

EFFECTO DE LA DISTRIBUCION DEL TEJIDO ADIPOSO SOBRE LA CONCENTRACION DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS EN MUJERES DELGADAS

José G. Jiménez M.*, Marco A. Vargas*, Velia Castro*

Key Words: Tejido adiposo, Lipoproteínas HDL colesterol, Enfermedades Cardiovasculares, Arteriosclerosis

RESUMEN

El predominio del tejido adiposo en la región abdominal constituye un factor de riesgo cardiovascular y predice el desarrollo de diabetes mellitus. Con el fin de identificar factores de riesgo coronario en personas sanas, se estudió cincuenta y una mujeres, premenopáusicas, no obesas (índice de Quetelet, $\text{Kg/m}^2 = 22.0 \pm 0.25$) con edades comprendidas entre 20 y 49 años, pertenecientes a una población trabajadora y libre de enfermedades crónicas. De acuerdo a la distribución del tejido adiposo, medida por la razón entre la circunferencia abdominal (CA) y la circunferencia de la cadera (CC) y expresada como CA/CC, se obtuvieron dos grupos. Uno con CA/CC de 0.74 ± 0.009 , incluyó a mujeres con predominio de la adiposidad en la región femoral y glútea (adiposidad tipo I), mientras que aquellas con CA/CC de 0.81 ± 0.003 , conformaron el grupo de mujeres con adiposidad predominantemente abdominal (adiposidad tipo II). La concentración de colesterol total y triglicéridos estaba dentro de límites normales y no se observaron diferencias en estas variables entre ambos grupos. Sin embargo, la concentración del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad fue significativamente menor en las mujeres pertenecientes al grupo con adiposidad tipo II.

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que en mujeres no obesas, la distribución abdominal del tejido adiposo se asocia a concentraciones más bajas de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad comparada con aquellas con distribución femoral y glútea de la grasa corporal.

Estos datos sugieren que entre mujeres sanas y sin sobrepeso, la adiposidad abdominal podría representar un factor de mayor riesgo cardiovascular a través de concentraciones reducidas de

colesterol HDL, comparado con aquellas que tienen predominio de la grasa corporal en la región femoral y glútea. [Rev. Cost. Cienc. Med. 8(1): 19-29].

INTRODUCCION

Diversos estudios epidemiológicos han revelado que existe una relación inversa entre la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el desarrollo de la arterioesclerosis coronaria (6, 7, 13). Las HDL transportan el 20 por ciento del colesterol sérico total y tienen varias funciones, tales como las reacciones de esterificación del colesterol libre y el transporte del colesterol de las células hacia el hígado, para su excreción o para el ensamblaje en otras lipoproteínas (10). La concentración sérica del colesterol HDL depende de varios factores entre los cuales destacan los genéticos, la hipertrigliceridemia, la obesidad, el consumo de ciertas drogas incluyendo el alcohol, el tabaquismo, y el grado de actividad física (10).

Por otro lado, se sabe que la obesidad y la distribución del tejido adiposo (1, 4, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 22, 23) constituyen importantes factores de riesgo cardiovascular y que además predicen el desarrollo de diabetes mellitus (11, 21). Los posibles mecanismos que podrían explicar la asociación entre la obesidad y el elevado riesgo cardiovascular incluyen la frecuente asociación entre la adiposidad y las anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas (1, 14, 15, 23). Vague, hace varios años (23), notó que las mujeres con distribución de la grasa corporal típicamente androide tienen una alta frecuencia de diabetes. Recientemente, Kissebah (14) demostró que mujeres moderadamente obesas, con predominio de grasa corporal en la región superior del tronco presentan diversas anormalidades metabólicas, incluyendo intolerancia a los hidratos de carbono, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Por lo tanto, parece que el tejido adiposo localizado en segmentos superiores

* Unidad de Bioquímica, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), Apdo. 4, Tres Ríos.

confiere riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus (4, 11,21). El presente estudio se llevó a cabo con el fin de establecer la posible relación entre la distribución del tejido adiposo e indicadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en mujeres sanas, premenopáusicas y sin sobrepeso.

