primer lugar a mi Tutora, la Dra. Patricia Bustos, quien ha sido un apoyo fundamental e incondicional en todo este proceso.

Además, quisiera dedicárselo a mi padre, quién siempre me inculcó que con esfuerzo y dedicación uno puede lograr todo lo que se proponga.

Agradecimientos

Agradezco a mi Tutora, la Dra. Patricia Bustos, porque sin su guía este trabajo no habría sido posible. Quisiera expresar mi admiración y gratitud por su apoyo constante, su generosidad en los conocimientos y su inconmensurable calidad humana.

Agradezco al Dr. Hugo Amigo y sus colaboradores del Departamento de Nutrición de la Universidad de Chile por permitirme trabajar y aprender con ellos en el fascinante proyecto desarrollado en la ciudad de Limache.

Agradezco igualmente a mis padres y hermanos, quienes siempre me acompañaron, me dieron ánimos y sostén en todo sentido.

Agradezco finalmente a mi marido Raúl, quién siempre confió en mis capacidades y con mucha ternura y paciencia me impulsó a lograrlo.

Índice:

Resumen	pág. 6
Introducción	pág. 7
Hipótesis y Objetivos	pág.13
Metodología	pág. 14
Resultados	pág. 18
Discusión	pág. 26
Conclusión	pág. 29
Bibliografía	pág. 30

Resumen:

La Obesidad representa un factor de riesgo cardiovascular y metabólico que se asocia a enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente la obesidad de predominio abdominal que es metabólicamente más adversa al desencadenar una cascada inflamatoria, con aumento de adipocinas. Los marcadores de inflamación pueden ser medidos a través de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), que se sintetiza a nivel hepático, en respuesta a inflamación, trauma o infecciones señalándose que el tejido adiposo visceral se asocia con la PCR, por lo que se ha sugerido como marcador de obesidad central y síndrome metabólico.

Objetivo. Determinar la asociación entre obesidad abdominal e inflamación postulándose que las personas que en la actualidad presentan obesidad abdominal y los que en los últimos 10 años mantengan una obesidad abdominal o hayan aumentado en forma importante su circunferencia de cintura, tendrán un estado inflamatorio actual alterado.

Metodología. Diseño de corte transversal en que se estudió 556 personas nacidas entre 1974 y 1978 en el Hospital de Limache, Región de Valparaíso. Se determinó la prevalencia de obesidad abdominal en dos períodos de estudio (2000-02 y 2010-12) y la asociación entre obesidad abdominal e inflamación a la edad de 34 a 38 años (2010-12). Adicionalmente se realizó un seguimiento de cohorte histórica en que se buscó la asociación entre la mantención o aumento de valores de circunferencia de cintura elevada e inflamación en el intervalo de 10 años descrito. Se usó como marcador de inflamación la PCRus.

Resultados. Los hombres con OA tenían valores promedio de PCRus más elevados que los no obesos (3.1 versus 1.23, $p=0.023$) y un riesgo superior a 3 veces de presentar inflamación (OR=3.54, IC: 1.54-8.1, $p=0.003$). El aumento de valores elevados de circunferencia de cintura en el seguimiento de 10 años se acompañó también de inflamación (OR=3.75, IC: 1.65-8.5, $p=0.002$). En mujeres no se observan estas asociaciones.

Conclusión. La obesidad abdominal se asocia a inflamación, sólo en varones, aspecto que se debe tener presente ya que destaca en ellos los riesgos cardiovasculares de esta condición.

Marco Teórico:

La Obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, la que se produce debido a que el gasto energético es menor a la ingesta de energía.

A nivel mundial, la OMS se ha referido a la obesidad como una epidemia¹, es decir, una enfermedad que afecta a un número de individuos superior al esperado en una población durante un tiempo determinado. Desde el año 1980, su frecuencia ha aumentado de manera tan importante que ya el año 2008, 1500 millones de adultos (mayores de 20 años) se encontraban con sobrepeso, y 500 millones eran obesos. Entre los obesos, 200 millones correspondían a hombres, y 300 millones a mujeres.

A nivel nacional, la Encuesta Nacional de Salud de Chile 2009-2010² indica que hay una prevalencia de sobrepeso de 39,3% , de obesidad de 25,1% y de obesidad mórbida de 2,3%, contándose así una prevalencia nacional de exceso de peso de 64,5%. Estas cifras son muy altas y mayores a las observadas en la Encuesta Nacional de Salud del año 2003³. Su importancia radica en que además de ser una enfermedad por si sola, se asocia diversas enfermedades crónicas no transmisibles⁴, además de demandar altos costos debido a su tratamiento y control. Podemos agregar además el aumento de prevalencia de obesidad de tipo abdominal en la población (valores mayores a 102 cm para los hombres y 88 cm para las mujeres), que alcanza según la Encuesta Nacional de Salud de Chile 2009-2010 un 33,1%.

a) Obesidad como factor de riesgo cardiovascular y metabólico

La Obesidad causa un deterioro en la calidad de vida, provoca menor agilidad, enfermedades articulares como la artrosis y depresión. Además, representa un factor de riesgo cardiovascular y metabólico, ya que se asocia a mayor riesgo de hipertensión (tanto sistólica como diastólica), diabetes tipo 2, dislipidemia y enfermedad coronaria, incluso, se han encontrado adaptaciones en

la estructura y función cardíaca tras la excesiva acumulación de tejido adiposo⁵. Además se ha reportado que es un factor de riesgo independiente para todas las causas de muerte^{6,7,8}, y también factor de riesgo para causas específicas de muerte como accidentes cerebrovasculares o infartos agudos al miocardio^{9,10}.

b) Asociación de Obesidad a distintas enfermedades crónicas no transmisibles y su fisiopatología.

Como fue mencionado previamente, la obesidad se asocia a síndrome metabólico y enfermedades crónicas no transmisibles. Entre estas, destacamos la hipertensión arterial (HTA), a quien se asocia específicamente^{11,12}. Se ha sugerido que entre los mecanismos fisiopatológicos causantes se encuentran las adipoquinas como la leptina, hormona asociada a la regulación del apetito, cuya secreción se encuentra aumentada en sujetos obesos, pero con resistencia a su acción¹³. Este es un fenómeno de leptina resistencia selectiva, dado que logra activar los núcleos hipotalámicos ventromedial y dorsomedial¹⁴, pero no el núcleo arcuato responsable de la disminución del apetito. La consecuencia de esto es un aumento del tono simpático renal, vasoconstricción periférica y mayor reabsorción de sodio a nivel tubular, que provoca un alza crónica de la presión arterial^{13,15}. La adiponectina también influye ya que entre sus acciones estimula la producción de óxido nítrico en el endotelio, y al encontrarse disminuida en obesos produce una menor vasodilatación arterial¹⁶. Existe además un rol del eje renina angiotensina aldosterona, ya que se han encontrado mayores niveles de aldosterona en pacientes obesos hipertensos. La aldosterona tiene la capacidad de retener sodio a nivel tubular y así aumentar la presión sanguínea. Ella actúa, entre otros, a nivel de los receptores mineralocorticoides ubicados en los vasos sanguíneos, riñón y cerebro¹¹. No se sabe la causa precisa que provoca el aumento de la aldosterona, se sugiere que es por la capacidad de los adipocitos de liberar factores liberadores de mineralocorticoides¹⁷ o por la capacidad que tienen los derivados oxidados del ácido linoleico en inducir la síntesis de aldosterona¹⁸.

