

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **10**
Volume

Número **3**
Number




Julio-Septiembre **2002**
July-September

Artículo:




La grasa visceral y su importancia en obesidad

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Artículo de revisión

La grasa visceral y su importancia en obesidad

Sergio A Godínez Gutiérrez,* Gloria E Marmolejo Orozco,** Eduardo Márquez Rodríguez,*** José de Jesús Siordia Vázquez,** Raymundo Baeza Camacho**

- * Jefe de Unidad de Investigación en Metabolismo, Hospital Civil de Belén "Fray Antonio Alcalde", CUCS, Universidad de Guadalajara, México
- ** CUCS, Universidad de Guadalajara.
- *** Endocrinólogo, Universidad de Guadalajara Unidad de Investigación y en Metabolismo. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

Fecha de recepción: 30-Julio-2002
Fecha de aceptación: 13-Agosto-2002

Resumen

La obesidad en el humano, se caracteriza por una gran variabilidad en la distribución corporal del exceso de grasa y estos depósitos de grasa pueden establecer riesgos y determinar comorbilidades.

Los depósitos centrales de grasa han sido particularmente asociados con alteraciones en varios sistemas y esta asociación es mayor a la que representa la grasa periférica. Esto resulta más evidente cuando aumentan los depósitos de grasa intraabdominal, visceral.

La obesidad visceral se ha asociado también, con alteraciones endocrinas, en especial en lo que se refiere a la dinámica propia del cortisol, hormona del crecimiento y esteroides sexuales, con impacto profundo en la actividad de estas hormonas en tejidos periféricos o blancos.

Los individuos con obesidad visceral y, además, portadores de las características clínicas del síndrome metabólico presentan, virtualmente todas las alteraciones hormonales que se presentan en la vejez, sugiriendo que esta condición determine una especie de envejecimiento prematuro.

Palabras clave: Obesidad, visceral, grasa, metabólico, comorbilidades.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002:10(3)Julio-Septiembre. 121-127.

Abstract

Human obesity is characterized by a wide variation in the distribution of excess body fat, and the distribution of fat affects the risks associated with obesity as well as the kinds of comorbidities that result. Central obesity is thus more strongly associated with comorbidities in various systems than is peripheral obesity. This is particularly evident when intra-abdominal, visceral depots are enlarged.

Visceral obesity is, also associated with endocrine abnormalities, in cortisol, growth hormone and sex steroids dynamics, with a profound effect on peripheral tissues. Indeed, visceral obese individuals with the metabolic syndrome may have all hormonal abnormalities of the elderly, suggesting that this condition may be a sign of premature ageing.

Key words: Visceral, fat, obesity, metabolic, comorbidities.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002:10(3)Julio-Septiembre. 121-127.

En 1947, Jean Vague menciona, por primera vez, la posibilidad de que los riesgos de salud, atribuibles a la obesidad, pudieran estar en relación con los depósitos regionales de grasa corporal, sobre todo, en relación a la grasa que se dispone en la parte superior del tronco.¹

El autor caracteriza adecuadamente la obesidad androide, estableciendo las diferencias sustanciales con el fenotipo ginecoide y establece que la distribución superior de la grasa puede estar en relación causal con problemas metabólicos y cardiovasculares.²

En la actualidad, los estudios que utilizan técnicas de imagenología que permiten medir de manera directa los

diferentes compartimientos de grasa corporal en el segmento superior, sugieren que los riesgos de salud obesidad-relativos, están particularmente asociados con los depósitos de grasa visceral.³⁻⁵

Hipotéticamente, la capacidad deletérea de la grasa visceral depende de su capacidad metabólica, aumentada, cuando se compara con la grasa subcutánea, su incrementada sensibilidad lipolítica y su capacidad de liberar, de manera tónica, ácidos grasos libres hacia la circulación portal, exponiendo al hígado a hiperlipidemia, causando incremento de la producción hepática de glucosa y disminuyendo la depuración hepática de insulina.⁶

La grasa visceral está contenida en la parte interna de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo abdominales y está compuesta por la grasa mesentérica y la grasa de los epiplones. Los depósitos de grasa visceral representan cerca del 20% del total de grasa corporal en el hombre y aproximadamente el 6% en la mujer.⁷

Los depósitos subcutáneos de grasa abdominal están ubicados inmediatamente por debajo de la piel regional. En el segmento inferior corporal todos los depósitos grasos son subcutáneos; los dos principales sitios de acumulación son las regiones femorales y glúteas.