MATERIAL Y METODOS

Para este estudio se eligió cincuenta y una mujeres sanas de un total de setenta y cinco pertenecientes al personal del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, (INCIENSA), que previamente habían participado en una investigación, cuyo fin primordial fue obtener valores de referencia en una población adulta normal. Los criterios de inclusión que se usaron para seleccionar las 51 mujeres fueron los siguientes:

1. Edades comprendidas entre 20 y 49 años.
2. Ausencia de obesidad (índice de Quetelet, Kg/m² menor de 24).
3. Que no estuviesen expuestas a gestágenos orales o inyectables u otra droga con efectos potenciales en el metabolismo de los lípidos o lipoproteínas.

Además, todas estaban libres de enfermedad renal o hepática y menstruaban normalmente. Sólo tres de ellas fumaban. Por edad se distribuyeron de la siguiente forma: 31 entre 20 y 29 años y 20 entre 30 y 49 años.

A cada una de las participantes se le tomó una historia clínica, se le practicó un examen físico y se obtuvo una muestra de sangre para determinaciones séricas de lípidos, lipoproteínas y glucosa.

Además, se midió la presión arterial, en posición supina y después de 5 minutos de reposo, usando un esfigmomanómetro de mercurio; diversos pliegues subcutáneos con un calíper (HOLTAIN LTD. CRYMYCH U.K.); la circunferencia abdominal (a nivel de la cicatriz umbilical) y la circunferencia de la cadera (a 4 cm por debajo de la espina iliaca, pasando por la sínfisis del pubis y por la protuberancia glútea mayor) utilizando una cinta métrica de metal. La razón entre la circunferencia abdominal (CA) y la circunferencia de la cadera (CC) se tomó como criterio de distribución de la adiposidad corporal (4). Como criterio de obesidad se usó el índice de Quetelet.

El mismo día en que se practicó el estudio clínico, se obtuvo una muestra de sangre por venipuntura después de un ayuno de 12 horas. La muestra se centrifugó a 2500 rpm por 20 minutos a 4°C. El colesterol y los triglicéridos fueron medidos en suero fresco por métodos enzimáticos (8).

(Boehringer Mannheim). Usando una alícuota de suero, se precipitó las lipoproteínas que contiene apoproteína B con ácido fosfotungstico y manganeso, en el sobrenadante se midió el colesterol HDL empleando los mismos métodos enzimáticos. El coeficiente de variación para las determinaciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL fue de 4.6, 5.4 y 4.0 por ciento, respectivamente.

La glicemia se determinó utilizando el método de ortotoluidina (5) con reactivos preparados por los Laboratorios Tico Lab. San José, Costa Rica el coeficiente de variación fue de 2.0 por ciento.

Los resultados se expresan como el promedio $\pm$ error estándar del promedio ($\bar{x} + EE$) y la validez de las diferencias entre grupos se realizaron por medio de la "t" de Student no pareada; el nivel de significancia aceptado fue menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra las características antropométricas de las 51 mujeres seleccionadas. El índice de Quetelet estuvo dentro de límites normales. La razón CA/CC fue, como promedio, de 0.77 ± 0.005 , sin embargo, se notó que existía variabilidad en esos valores. Tomando los valores de CA/CC menores a 0.79 como indicativos de un predominio de la adiposidad en la región femoral y glútea y los valores de CA/CC mayores a 0.8 como indicativos de un predominio de adiposidad abdominal (4), se generaron dos grupos con similar índice de Quetelet, pero con diferente distribución del tejido adiposo, como se observa en el Cuadro 1. Para facilitar la presentación de los datos se denominé arbitrariamente, tipo I a la adiposidad cuya cifra promedio para CA/CC fue de 0.74 ± 0.006 (valor mínimo 0.67 y máximo 0.78) y tipo II aquella con CA/CC promedio de 0.81 ± 0.003 (valor mínimo 0.79 y máximo 0.84). Veintiseis mujeres correspondieron al tipo I y 24 al tipo II.