Otra de las principales patologías asociadas importante de mencionar es la Diabetes Mellitus tipo 2^{10,19}. Se sugiere que el tejido adiposo, en especial el

visceral, tiene un rol de gran importancia^{20, 21, 22} por su capacidad de secretar diversas adipocitoquinas como la leptina, el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquinas y adiponectina²³. Entre éstas, el TNF- α , citoquina pro inflamatoria e inmunomoduladora, ha sido asociado a resistencia insulínica por alterar la señalización de la insulina a nivel de la fosforilación de su receptor insulín receptor substrate 1 (IRS 1) en hepatocitos y tejido adiposo^{23,24}, y en consecuencia una menor expresión y eficiencia del transportador de glucosa GLUT -4^{25, 26}. Existe además una menor producción de adiponectina²⁷, especialmente en pacientes con obesidad de tipo visceral²⁸. Estudios han asociado bajos niveles de adiponectina con mayor incidencia de diabetes^{29,30,31}. Esta adipoquina tiene la función en el músculo esquelético de aumentar la captación de glucosa y en el hígado de inhibir la gluconeogénesis y en ambos órganos de estimular la oxidación de ácidos grasos. En consecuencia, bajos niveles de adiponectina plasmática causarán aumento de la glicemia, y un menor metabolismo de ácidos grasos intracelulares a nivel del musculo esquelético. Estos ácidos grasos intracelulares tendrán metabolitos como diacylglicerol (DAG), acyl CoA y ceramidas, que se ha descrito alteran la fosforilación a nivel del IRS -1 e IRS - 2 y finalmente alteran la actividad de GLUT-4.³² También se ha descrito una sobreactividad simpática crónica del tejido adiposo central, que también contribuye a la menor sensibilidad a la insulina, que ayuda a crear un círculo vicioso en el desarrollo de la hipertensión, y del síndrome metabólico. Se sugiere nuevamente a las adipocitoquinas como las responsables de esta actividad aumentada del sistema nervioso simpático²⁶.

c) Obesidad e Inflamación

Se ha descrito que la obesidad desencadena inflamación tanto en el tejido adiposo como a nivel sistémico.^{33, 34}

Al haber un balance energético positivo, ocurre una expansión del tejido adiposo, que en el caso de ser de predominio abdominal, tendrá características más nocivas a nivel metabólico que el tejido adiposo que se deposita en otras partes del cuerpo por que se liberarían ácidos grasos y adipoquinas directamente al hígado vía vena porta.^{35, 36}

El tejido adiposo que se deposita a nivel visceral tiene mayor tendencia a aumentar por hipertrofia, lo que sería menos saludable que por hiperplasia, sustentado por la "teoría del rebalse". Esta sugiere que los adipocitos hipertróficos presentarían mayor lipólisis (al haber un balance positivo de energía crónico y no poder aumentar más de 20 veces su tamaño) provocando un aumento de ácidos grasos libres, cuyo exceso es perjudicial al depositarse en forma ectópica en el organismo, como hígado y músculo por ejemplo^{37, 38, 39}. Además, este tejido hipertrófico presenta alteraciones mecánicas en su membrana celular, citoesqueleto y modificaciones en su matriz extracelular, que impiden un adecuado perfil secretor, por lo que presentan mayor TNF- α , leptina y menos adiponectina, entre otras. Es interesante también mencionar que el tejido adiposo es un órgano heterogéneo, pues aproximadamente el 40% de su tejido no son adipocitos, sino fibroblastos, macrófagos residentes, histiocitos, preadipocitos y células endoteliales, quienes también tienen un rol como secretores de adipoquinas ^{38, 40}.

Al mencionar algunas de las principales adipoquinas involucradas en la inflamación del tejido adiposo, destacamos el TNF- α , secretada por adipocitos y preadipocitos, que a nivel local tienen la capacidad de inhibir la adipogénesis y así promover el fenómeno de hipertrofia⁴¹. Además tiene la capacidad de atraer macrófagos quienes a su vez también tienen la capacidad de secretar TNF- α así perpetuando esta inflamación en el tejido graso²⁵. Otra acción característica es la inhibición de la producción de adiponectina, hormona con capacidad antiinflamatoria²⁷ y de promover la síntesis de IL-6, proinflamatoria.

La leptina tiene entre sus propiedades más conocidas su rol a nivel del SNC en la regulación del apetito. Sin embargo, tiene propiedades importantes a nivel local, como ser promotor de la lipólisis en el tejido adiposo ⁴² aumentando así los niveles de ácidos grasos libres en el organismo y su depósito ectópico. Además, potencia la producción de citoquinas proinflamatorias, y su propia producción es también estimulada por citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α ⁴³. Otro rol importante es su capacidad de reclutar macrófagos al tejido adiposo ya que al activar a las células endoteliales, aumenta la diapédesis de los monocitos sanguíneos para su ingreso al tejido adiposo ⁴⁴.

En cuanto a la adiponectina, como fue previamente mencionado, es una hormona con características antiinflamatorias, insulino sensibilizadoras y antiaterogénicas, incluyendo la inhibición de la secreción de TNF- α y el bloqueo a la adhesión de monocitos a las células endoteliales ²⁷.

También sufren un proceso de hipoxia por la falta de irrigación y subsecuente apoptosis como parte del remodelamiento^{45, 46, 47}. Existe la "hipótesis de la hipoxia", en que se describe que para poder aumentar el tejido adiposo es necesaria la angiogénesis, y que un ambiente hipóxico favorece el desarrollo de ésta. Incluso, se ha demostrado que la leptina también es inducida por hipoxia⁴⁸. Sin embargo en los sujetos obesos no hay un mayor flujo sanguíneo, a diferencia de los sujetos delgados que sí presentan un aumento postprandial. Además, podemos agregar que los adipocitos hipertróficos tienen menor difusión de oxígeno debido a su mayor tamaño, y que este "medio hipóxico" es capaz de aumentar la respuesta inflamatoria de los macrófagos ⁴⁹.

Este mayor reclutamiento de macrófagos se encuentra asociado positivamente al IMC y al tamaño de los adipocitos³⁴. Esta infiltración de macrófagos en el tejido adiposo tendrían la capacidad de aumentar la lipólisis y la inflamación ⁵⁰.

Las consecuencias no sólo son locales sino también sistémicas con aumento de células inflamatorias como leucocitos en la circulación que a su vez producen alteraciones metabólicas⁵¹. Lo relevante de esto, es que la activación del sistema inmune tiene un rol en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular, de ahí la asociación de obesidad con insulino resistencia, diabetes, hipertensión arterial y otras patologías crónicas ^{38, 51, 52}.