Independientemente de las mencionadas asociaciones mórbidas del exceso de grasa visceral, se ha reportado que las reducciones del contenido del mismo, a partir de estrategia nutricional e incremento del ejercicio físico, se acompañan de importantes modificaciones en el comportamiento del metabolismo intermediario⁸ y reducción en los factores de riesgo para enfermedad macrovascular.⁹

Más apoyo en relación a los efectos deletéreos de la grasa visceral se obtiene al revisar las consecuencias de la remoción quirúrgica del tejido, en ratas Sprague-Dawley, las cuales presentan una marcada mejoría en cuanto a la sensibilidad hepática a la insulina y a la reducción en la producción hepática de glucosa.¹⁰

CRECIMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

El crecimiento del tejido adiposo comprende el incremento del tamaño de los adipocitos y la formación de nuevos adipocitos a partir de células precursoras o preadipocitos, en un ciclo que se repite de manera constante a través de la vida.¹¹

El tamaño de los adipocitos puede ser reducido después de una reducción por restricción calórica, pero no hay evidencia de que pueda existir pérdida completa de adipocitos formados, después de una intervención dietética.

In vitro, la diferenciación celular puede ser inducida en líneas celulares de precursores, tipo fibroblastos adipogénicos a partir de la exposición a hormonas como la insulina, hormona del crecimiento, hormonas tiroideas y glucocorticoides, sin embargo, los disparadores del fenómeno en el organismo, pueden ser factores diferentes, liberados por el propio tejido.

Estos factores pueden, eventualmente tener capacidad activadora o inhibidora de la adipogénesis, dependiendo de la matriz extracelular y del comportamiento de las proteasas del tejido analizado.

Entre los factores que se encuentran involucrados en la proliferación y diferenciación de los preadipocitos, a través de la modulación de la expresión génica, a este nivel se mencionan:

IGF-1 (Insulin like growth factor, EGF) (Epidermal growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) y PDGF (Platelet-derived growth factor).¹¹

Existen, así mismo, evidencias de liberación de factores con propiedades de citocinas, por el propio tejido adiposo, que actuarían inhibiendo la diferenciación adipocitaria, como el TNF α (Tumor necrosis factor- α) y el TGF- β (Transforming growth factor- β).¹²

Este tipo de equilibrio entre adipogénesis, adipólisis y probablemente apoptosis, mantienen una renovación celular constante, modulada por sistemas endocrinos, autocrinos y paracrinos, estos últimos representados por la interrelación que existe entre la diferenciación adiposa y la proliferación de la capilaridad, que parece depender, a su vez, de citocinas elaboradas en las células endoteliales de la propia microvasculatura.¹²

Existen una serie de evidencias que soportan la idea de que los depósitos regionales de grasa sean genéticamente condicionados.¹³

En el Estudio de Familias de Quebec, utilizando tomografía computarizada para medir el área de la grasa visceral en 382 hombres y mujeres de 100 familias, los resultados del análisis de segregación sugieren que el 51% de la variabilidad ajustada del tamaño de la grasa visceral está determinada por un gene único, mientras que el 21% tiene determinantes multifactoriales.¹⁴

Más del 60% de la variabilidad de la masa grasa intraabdominal está determinada por factores heredados y esto solamente se reduce en un 10% cuando se estima la masa grasa total.

Grados similares de capacidad de herencia han sido reportados en estudios utilizando el rango cintura/cadera y/o la medición de pliegues subcutáneos para medir la distribución grasa.¹⁵

Una evidencia particularmente fuerte, relativa al origen genético de la distribución grasa, surge del estudio de mellizos de Bouchard, el cual estudia 6 pares de mellizos homocigotos, que son sobrealimentados durante 22 días, con análisis tomográfico de los depósitos grasos. Se encontró, al final del estudio una concordancia en cuanto a la variabilidad de los depósitos grasos de un 75%.¹⁵

El factor determinante más importante, en relación a la distribución grasa es el sexo, con acumulaciones masculinas típicamente centrales y superiores y con acumulaciones femeninas periféricas e inferiores. En este caso, es muy probable que participen, junto con la determinante genética, factores de medio ambiente hormonal, que apoyarían los cambios que ocurren en los depósitos grasos de transexuales.¹⁶

A pesar de comunicaciones múltiples de alteraciones monogénicas ligadas a obesidad, la identificación de las variables genéticas concretamente involucradas en la distribución de la grasa, no ha sido establecida. Una excep-

ción es un raro síndrome autosómico dominante, el síndrome de Dunnigan-Kobberling.