En ambos subgrupos (tipo I y tipo II), las mujeres resultaron igualmente distribuidas de acuerdo a la edad. El índice de Quetelet fue ligeramente menor en el grupo con adiposidad tipo 1, cuyo valor promedio fue 21.6 ± 0.3 comparado con 22.4 ± 0.3 en el tipo II, esta diferencia, sin embargo, no fue significativa. El pliegue tricipital no fue diferente entre ambos grupos, pero los pliegues subescapular y suprailíaco fueron significativamente mayores en el tipo II ($p < 0.05$). La relación entre el pliegue del muslo y el pliegue suprailíaco fue mayor en el grupo con adiposidad tipo 1 lo que está de acuerdo con la mayor adiposidad femoral y glútea en ese grupo de mujeres estudiadas. Las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL estaban normales en cada una de las mujeres y el promedio de estas variables fue de 178.5 ± 5.2 mg/dl, 64.9 ± 6.7 mg/dl y 47.7 ± 1.5 mg/dl, respectivamente. La glicemia promedio fue de 80.2 ± 2.4 mg/dl.

Los resultados de los lípidos, lipoproteínas y la glicemia, segregados según la distribución del tejido adiposo y comparados con los valores obtenidos en el grupo total se ilustran en el Cuadro 2. Las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos en las mujeres con adiposidad tipo 1 fueron ligeramente menores comparadas con las del tipo II, pero la diferencia no alcanzó ser significativa. La concentración de colesterol HDL sí fue significativamente diferente en cada uno de los dos tipos de adiposidad. La diferencia de 6.7 mg/dl entre los promedios del colesterol HDL

CUADRO 1
COMPARACION DE LAS
CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS
EN MUJERES DE 20 A 49 AÑOS SEGUN
LA DISTRIBUCION DE LA ADIPOSIDAD

	TIPO I	TIPO II
Peso (Kg)	53.6 ± 0.8	57.6 ± 1.2
Índice Quetelet (Kg/m ²)	21.6 ± 0.3	22.4 ± 0.3
CA/CC	0.74 ± 0.006	$0.81 \pm 0.003^*$
Pliegues (mm)		
Tricipital	14.0 ± 0.85	13.1 ± 0.7
Subescapular	15.7 ± 0.7	$18.9 \pm 0.8^*$
Suprailíaco	12.8 ± 0.7	$17.8 \pm 0.9^*$
Muslo	24.8 ± 1	22.3 ± 1.2
Muslo/suprailíaco	2.1 ± 0.13	$1.4 \pm 0.09^{**}$

$\bar{X} \pm EE$

* $p < 0.05$ Comparado con adiposidad tipo I

** $p < 0.01$ Comparado con adiposidad tipo I

CUADRO 2
CONCENTRACION SERICA DE LIPIDOS, LIPOPROTEINAS Y GLICEMIA
EN 51 MUJERES DE 20 A 49 AÑOS SEGUN LA DISTRIBUCION DE LA ADIPOSIDAD

mg/dl	Grupo Total	Tipo I (0.74)	Tipo II (0.81)
Colesterol	178.5 ± 5.24	176.8 ± 6.8	180.1 ± 7.9
TG	64.9 ± 6.7	58.8 ± 6.6	72.3 ± 1.12
HDL col	47.7 ± 1.5	51.2 ± 2.14	$44.5 \pm 1.93^*$
Glicemia	80.2 ± 2.4	82.2 ± 2.5	78.2 ± 2.3

$\bar{X} \pm EE$

* $p < 0.05$ Comparado con adiposidad tipo I

es superior al coeficiente de variación de la técnica empleada. Además, se determinó que el 4 por ciento de las mujeres con adiposidad tipo I tenían niveles de colesterol HDL por debajo del percentilo 10, mientras que en el 20 por ciento de las mujeres con adiposidad tipo II el colesterol HDL estaba por debajo de ese percentilo (19). El índice de Quetelet y la razón CA/CC correlacionaron positivamente con el pliegue suprailiaco ($r=0.401$, $p<0.05$ y $r=0.355$, $p<0.05$, respectivamente) como se muestra en la Figura 1. No se observó correlación entre el índice de Quetelet o la razón CA/CC con los pliegues tricipital o subescapular. El colesterol HDL y el logaritmo de la concentración de triglicéridos correlacionaron inversamente ($r=0.454$, $p<0.01$) (Fig. 2). La razón CA/CC mostró una correlación

positiva con el logaritmo de los triglicéridos pero sólo en las mujeres con adiposidad tipo II ($r=0.49$, $p<0.05$) (Figura 3).