Algunos estudios muestran que estos marcadores de inflamación pueden ser medidos a través de la proteína C reactiva (PCR), sintetizada a nivel hepático en respuesta a enfermedades inflamatorias, infecciones, cáncer, quemados o post cirugía⁵³. Cuando estas noxas ceden, la PCR disminuye rápidamente. Esta proteína también denominada de fase aguda, fue identificada por Tillet y Francis en 1930⁵⁴

al detectarla en el plasma de pacientes con neumonía, y fue así denominada porque tenía la capacidad de unirse y precipitar con el polisacárido C del neumococo. Esta se encuentra fisiológicamente en plasma en niveles menores a 3 mg/L^{55, 56}. Puede ser medida además por métodos más sensibles, por ejemplo con ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assays), conocida así como PCR ultrasensible (PCRus), que permite la medición de valores hasta 0,1 mg/L⁵⁷. Los valores aceptados como precisos para que la PCRus sea predictiva para eventos cardiovasculares son menores a 0,3 mg/L⁵⁸.

En individuos obesos, la PCRus se encuentra crónicamente aumentada, en respuesta a la inflamación, e incluso hay estudios que muestran que la leptina, IL-6 y TNFa son capaces de inducir la expresión de la PCRus^{56, 59}. Esta ha sido categorizada en estudios clínicos como Adult Treatment Panel III (ATP III) como factor de riesgo de inflamación y enfermedad cardiovascular con valores de PCR <1 (riesgo bajo), 1 a 3 (riesgo promedio) y 3 a 10 mg/L (riesgo alto)^{58, 60}. De hecho incluso se ha visto un efecto dosis respuesta entre la PCRus y el riesgo de enfermedad coronaria⁶¹. Se ha señalado que los niveles de PCRus se asocian de manera significativa con la circunferencia de cintura y con el tejido adiposo visceral^{50, 62, 63}. y también como marcador de obesidad central y síndrome metabólico⁶⁴.

Hay pocos estudios nacionales que informen de la asociación de la obesidad abdominal con patologías crónicas y pocos que relacionen el exceso de peso con la inflamación. Esta información tampoco avala necesariamente esta última asociación³⁶. La rápida transición socio demográfica que ha ocurrido en el país, en las últimas décadas, con el consiguiente aumento de la obesidad leve a moderada, sumado a las características de la población a estudiar (población semi rural, adultos, principalmente de nivel socioeconómico medio y bajo), permitirán aportar información de la asociación planteada.

Hipótesis:

Las personas que presentan o hayan presentado obesidad abdominal, tienen un estado inflamatorio alterado.

Objetivos:

Objetivo General: Determinar la asociación entre valores aumentados de circunferencia de cintura (CC) en la actualidad, con un marcador de inflamación, como la proteína C reactiva ultra sensible (PCRus) y estudiar si los cambios adversos que tuvo la circunferencia de cintura en un período de 10 años o la mantención de la obesidad abdominal en ese período se asocia con inflamación.

Objetivos específicos:

1. Catalogar la presencia de obesidad abdominal, medida a través de la circunferencia de cintura elevada, en los participantes del estudio en las evaluaciones realizadas entre los años 2000 y 2002, y entre los años 2010 y 2012.
2. Buscar la asociación entre obesidad abdominal a la edad de 34 a 38 años, medida entre los años 2010 y 2012, y un estado inflamatorio alterado considerando factores que puedan modificar este efecto.
3. Determinar la asociación entre la mantención o aparición de la obesidad abdominal entre los años 2000-2002 y 2010 - 2012 con un estado inflamatorio alterado considerando el efecto de variables de control o interacción.

Metodología:

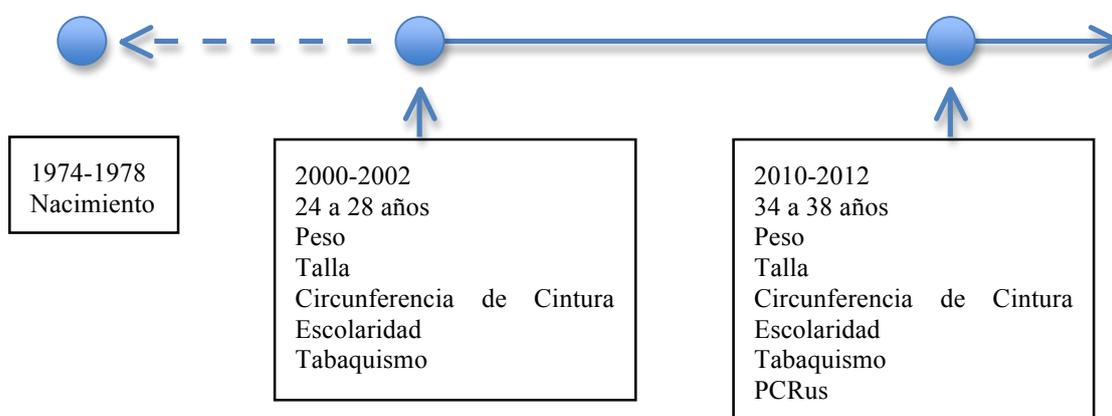
Esta Tesis se enmarcó en el proyecto "Amplificación de los factores de riesgo cardiovascular en población nacida en el Hospital de Limache " del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, financiado por Fondecyt, proyecto n° 1100414.

Diseño: Este estudio se realizó con dos diseños.

- a) Corte transversal en que se vio la prevalencia de obesidad abdominal en dos períodos de estudio y la asociación entre obesidad abdominal e inflamación a la edad de 34 a 38 años.
- b) Seguimiento de cohorte histórica de los nacidos vivos en el Hospital de Limache entre 1974 y 1978 (n=3032), que entre el año 2000 a 2002 tenían entre 24 y 28 años, y en el año 2010 a 2012 tenían entre 34 y 38 años, en que se vio la asociación entre la mantención o aumento de valores de circunferencia de cintura elevada e inflamación.

Muestra: Se trabajó con una muestra de 556 personas que corresponde a los que hasta el momento de inicio de esta tesis estaban evaluadas, n que supera el calculado. Esta muestra proviene del estudio anterior (2000-02) n=1232 escogida aleatoriamente de un universo de 3060 nacidos vivos en el hospital de Limache entre 1974 y 1978.

Diseño del estudio de cohorte:



Cálculo del tamaño de la muestra: Se calculó en el programa nQuery con un error alfa de 0,05, un poder del test de 80%, un OR 1,48 y considerando un 31 % de prevalencia de enfermedad (inflamación) en los expuestos (a obesidad abdominal). El n calculado fue de 283 personas.

Variables:

- Variable Independiente:
 - a) Circunferencia de Cintura medida en los participantes cuando tenían entre 24 y 28 años y entre 34 y 38 años. Se obtuvo a través de mediciones efectuadas con una cinta flexible, en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca. Las mediciones fueron realizadas en el primer estudio por 3 enfermeras y en el actual por 2 nutricionistas, personal que fue debidamente entrenado y permanentemente supervisado. Esta variable se trabajó en forma categorizada en valores normal y elevado. Se consideraron valores elevados en mujeres una circunferencia de cintura mayor o igual a 88 cm, y en hombres mayor o igual a 102 cm⁶⁵.
 - b) Índice circunferencia de cintura/estatura (C/E) que se obtiene dividiendo la CC por estatura. Se ha indicado que valores elevados son mayores a 0,5^{66,67}.
 - c) La diferencia de la circunferencia de cintura (Δ CC) entre 2000-02 y 2010-12 se calculó en centímetros y se categorizó en tres tercios: : bajo incremento (< 5,9 cm), incremento intermedio (6 a 11,9 cm) y alto incremento (\geq 12 cm).
- Variable Dependiente: PCRus medida bajo condiciones estandarizadas, en el laboratorio de Nutrición de la Pontificia Universidad Católica, cuando los participantes tenían entre 34 y 38 años, entre los años 2010 a 2012. Esta se trabajó categorizada en dos y en tres grupos: PCRus de riesgo normal (entre 0 a 3 mg/L) y de riesgo alto (3,01 a 10 mg/L) y de riesgo bajo (entre 0 a 0,99 mg/L) , riesgo intermedio (1 a 3 mg/L) y riesgo alto (3,01 a 10 mg/L).

Los participantes que presentaron valores mayores a 10 mg/L fueron excluidos del estudio por tener la probabilidad de presentar una infección activa.

- Variables de control:

Sexo: Masculino o Femenino.

Nivel Socioeconómico en que se usó la escolaridad (último año cursado).

Tabaquismo: si fuma o no lo hace al momento de la entrevista.

Circunferencia de cintura de la primera medición (2000 a 2002)

- Otras variables:

Estado nutricional: Se utilizó para describir la población en estudio y se catalogó en enflaquecidos (IMC \leq 18,5), normal (IMC 18,6 a 24,9), sobrepeso (IMC 25 a 29,9) y obesidad (IMC \geq 30).

Factores de Exclusión: En este estudio no se incluyeron mujeres embarazadas por presentar un estado metabólico distinto a lo normal. Además, se excluyeron del análisis quienes presentaran reconocidamente enfermedades autoinmunes, cáncer u otra enfermedad que pueda elevar en forma importante la PCR. Otro factor de exclusión fueron aquellos que tuvieron una PCR muy elevada en que se sospechaba una enfermedad distinta de la obesidad.

Procesamiento de los datos: Los datos se digitaron en el Programa Epidat y se analizaron con el SPSS versión 17.0.

Análisis:

Inicialmente se realizó un análisis de consistencia de los datos, revisando los valores fuera de rango y estudiando su distribución.

Luego, se describió la población en estudio a través de medidas centrales (mediana \pm EIQ y porcentajes e intervalo de confianza).

Se hicieron asociaciones bivariadas con las variables de interés.

Se realizó inicialmente un análisis de regresión logística para estudiar la asociación entre obesidad abdominal (circunferencia de cintura) y el marcador de inflamación PCRus categorizada en 2: de riesgo normal y de riesgo alto

determinando los OR y los intervalos de confianza sin y con ajuste. Luego se realizó el mismo análisis pero con regresión politómica con valores de PCRus en 3 categorías: riesgo bajo, intermedio y alto, buscando también interacción entre las variables. A continuación se realizó este mismo análisis relacionando el índice C/E en sus categorías de normal o riesgo con inflamación.

Luego se buscó determinar una asociación entre el cambio de circunferencia de cintura entre ambas mediciones realizando nuevamente los análisis de regresión logística y politómica para la PCRus determinando los OR y los intervalos de confianza con y sin ajuste.

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Los participantes firmaron un consentimiento informado previo al ingreso al estudio.

Resultados:

Debido al diseño del estudio del cual surge esta tesis, la edad de los participantes es muy homogénea: casi 25 años en la primera evaluación y casi 35 años en la segunda (p= NS en ambos análisis). La escolaridad alcanza la enseñanza media completa en los momentos evaluados, aunque mejora en la evaluación más reciente en hombres. Además, más de la mitad de la población fuma, especialmente los hombres aunque se observa una disminución de la frecuencia de tabaquismo en ellos en la segunda evaluación. En cuanto al IMC en la primera evaluación ambos sexos están iniciándose en rango de sobrepeso, mientras que en la segunda evaluación, ambos aumentan sus valores sin llegar a obesidad aún. La obesidad abdominal medida como circunferencia de cintura en la primera evaluación se encuentra en rangos normales para ambos sexos, pero en la segunda la población femenina sube a nivel de riesgo cardiovascular. (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de la población:

	Total	Masculino	Femenino	
Nº de participantes	556	179 (32,2%)	377(67,6%)	
Primera evaluación (2000-02)				p
Edad (años)	24,7	25,0	24,0	0,072*
Med (p25-75)	(23-26)	(23-26)	(23-26)	
Escolaridad (años)	12	11,5	12	0,207*
Med (p25-75)	(9-12)	(8-12)	(9-12)	
IMC (kg/m ²)	25,1	25,2	24,9	0,551*
Med (p25-75)	(22,5-28,2)	(22,6-28,5)	(22,4-28,2)	
Circunf. de cintura (cm)	81,5	84,1	81,0	0,355*
Med (p25-75)	(75-90)	(77-90,2)	(74,7-90)	
Tabaquismo (%)	56,4	66,4	48,6	0,001**
Segunda evaluación (2010-12)				p
Edad (años)	34,75	35,0	34,6	0,094*
Med (p25-75)	(33,8-36,0)	(33,9-36,0)	(33,7-36,0)	
Escolaridad (años)	12	12	12	0,247*
Med (p25-75)	(9-12)	(8,75-12)	(10-12)	
IMC (kg/m ²)	27,7	27,5	27,7	0,167*
Med (p25-75)	(24,5-32,4)	(24,5-31)	(24,5-31,4)	
Circunf. de cintura (cm)	91	92	90,0	0,164*
Med (p25-75)	(83,1-99,2)	(85,7-100,4)	(82,4-98)	
PCRus (mg/L)	1,01	0,81	1,09	0,118*
Med (p25-75)	(0,50-3,40)	(0,41-3,10)	(0,53-3,73)	
Tabaquismo (%)	49,1	51,8	47,8	0,283**

* Mann Whitney, ** Chi-cuadrado

En el análisis del estado nutricional, destaca la alta prevalencia de exceso de peso en los dos momentos evaluados y la baja o casi nula frecuencia de enflaquecimiento. También se observa un aumento de los problemas por exceso, ya que en la primera evaluación compromete a casi la mitad de la población, mientras que en la segunda medición casi a $\frac{3}{4}$ de ella. En cuanto al sobrepeso, se observan valores similares por sexo en la primera y segunda medición, habiendo un aumento de 8 y 6% en hombres y mujeres, respectivamente. La prevalencia de obesidad en mujeres es mas alta y en ambos sexos se duplica con respecto a la década anterior. (Tabla 2)

Tabla 2. Estado nutricional en los dos momentos evaluados (año 2000 - 02 y año 2010 - 12) según sexo.