La concentración de colesterol HDL correlacionó inversamente con el índice de Quetelet ($r=0.309$, $p<0.05$). La concentración de colesterol HDL y la razón CA/CC mostraron la misma relación inversa, sin embargo, el coeficiente de correlación no fue significativo (Figura 4).

La glicemia fue normal en ambos grupos, aunque el valor promedio, fue menor en las mujeres con adiposidad tipo II, esta diferencia no fue significativa.

La presión arterial estaba dentro de límites normales en todas las mujeres estudiadas y no se encontraron diferencias entre los grupos.

FIGURA 1

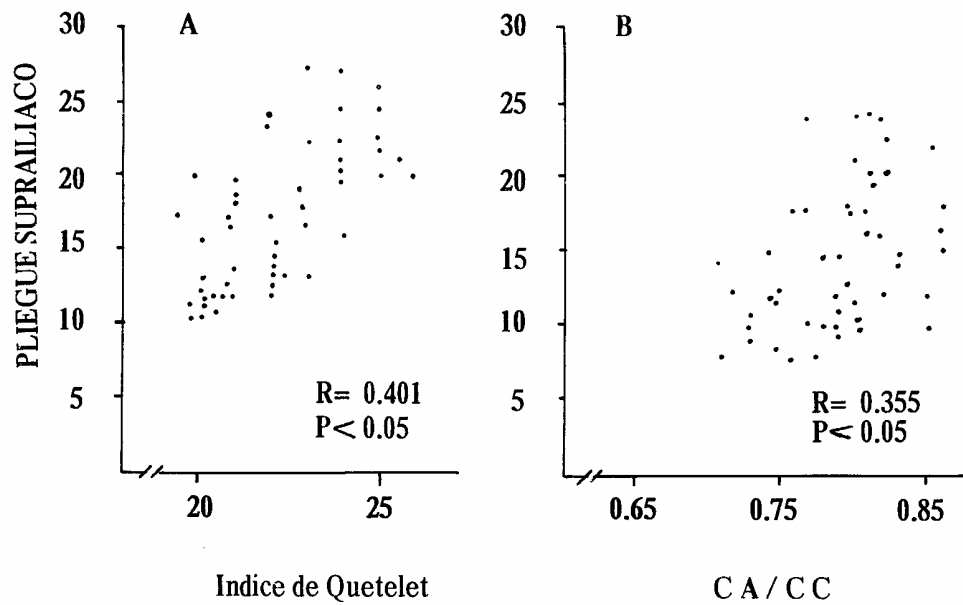


FIG. 1: Correlación lineal entre el índice de Quetelet (Kg/m^2) y el pliegue suprailiaco (A) y entre distribución del tejido adiposo, determinado por la razón circunferencia abdominal/circunferencia de cadera, CA/CC y el pliegue suprailiaco (B).

FIGURA 2

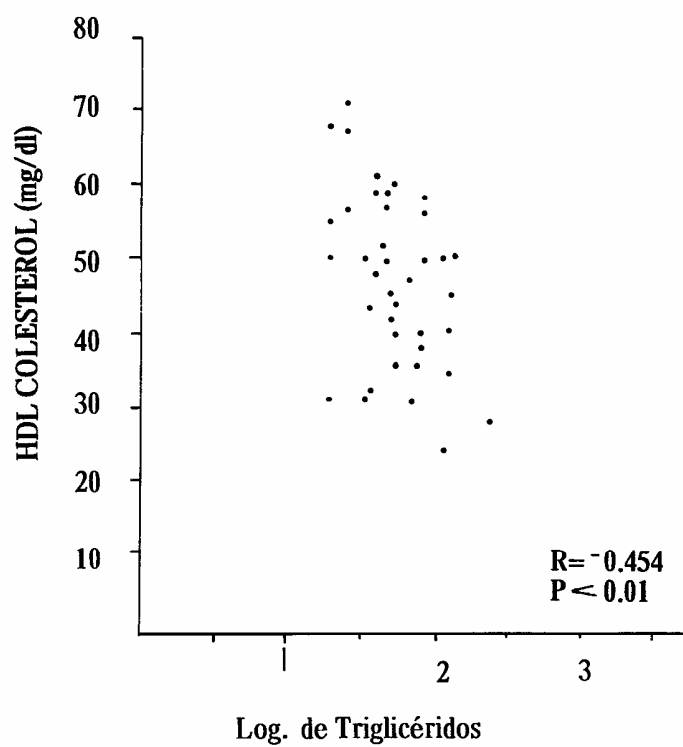


FIG. 2: Correlación lineal entre el logaritmo de la concentración de triglicéridos y la concentración del colesterol HDL.