Estado Nutricional	24-28 años	34-38 años	p	24-28		p	34-38		p
				masc.	fem.		masc.	fem.	
Enflaquecido (%)	1,3	0,2	0,0001*	0,6	1,6	0,255*	0,6	0	0,262*
Normal (%)	50	27,3		53,1	48,5		28,5	26,8	
Sobrepeso (%)	33,3	39,9		34,6	32,6		42,5	38,7	
Obeso (%)	15,5	32,6		11,7	17,2		28,5	34,5	

*Chi Cuadrado

Al evaluar la prevalencia de obesidad abdominal observamos que ésta aumenta casi al doble tras diez años. Si revisamos por sexo, en hombres se cuadruplicó y en mujeres se duplicó, ambos cambios son significativos y se puede comprobar que es mayor la presencia de obesidad abdominal en la población femenina. (Tabla 3)

Tabla 3. Prevalencia de obesidad abdominal según sexo en los dos momentos evaluados.

	Total	Masculino	Femenino	p
C. Cintura elevada (%) 2000-02	24,1 (20,5-27,6)	5,6 (2,2-9,2)	32,9 (28,2-37,6)	0,0001*
C. Cintura elevada (%) 2010-12	47,3 (43,1-51,4)	21,8 (15,76-27,8)	59,4 (54,45-64,35)	0,0001*
p		0,0001*	0,0001*	

* Chi Cuadrado

Al observar la prevalencia de PCR elevada, si consideramos como valor de riesgo alto una PCR entre 3 y 10 mg/dL, un tercio del total de la población tiene éste riesgo, siendo mayor en mujeres.

Si categorizamos la PCR en tres grupos, observamos que el aumento de riesgo promedio de la PCR (entre 1 y 3 mg/dL) compromete a ¼ adicional de la población. (Tabla 4)

Tabla 4. Prevalencia de PCR elevada en la población 2010-12

	PCR Elevada >3	PCR 0 a 0,99	PCR 1 a 3	PCR 3,01 a 10
Total (%)	36,5 (32,4 - 40,6)	37,4 (30,6 - 44,1)	26,1 (18,7- 33,4)	36,5 (32,4 - 40,6)
Hombres (%)	30,8 (23,9 - 37,6)	44,2 (33,0 - 55,3)	25 (12,1 - 37,9)	30,8 (23,9 - 37,6)
Mujeres (%)	39,2 (34,1 - 44,3)	34,1 (15,5 - 52,7)	26,7 (17,8 - 35,6)	39,2 (34,1 - 44,3)
p	0,037*	0,064*		

* Chi Cuadrado

Las medianas de PCR en las personas con obesidad abdominal, son casi el doble con respecto a aquellos que no la presentan (p=0,003). Esta condición se da en hombres (p=0,023) pero no en mujeres. (Tabla 5)

Tabla 5. Medianas de PCR en personas con y sin obesidad abdominal (2010-12)

	Total	Masculino	Femenino	p
Con obesidad abdominal	2,36 (0,82 - 6,12)	3,1 (0,71 - 6,12)	2,25 (0,84 - 6,17)	0,90*
Sin obesidad abdominal	1,7 (0,6 - 4,4)	1,23 (0,5 - 3,35)	1,9 (0,68 - 4,8)	0,02*
p	0,003*	0,023*	0,218*	

*Mann Whitney

I) Obesidad abdominal e inflamación:

Al buscar asociación entre obesidad abdominal 2010-12 e inflamación (determinada como PCR de valor de riesgo alto entre 3,01 y 10 mg/L) sin ajuste en

el total de la población, observamos que presentar obesidad abdominal se asocia a un riesgo de tener la PCR un 52% mayor ($p=0,021$). Al ajustar la asociación por escolaridad, tabaquismo, sexo y circunferencia de cintura del año 2000-2002 encontramos que tener obesidad abdominal se asocia a un riesgo de 40% pero no significativo. (Tabla 6)

Tabla 6. Asociación entre obesidad abdominal 2010-12 e inflamación (regresión logística)

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Obesidad abdominal sin ajuste	1.52	1,065	2,177	0,021
Obesidad abdominal con ajuste	1,4	0,907	2,162	0,128

*Ajustado por escolaridad, tabaquismo, sexo y valores de CC de la primera evaluación

Luego, se evaluaron posibles interacciones entre las variables modificadoras de efecto y la obesidad abdominal encontrándose solo una interacción significativa ($p 0,006$) entre sexo y obesidad abdominal por esta razón se hicieron modelos diferenciados por sexo.

Al evaluar obesidad abdominal 2010-12 y su asociación con inflamación (determinada como PCR entre 3,01 y 10 mg/L) en sexo femenino (ajustado por escolaridad, tabaquismo y circunferencia de cintura año 2000) se obtiene una OR menor a la unidad, no significativa. En el sexo masculino encontramos que es un factor de riesgo significativo con un OR sobre 3,0. (Tabla 7)

Tabla 7. Asociación entre obesidad abdominal 2010-12 e inflamación (regresión logística) con ajuste

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Obesidad abdominal sexo femenino	0,967	0,581	1,608	0,897
Obesidad abdominal sexo masculino	3,538	1,545	8,103	0,003

Al observar si hay asociación entre obesidad abdominal de los años 2010-12 e inflamación medida como PCR categorizada en tres grupos, encontramos la asociación sólo con valores de riesgo alto de PCR (3 a 10 mg/dL) en los modelos sin ajuste, significancia que se pierde al ajustar. (Tabla 8)

Tabla 8. Asociación entre obesidad abdominal 2010-12 e inflamación (regresión multinomial)

	PCR 1 a 3				PCR 3,01 a 10			
	OR	Intervalo de Confianza		p	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
Obesidad Abdominal sin ajuste	1,06	0,68	1,64	0,793	1,56	1,04	2,33	0,03
Obesidad Abdominal con ajuste	0,91	0,51	1,63	0,767	1,12	0,66	1,89	0,685

Al realizar este análisis diferenciada por sexo se observa lo mismo que en el análisis en que se categorizó la PCR en dos grupos, es decir la obesidad abdominal se asocia con PCR sobre 3 en varones, no así en mujeres. (Tabla 9 y 10)

Tabla 9. Asociación entre obesidad abdominal 2010-12 e inflamación en sexo masculino (regresión multinomial)

	PCR 1 a 3				PCR 3,01 a 10			
	OR	Intervalo de Confianza		p	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
Obesidad Abdominal sin ajuste	0,637	0,21	1,93	0,426	2,94	1,298	6,622	0,01
Obesidad Abdominal con ajuste	0,534	0,17	1,672	0,281	2,958	1,293	6,802	0,01

Tabla 10. Asociación entre obesidad abdominal 2010-12 e inflamación en sexo femenino (regresión multinomial)

	PCR 1 a 3				PCR 3,01 a 10			
	OR	Intervalo de Confianza		p	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
Obesidad Abdominal sin ajuste	1,007	0,582	1,742	0,979	1,046	0,636	1,718	0,860
Obesidad Abdominal con ajuste	1,022	0,585	1,785	0,937	1,016	0,612	1,683	0,951

II) Mantención de la Obesidad abdominal o aumento a valores elevados de CC en los 10 años de seguimiento.