FIGURA 3

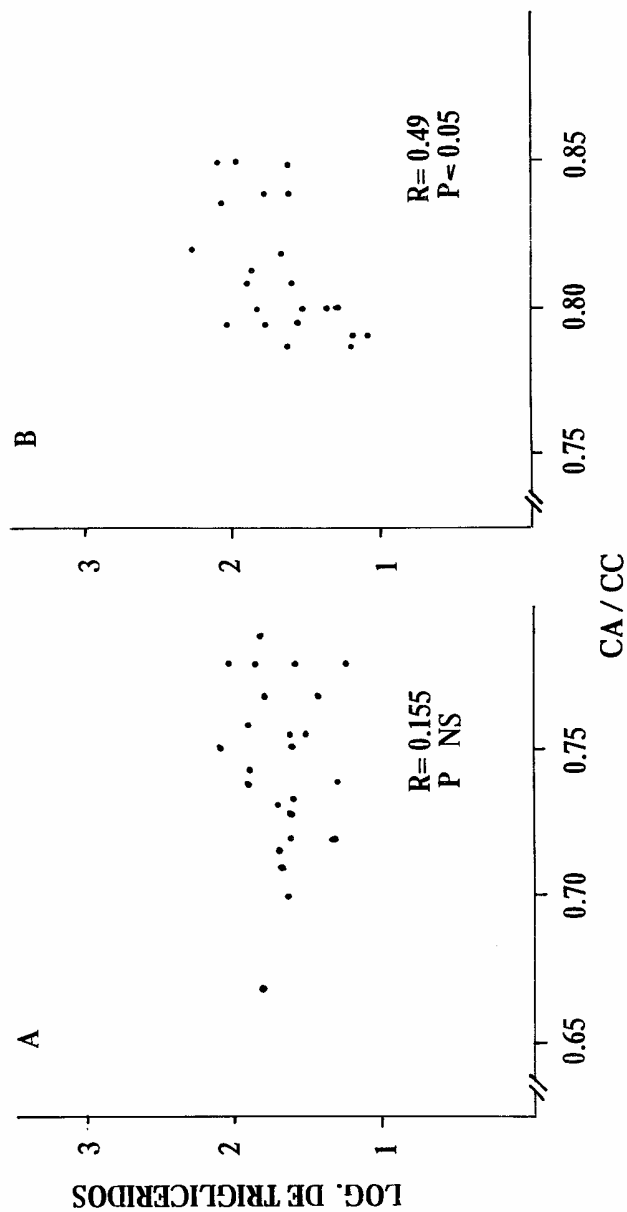


FIG. 3: Correlación lineal entre la distribución del tejido adiposo determinado como se indicó en la leyenda Fig. 1 y el logaritmo de la concentración de triglicéridos en mujeres con adiposidad tipo I (A) y en mujeres con adiposidad tipo II (B).

FIGURA 4

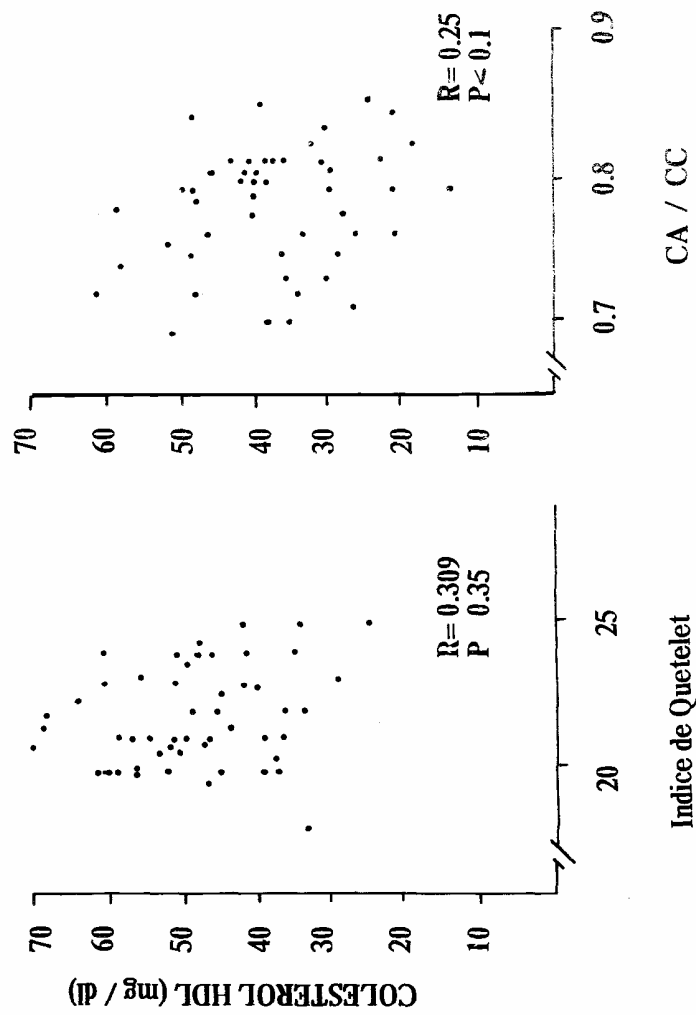


FIG. 4: Correlación lineal entre el índice de Quetelet (Kg/m^2) y la concentración del colesterol HDL (A) y entre la distribución del tejido adiposo determinado como se indicó en la leyenda Fig. 1 y la concentración de colesterol HDL (B).

DISCUSION

Se ha demostrado que en mujeres moderadamente obesas, ciertas complicaciones metabólicas como la intolerancia a los hidratos de carbono, la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia, son más frecuentes en aquellas con predominio de la adiposidad en la región abdominal (14, 23). Además, ésta distribución del tejido adiposo predice el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como se ha demostrado recientemente (16, 23).

El presente reporte documenta el hallazgo de diferencias en la distribución del tejido adiposo en mujeres delgadas, y establece asociaciones entre la adiposidad abdominal y variables bioquímicas indicadoras de riesgo cardiovascular. Este grupo de mujeres fue parte de un estudio más grande cuyo fin fue la de obtener valores de referencia de lípido y lipoproteínas en hombres y mujeres sanos, sin obesidad, no involucrados en ejercicio intenso y que no estaban expuestos a drogas que afecten el metabolismo de los lípidos.

Llamó la atención la variabilidad de la razón CA/CC en las mujeres, permitiendo la separación de ellas en dos grupos que se denominaron arbitrariamente, tipo I y II, según la distribución de la adiposidad en la región femoral y glútea y en la región abdominal, respectivamente. Todas tenían indicadores de adiposidad, tal como el índice de Quetelet, dentro de límites normales (Cuadro 1). Por lo tanto, en este estudio, la obesidad no constituye un factor que confunda los resultados y conclusiones obtenidas.

Los pliegues cutáneos, subescapular y suprailíaco y la relación pliegue del muslo/pliegue suprailíaco, fueron significativamente diferentes en ambos tipos de distribución del tejido adiposo. Estos resultados indicaron una preferente acumulación de la adiposidad en la región femoral y glútea en aquellas mujeres pertenecientes al tipo I.

Las mujeres con adiposidad tipo II presentaban concentraciones de colesterol y triglicéridos mayores que las mujeres con adiposidad tipo I, pero esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, la diferencia de 6.7 mg/dl entre las concentraciones promedio de colesterol HDL encontrada en ambos grupos si fue significativa (Cuadro 2). Es importante resaltar que diferencias de 4 mg/dl son consideradas significativas como predictoras de riesgo coronario (13). Debido a que en nuestro laboratorio, el coeficiente de variación para las determinaciones de colesterol HDL es de 4 por ciento, es poco probable

que la diferencia observada puede ser atribuida simplemente a variaciones en el ensayo.