- a) Al evaluar el efecto de la mantención de obesidad abdominal entre el primer y segundo período no se observa asociación con inflamación (datos no mostrados).
- b) Al evaluar el efecto del aumento de circunferencia de cintura (delta CC) e inflamación dividiéndola en tres tercios: bajo (< 5,9 cm), intermedio (6 a 11,9 cm) y alto (≥ 12 cm), no se observa asociación ya sea con o sin ajuste. (Tabla 11)

Tabla 11. Asociación entre aumento de circunferencia de cintura entre primera (años 2000-02) y segunda medición (años 2010-12) e inflamación (regresión logística)

a) Sin ajuste:

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Tercio Intermedio	1,089	0,701	1,692	0,703
Tercio Alto	1,458	0,945	2,25	0,089

b) Con ajuste:

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Tercio Intermedio	1,139	0,729	1,780	0,566
Tercio Alto	1,483	0,958	2,295	0,077

Al realizar este análisis por sexo, en mujeres no se encontró asociación de aumento de la CC con inflamación. Pero sí en sexo masculino, en el tercio alto sin y con ajuste, en que hay un aumento de casi 4 veces de presentar riesgo de un estado inflamatorio alterado. (Tabla 12)

Tabla 12. Asociación entre aumento de circunferencia de cintura entre primera (años 2000-02) y segunda medición (años 2010-12) e inflamación (regresión logística) sólo en hombres.

a) Sin ajuste:

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Tercio Intermedio	0,812	0,336	1,964	0,645
Tercio Alto	3,791	1,668	8,614	0,001

b) Con ajuste:

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Tercio Intermedio	0,796	0,327	1,938	0,615
Tercio Alto	3,749	1,647	8,534	0,002

A continuación evaluamos el índice circunferencia de cintura / estatura, considerando elevado un valor mayor a 0,5, observamos que en la población general aumenta el riesgo de presentar inflamación con y sin ajuste , pero sin ser significativo. Esto, considerando la PCR entre 0 a 3 y 3,01 a 10 mg/L, como regresión binaria. (Tabla 13)

Tabla 13. Asociación entre índice circunferencia de cintura/estatura e inflamación (regresión binomial):

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Indice c/e elevado sin ajuste	1,252	0,810	1,936	0,312
Indice c/e elevado con ajuste	1,252	0,807	1,940	0,316

Al buscar la misma asociación anterior pero esta vez solo en sexo masculino, observamos un aumento de más del doble del riesgo de presentar inflamación, de manera significativa. (Tabla 14)

Tabla 14. Asociación entre índice circunferencia de cintura/estatura e inflamación (regresión binomial) en sexo masculino:

	OR	Intervalo de Confianza		p
		Inf	Sup	
Índice c/e elevado sin ajuste	2,64	1,026	6,794	0,044
Índice c/e elevado con ajuste	2,718	1,051	7,028	0,039

Al buscar asociación entre el índice e inflamación, esta vez usando la PCR dividida en 3 categorías, encontramos que hay un aumento no significativo del riesgo de presentar inflamación al presentar este índice aumentado. (Tabla 15)

Tabla 15. Asociación entre índice circunferencia de cintura/estatura e inflamación (regresión multinomial):

	PCR 1 a 3			PCR 3,01 a 10			p	
	OR	Intervalo de Confianza		OR	Intervalo de Confianza			
		Inf.	Sup.		Inf.	Sup.		
Índice c/e elevado sin ajuste	0,602	0,361	1,002	0,651	1	0,937	1,647	0,999
Índice c/e elevado con ajuste	0,600	0,360	1,002	0,051	1	0,603	1,647	0,99

Al buscar la misma asociación previa esta vez en sexo masculino, observamos un aumento del riesgo casi al doble de presentar inflamación al tener el índice elevado, pero nuevamente no es significativo. (Tabla 16)

Tabla 16. Asociación entre índice circunferencia de cintura/estatura e inflamación (regresión multinomial) en sexo masculino:

	PCR 1 a 3			PCR 3,01 a 10			p	
	OR	Intervalo de Confianza		OR	Intervalo de Confianza			
		Inf.	Sup.		Inf.	Sup.		
Índice c/e elevado sin ajuste	0,664	0,285	1,547	0,344	2,257	0,825	6,172	0,113
Índice c/e elevado con ajuste	0,559	0,252	1,42	0,245	2,252	0,818	6,172	0,116

Discusión:

En este estudio se pudo comprobar que existe una asociación entre obesidad abdominal e inflamación en varones. Esta asociación no se observó en mujeres. También se encontró que el aumento de la circunferencia de cintura durante los 10 años de seguimiento se asocia directamente con inflamación, no así el haber mantenido valores de circunferencia de cintura elevados diez años atrás. Estos datos apoyan la asociación encontrada en los varones por Oda E, Kawai R.⁶⁸ Sin embargo, hay otros trabajos que han encontrado esta asociación sólo en sexo femenino al ser estudiado con IMC⁶⁹ y no por circunferencia de cintura⁷⁰ lo que puede ser explicado porque a un IMC similar, las mujeres tienen más tejido adiposo que los hombres, por lo tanto, producirían más citoquinas proinflamatorias aumentando así la producción de PCR⁷¹. También se ha sugerido que la leptina podría ser responsable de los mayores niveles de PCR encontrados en mujeres⁷², pues se ha encontrado una correlación positiva entre nivel de adiposidad y PCR que al ajustar por niveles de leptina en ambos sexos desaparece. Esto se debería a la capacidad de la leptina de estimular la producción hepática de PCR. Se ha mencionado también que el tejido adiposo en mujeres estaría genéticamente programado para almacenar de manera inocua más lípidos que en sexo masculino⁷³, ya sea a través de estrógenos⁷⁴, de mayor secreción de adiponectina⁷⁵, y por la capacidad de atraer linfocitos T reguladores con menor capacidad inflamatoria⁷⁶. Se ha observado que las mujeres pre menopáusicas tienen menor riesgo cardiovascular y trastornos metabólicos a pesar de niveles altos de PCR⁷³, y tras presentar la menopausia, aumentan su riesgo cardiovascular y disminuyen sus valores de PCR. Al indicarle a mujeres post menopáusicas terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, los niveles de PCR aumentan asociados a un descenso del riesgo cardiovascular⁷⁷. También mujeres pre menopáusicas presentan menores niveles de IL-6 y TNF- α , se propone que sería por el efecto inhibitorio de los estrógenos en genes marcadores de inflamación⁷⁴. Como se mencionó previamente en la fisiopatología del fenómeno inflamatorio, se ha observado que los adipocitos más pequeños tienen una mayor capacidad de almacenar grasa por lo que la expandibilidad del tejido adiposo (capacidad de hiperplasia) sería un determinante más importante que la cantidad total de tejido