La concentración promedio del colesterol HDL en las mujeres con distribución del tejido adiposo tipo II está dentro de límites normales. Sin embargo, al analizar los valores de colesterol HDL según percentilos (19), el 20 por ciento de las mujeres con adiposidad tipo II presentó niveles de colesterol HDL por debajo del percentilo 10, comparado con sólo 4 por ciento en aquellas mujeres del tipo I. Este análisis es importante pues se presume que, en este grupo de mujeres, existe un riesgo cardiovascular bajo a juzgar por la edad, el sexo, la ausencia de obesidad y los valores normales de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y glicemia (Cuadro 1). Los resultados analizados con relación a la distribución del tejido adiposo, por el contrario, mostraron diferencias en las concentraciones de colesterol HDL en las mujeres con adiposidad abdominal, lo cual sugiere que pueden existir también diferencias en cuanto al riesgo coronario.

Nuestros resultados están de acuerdo a publicaciones previas (3) que demuestran una relación inversa entre el colesterol HDL y los triglicéridos. Un hallazgo importante en este estudio es la correlación positiva entre la razón CA/CC y la concentración de triglicéridos en las mujeres con adiposidad tipo II (Figura 2). La adiposidad abdominal, por mecanismos que se han discutido en reportes previos (4) puede determinar elevaciones en la concentración de triglicéridos. Este hecho a su vez, podría asociarse a las concentraciones de colesterol HDL disminuidas en las mujeres con adiposidad tipo II. Podría postularse mecanismos alternativos para explicar la diferencia en las concentraciones de colesterol HDL encontradas en este estudio. En investigaciones previas se ha demostrado el papel que juega el tejido adiposo en el metabolismo de lipoproteínas de baja y alta densidad (11). La adiposidad abdominal, mediante los adipocitos grandes del depósito subcutáneo, (2) podría determinar un mayor metabolismo de las partículas de HDL y de esta forma explicar las diferencias observadas en los valores de colesterol HDL de nuestro estudio.

Se desconocen los cambios que, a través del tiempo, sufre la concentración de colesterol HDL en mujeres con adiposidad abdominal. La evaluación longitudinal de personas con esta característica antropométrica, podría definir, con mayor precisión los posibles cambios en la concentración de colesterol HDL y establecer más claramente cómo se modifica esta variable predictora de riesgo coronario. Es posible que, con

los aumentos de peso que frecuentemente se observan en las poblaciones (20), los niveles de colesterol HDL se reduzcan aún más en aquellas mujeres con adiposidad tipo II.

Los resultados de esta investigación deben de interpretarse en función de la evidencia cada vez más fuerte que señala que las enfermedades arterioescleróticas pueden ser prevenidas (18). La identificación de marcadores antropométricos y/o bioquímicos, sobre todo en aquellas familias con antecedentes de obesidad, diabetes y cardiopatía isquémica prematura, permitiría reconocer a aquellas mujeres jóvenes con distribución abdominal de la adiposidad y por ende en riesgo potencial a desarrollar enfermedades cardiovasculares. De esta forma se podría dar más énfasis a las medidas orientadas a reducir o evitar la deposición exagerada del tejido adiposo en la región abdominal y tal vez lograr la prevención de la enfermedad arterioesclerótica (18).

ABSTRACT

Abdominal fat distribution constitutes a cardiovascular risk factor and predicts the development of diabetes. In order to identify coronary risk factors in apparently healthy persons, fifty one premenopausal female subjects, aged 20 to 49 years old, from a working population were studied. They were non-obese (body mass index, Kg/m^2 , $\approx 220 \pm 0.25$) and free of chronic diseases. According to adipose tissue distribution, measured as the waist to hip ratio, two groups were obtained. One, with a mean waist to hip ratio of 0.74 ± 0.009 represented females with gluteal and femoral fat distribution (Type I adiposity); and those with a waist to hip ratio of 0.81 ± 0.003 represented females with abdominal distribution of adipose tissue (Type II adiposity).

Total cholesterol, and triglyceride concentrations were within normal limits and no differences in these variables were observed between these two groups. However, high density lipoprotein cholesterol concentrations were significantly lower in those females with Type II adiposity.