adiposo para presentar desórdenes metabólicos asociados a obesidad⁷³. Estudios en humanos y roedores han sugerido que una menor infiltración por macrófagos en el tejido y/o menor tamaño del adipocito observado en mujeres serían contribuyentes al menor riesgo de ellas de presentar enfermedades metabólicas ⁷⁶. Además, en roedores de sexo femenino tras dietas altas en grasas se observa un mayor aumento del tamaño del adipocito con una menor infiltración por macrófagos en comparación a varones, formando una menor cantidad de “estructuras similares a corona” (Crown-like structures CLS)⁷⁸, que son los macrófagos rodeando el adipocito apoptótico⁷³. Se indica a la adiponectina como responsable de este efecto, pues a pesar de estar más asociada a adipocitos no hipertróficos, se ha visto en roedores de sexo femenino que pueden secretar esta hormona a pesar de ser hipertróficos ^{73, 75}. Incluso se han encontrado en ratas obesas de sexo femenino mayores niveles de adiponectina plasmática que en machos, asociadas a menor esteatosis hepática ⁷³. En cuanto a la infiltración de macrófagos se ha observado que en roedores y humanos que hay una mayor presencia en sexo femenino de linfocitos T reguladores (antiinflamatorios) en tejido adiposo visceral que en hombres, que presentan más macrófagos proinflamatorios⁷⁶.

Es relevante mencionar que para la medición antropométrica del tejido adiposo visceral, aparte de la circunferencia de cintura existen otros métodos, entre estos, destacamos el índice circunferencia de cintura/estatura. Aparte de su mayor factibilidad para ser utilizado en estudios poblacionales, ha mostrado ser un buen predictor de riesgo de enfermedades cardiometabólicas, asociándose positivamente a PCR ⁷⁹. Incluso, se ha mencionado que es un indicador mas sensible que el IMC y la CC porque tiene mayor asociación con la obesidad visceral y se ajusta a la talla⁶⁶. En esta tesis, también hubo una asociación positiva y significativa entre este índice y PCR en varones.

En cuanto a la asociación entre obesidad abdominal que mantuvieron las personas entre el 2000 y 2002 y los valores de PCR elevados actualmente que no fue significativa en esta tesis, se puede deber a que la asociación es más reciente o

no permanente. Aunque hay estudios longitudinales que sugieren inflamación de bajo grado crónica en sujetos obesos ⁸⁰.

Se dispone de poca información nacional que informe de los valores de PCR en personas de la comunidad, también de las posibles diferencias de valores entre hombres y mujeres. Sin embargo, los estudios disponibles señalan estas diferencias en distintas poblaciones, con resultados aún controversiales.

En esta Tesis se observó que la obesidad abdominal no se asoció con valores de PCR en rango promedio (entre 1 y 3 mg/dL) lo que podría estar indicando que si bien no modifica la PCR en valores muy aumentados (> 10 mg/dL) como lo hace con el cáncer, procesos inflamatorios agudos o enfermedades autoinmunes, tampoco lo hace con valores bajo 3 mg/dL lo que reflejaría que la obesidad produce un grado de inflamación de riesgo alto (entre 3 y 10 mg/dL) al cual hay que poner atención.

El exceso de peso encontrado en la población de este estudio, especialmente en las mujeres, ya ha sido descrito en diversas publicaciones realizadas en adultos del país, incluyendo la ENS ². Las cifras de obesidad y de circunferencia de cintura elevadas fueron incluso superiores a las encontradas en esta encuesta nacional, datos que son preocupantes porque se trata de personas relativamente jóvenes que viven en una zona semi rural, con gran desarrollo de la agricultura y disponibilidad de frutas y verduras y en la que se espera que realicen más actividad física que en las grandes ciudades.

Hay pocos estudios de seguimiento de mediciones antropométricas en adultos a nivel poblacional pero este aumento de los valores señalados en 10 años es también preocupante, ya que es sabido que el exceso de peso y especialmente la obesidad abdominal se asocia además a alteraciones metabólicas al constituir esta medición uno de los componentes del síndrome metabólico.

Debilidades:

Posiblemente una de las limitaciones de este estudio es no disponer de valores de PCR en la primera evaluación, para tener una aproximación más precisa de lo que

ocurría hace 10 años, también el no poder complementar estos valores con otros indicadores sensibles de inflamación como TNF- α , IL-6, leptina o adiponectina. Cabe destacar también que en este estudio predominó en número de participantes del sexo femenino lo que puede haber sido importante en los resultados encontrados.

Fortalezas:

Entre las fortalezas, destaca que se trata de un estudio poblacional, con un n numeroso, en el que se espera encontrar que la mayoría de las personas no tengan patologías graves o que impacten la PCR en forma más acentuada como ocurre con las determinaciones que se realizan a nivel hospitalario. En este estudio la mayoría de las mediciones antropométricas fueron realizadas por 2 nutricionistas, las que fueron previamente capacitadas, estandarizadas y permanentemente supervisadas por lo que se espera que haya menos errores en la medición. Además, es un aporte debido al escaso número de estudios poblacionales que mencionen el tema de inflamación y obesidad visceral en nuestro país.

Conclusión:

A través de esta Tesis hemos logrado comprobar que en la población estudiada existe una asociación directa entre obesidad abdominal e inflamación, pero sólo en el sexo masculino y que al aumentar la CC en 10 años, también se observa esa misma asociación. Estos resultados no se encontraron en mujeres. Estos hallazgos coinciden con estudios internacionales y distintas hipótesis que intentan explicar estos fenómenos. Estos resultados son relevantes y una advertencia en varones con obesidad abdominal en los cuales se debe sugerir la prevención y/o tratamiento de la OA.

Referencias:

¹ WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

² MINSAL. Encuesta Nacional de Salud, Chile 2009-2010
<http://www.encuestasalud.cl/ens/> Consultado en Enero 2012

³ MINSAL. Encuesta Nacional de Salud, Chile 2003
<http://www.epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/ENS.htm> Consultado en Enero 2012

⁴ Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.

⁵ Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific. *Circulation* 2006; 113: 898-918.

⁶ Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 517-23.

⁷ Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Body- mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779-87.

⁸ Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study. *Circulation* 1967; 35: 734-44.

⁹ Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373(9669): 1083-1096.

¹⁰ O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 299-310.

¹¹ Rahmouni K, Correia M, Haynes W and Mark A. Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9-14.

¹² Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633.

¹³ Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41: 1072-1079.

¹⁴ Marsh AJ, Fontes MA, Killinger S, Pawlak DB, Polson JW, Dampney RA. Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. *Hypertension* 2003; 42: 488-493.

¹⁵ Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002; 39: 496-501.

¹⁶ Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin Stimulates Production of Nitric Oxide in Vascular Endothelial Cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021-6.

¹⁷ Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14211-14216.

- ¹⁸ Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358-363.
- ¹⁹ Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1697-9.
- ²⁰ Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1150-1159
- ²¹ Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53:2087-2094
- ²² Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, et al. The INTERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-1649.
- ²³ Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48 (Nº 2): 49-54.
- ²⁴ Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1994; 91(11): 4854-4858.
- ²⁵ Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology* 2012 Jul; 63(1): 57-75.
- ²⁶ Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol* 2012; 590(Pt 8): 1787-801.

- ²⁷ Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2442-50.
- ²⁸ Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1784-92.
- ²⁹ Daimon, M., et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2015-2020.
- ³⁰ Snehalatha, C., et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 2003; 26: 3226-3229.
- ³¹ Duncan, B.B., et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004; 53: 2473-2478.
- ³² Tianxin Sheng, Kangjuan Yang. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Genetics and Genomics* 2008; 35: 321-326
- ³³ Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1785-8.
- ³⁴ Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12):1796-808.
- ³⁵ Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes* 1999; 48(8):1586-92.

- ³⁶ Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56(4): 1010-3.
- ³⁷ Cifuentes M, Albala C, Rojas C. Differences in lipogenesis and lipolysis in obese and non-obese adult human adipocytes. *Biol Res* 2008; 41: 197-204.
- ³⁸ Reyes M. Características inflamatorias de la obesidad. *Rev Chil Nutr* 2010; 37: 498-504
- ³⁹ Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, Schraw T, Durand JL, Li H, Li G, Jelicks LA, Mehler MF, Hui DY, Deshaies Y, Shulman GI, Schwartz GJ, Scherer PE. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2621-37.
- ⁴⁰ Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443-77.
- ⁴¹ Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology* 2007; 148(2): 868-77.
- ⁴² Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Burger AG, Zapf J, Meier CA. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997; 100(11): 2858-64.
- ⁴³ Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012; 56(9): 597-607.

- ⁴⁴ Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53(5): 1285-92.
- ⁴⁵ Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose tissue recruitment of leukocytes. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21(3): 172-7.
- ⁴⁶ Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, Rood JC, Burk DH, Smith SR. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* 2009; 58(3): 718-25.
- ⁴⁷ Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56(4): 901-11.
- ⁴⁸ Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 2002; 277(37): 34601-9.
- ⁴⁹ Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc* 2009; 68(4): 370-7.
- ⁵⁰ Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11(1): 11-8
- ⁵¹ Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, et al. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity* 2009; 17(11): 2014-18
- ⁵² Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(1): 10-6

⁵³ Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.

⁵⁴ Schultz, D.R., and Arnold P.I.: Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, glycoprotein and fibrinogen. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1990; 10: 129-147.

⁵⁵ Kindmark, C.O. The Concentration of C-reactive protein in Sera from Healthy Individuals. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: 407-411.

⁵⁶ Yudkin, J.S., et al.: C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Association with Obesity, Insulin Resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.

⁵⁷ High Sensitivity Enzyme Immunoassay for the Quantitative Determination of C-Reactive Protein Concentration in Human Serum, BIOMERICA, December 2010.

⁵⁸ Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease : Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511

⁵⁹ Chen K, Li F, Li J, Cai H, Strom S, Bisello A, Kelley DE, Friedman-Einat M, Skibinski GA, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006; 12: 425-432.

⁶⁰ Ridker.P. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369.

⁶¹ Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.

⁶² Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obs Relat Metab Disord* 2001; 25: 1327-1331.

⁶³ Pou KM, Massaro JM, Hoffman U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham heart study. *Circulation* 2007; 116: 1234-1241.

⁶⁴ den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, Salomé PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11(1): 25.

⁶⁵ Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report)

⁶⁶ Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012; 13(3): 275-86.

⁶⁷ Hsieh SD, Muto T. The superiority of waist-to-height ratio as an anthropometric index to evaluate clustering of coronary risk factors among non-obese men and women. *Prev Med* 2005; 40(2): 216-20.

⁶⁸ Oda E, Kawai R. Age- and gender-related differences in correlations between abdominal obesity and obesity-related metabolic risk factors in Japanese. *Intern Med* 2009;48(7):497-502.

⁶⁹ Delongui F, Kallaur AP, Oliveira SR, Bonametti AM, Grion CM, Morimoto HK, Simão AN, Magalhães GG, Reiche EM. Serum Levels of High Sensitive C Reactive Protein in Healthy Adults From Southern Brazil. *J Clin Lab Anal.* 2013 Feb 20. doi: 10.1002/jcla.21585. [Epub ahead of print]

⁷⁰ Hodge AM, Maple-Brown L, Cunningham J, Boyle J, Dunbar T, Weeramanthri T, Shaw J, O'Dea K. Abdominal obesity and other risk factors largely explain the high CRP in indigenous Australians relative to the general population, but not gender differences: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2010; 10: 700.

⁷¹ Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Lucia C, Forastiere G, Nuti C, Cassader M, Franco Pagano G. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(6):515-24.

⁷² Rossi IA, Bochud M, Bovet P, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Taffé P. Sex difference and the role of leptin in the association between high-sensitivity C-reactive protein and adiposity in two different populations. *Eur J Epidemiol* 2012; 27(5): 379-84.

⁷³ Medrikova D, Jilkova ZM, Bardova K, Janovska P, Rossmeisl M, Kopecky J. Sex differences during the course of diet-induced obesity in mice: adipose tissue expandability and glycemic control. *Int J Obes (Lond).* 2012; 36(2):262-72.

⁷⁴ Cartier A, Côté M, Lemieux I, Pérusse L, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity? *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(5):1307-14.

⁷⁵ Nickelson KJ, Stromsdorfer KL, Pickering RT, Liu TW, Ortinau LC, Keating AF, Perfield JW 2nd. A comparison of inflammatory and oxidative stress markers in adipose tissue from weight-matched obese male and female mice. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:859395.

⁷⁶ Pettersson US, Waldén TB, Carlsson PO, Jansson L, Phillipson M. Female mice are protected against high-fat diet induced metabolic syndrome and increase the regulatory T cell population in adipose tissue. *PLoS One*. 2012;7(9):e46057.

⁷⁷ Fuente-Martín E, Argente-Arizón P, Ros P, Argente J, Chowen J.A. Sex differences in adipose tissue: It is not only a question of quantity and distribution *Adipocyte Landes Bioscience* 2013; 2:3, 1–7

⁷⁸ Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46(11):2347-55.

⁷⁹ Zarkesh M, Faam B, Daneshpour MS, Azizi F, Hedayati M. The relationship between metabolic syndrome, cardiometabolic risk factors and inflammatory markers in a Tehranian population: the Tehran lipid and glucose study. *Intern Med* 2012;51(24):3329-35.

⁸⁰ Gentile M, Panico S, Rubba F, Mattiello A, Chiodini P, Jossa F, Marotta G, Pauciullo P, Rubba P. "Obesity, overweight, and weight gain over adult life are main determinants of elevated hs-CRP in a cohort of Mediterranean women". *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(8): 873-8.