These data demonstrate that in lean females, abdominal distribution of adipose tissue is associated with lower high density lipoprotein cholesterol concentrations, compared to lean females with peripheral fat distribution. The results suggest that abdominal fat may represent a greater cardiovascular risk factor as the HDL cholesterol concentrations were lower than that observed in females with a predominant gluteal and femoral fat distribution.

BIBLIOGRAFIA

1. Angel, A.; and D.A.K. Roncari. Medical complications of obesity. *CMA Journal* 1978; 119: 1408-1411.
2. Angel, A.; B. Fong. In: *Lipoprotein deficiency syndromes* (Angel, A. and Frohlich, J., eds). Plenum Press, New York 1986; 37-49.
3. Albrink, M. J.; R. M. Krauss, and F.T. Lindgren. Intercorrelations among plasma high density lipoproteins, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids* 1980; 15:668-676.
4. Bjorntorp, P. Hazards in subgroups of human obesity. *European J. Clin. Invest.* 1984; 14:239-241.
5. Brilla, E., K. Schosinsky, J.M. Esquivel y M. Chavarría. Cuantificación de la glucosa por el método de la ortotoluidina. *Acta Méd. Cost.* 1977; 20:19-23.
6. Castelli, W. P.; J.T. Doyle; T. Gordon; C.G. Hames; M.C. Hojortland; S.B. Hulley; A. Kagan and W.J. Zukel. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977; 55:767-772.
7. Castelli, W.P. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Med. CHD and Hypertension Symposium*, 1984; (duppl) 4-12.
8. López-Virella, M.F.; P. Sone; S. Ellis and J.A. Colwell. Cholesterol determination in high -density lipoproteins separated by three different methods. *Clin. Chem.* 1977; 23:882-884.
9. Garrison, R. J. and W. P. Castelli. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103:1006-1009.
10. Gotto, A.M. and B.M. Rifkind. Introduction: The current status of high density lipoproteins. *Atherosclerosis Reviews* 1982; 9:1-12.
11. Harts; A.J.; D.C. Rupley Jr.; R.D. Kalkhoof and A.A. Rimm. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. *Prev. Méd.* 1983; 12:351-357.
12. Jiménez, J.G.; M.A. Vargas; G. Muñoz; J. Piza y V. Castro de Tuna. Efecto de la adiposidad y la distribución del tejido adiposo sobre factores de riesgo cardiovascular. Congreso de Salud Pública. San José, Costa Rica, 1987.
13. Kannel, W.B.; W.P. Castelli and T. Gordon. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Am. Intern. Med.* 1979; 90:85-91.

19. Lipid Research Clinics. Population studies data book. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. NIH Publication N° 80-1527, 1980.
20. Mueller, W.H.; S.K. Joos; C.L. Hanis; A.N. Zavaleta; J. Eichner and W.J. Schull. The diabetes alert study: Growth, fatness and fat patterning, adolescence through adulthood in Mexican Americans. *Am. J. Phy. Anthr.* 1984; 64:389-399.
21. Olhscn, L.O.; B. Larsson; K. Svardsudd. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 year follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34:1055-1058.
22. Stern, M.P. and Haffner S.M. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1986; 6:123-130.
23. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1956; 4:20-34.
14. Kissebah, A.H.; N. Vydelingum; A. Murray; D.J. Evans; A. J. Hartz; R.K. Kalkhoff and P.W. Adams. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1982; 54:254-260.
15. Krotkiewski, M.; P. Bjorntorp; L. Sjostrom and U. Smith. Impact of obesity on metabolism in men and women. *J. Clin. Invest.* 1983; 72:1150-1162.
16. Larsson, B.; K. Svardsudd; L. Welin; P. Bjorntorp and G. Tibblin. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br. Med. J.* 1984; 288:1401-1404.
17. Lapidus, L.; C. Bengtsson; B. Larsson; K. Pennert; E. Rybo and L. Sjostrom. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br. Med. J.* 1984; 289:1257-1261.
18. Lewis, B.; J.I. Mann and M. Mancini. Reducing the risks of coronary heart disease in individuals and in the population. *Lancet* 1986; 1:956-959.