En este síndrome, los pacientes desarrollan una atrofia progresiva del tejido adiposo, sobre todo en tronco y extremidades, pero mantienen grasa en la cavidad abdominal, cuello y cara y presentan una severa resistencia a la insulina, diabetes y dislipidemia. La enfermedad parece ser el resultado de polimorfismo genético en la codificación de la proteína laminina A.¹⁷

PROPIEDADES FUNCIONALES DE LA GRASA VISCERAL

El tejido adiposo visceral difiere considerablemente en relación a la grasa subcutánea. Una de estas diferencias estriba en su gran sensibilidad a los estímulos lipolíticos, que determinan secreciones tónicas de ácidos grasos libres hacia la circulación portal, estableciendo así, el primer paso en una serie de eventos que terminan con la generación de resistencia a la insulina.¹⁸

A partir del reconocimiento de las amplias capacidades bioquímico-endocrinas del tejido adiposo, se han reconocido diferencias de funcionamiento y capacidad secretora entre el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo blanco y a su vez, diferencias, así mismo, sustanciales entre los depósitos de tejido blanco que integran los depósitos subcutáneos con el localizado en el área perivisceral, siendo, al parecer, estas diferencias las que establecen la correlación con las comorbilidades obesidad dependientes (*Cuadro I*).

Una de las características más sobresalientes del tejido adiposo visceral es su sensibilidad a la lipólisis y su relativa insensibilidad a señales antilipolíticas, probablemente como consecuencia de la presencia de isoformas de receptores insulínicos de baja afinidad por la hormona.¹⁹

Además, la expresión reducida, de la proteína subtrato del receptor de la insulina (IRS-1), en la grasa visceral, comparada con la subcutánea, puede apoyar a la explicación para la respuesta reducida a la insulina en el tejido adiposo de los epiplones.¹⁹

Los adipocitos viscerales expresan un gran número de receptores para glucocorticoides y muestran el incremento esperado en la actividad de la lipoprotein lipasa, condicionado por los esteroides.²⁰

Recientemente se han detectado profundas diferencias en la capacidad de conversión de esteroides entre el tejido adiposo visceral y subcutáneo. La actividad de la enzima 11β-hidroxi-esteroide deshidrogenasa, oxo-reductasa es muy elevada en la grasa visceral y poco detectable en grasa subcutánea, esto contribuye a la producción de altas concentraciones locales de cortisol.²¹

En lo que se refiere a los efectos de los esteroides sexuales, existen algunos datos relativos a la activación de la lipoprotein lipasa por los estrógenos, a nivel de grasa visceral. Los andrógenos tienen un efecto de reducción de la actividad de esta enzima y se encuentra, en el tejido visceral una gran cantidad de receptores androgénicos, sin embargo, estas observaciones encuentran su contradicción con el efecto de la administración exógena de andrógenos, como la testosterona en suje-

Cuadro I. Diferencias entre las propiedades bioquímicas del tejido adiposo visceral y el subcutáneo.

Factor	Diferencia regional
Leptina (Proteína y RNAm)	Sc > visceral
Diferenciación preadipocitaria por TZD'S	Sc > visceral
Respuesta lipolítica a catecolaminas	Sc < visceral
Efecto antilipolítico de insulina	Sc > visceral
Actividad de 11β-HSD	Sc < visceral
Afinidad de receptores adrenérgicos β1 y β2	Sc < visceral
Incremento en LPL inducido por dexametazona	Sc < visceral
Inhibición de AMPc por agonista adrenérgico α2	Sc > visceral
Afinidad del receptor de insulina	Sc > visceral
Expresión de proteína IRS-1	Sc > visceral
Receptor de insulina	Sc < visceral
RNAm del receptor de glucocorticoides	Sc < visceral
RNAm de cIAP2	Sc < visceral
RNAm del receptor de andrógenos	Sc < visceral
Proteína IRS-1	Sc > visceral
Proteína PAI-1	Sc < visceral

Sc = Subcutáneo.

tos con hipogonadismo, comparados con lo que ocurre en mujeres normales.²²

La lista de productos biológicos secretados por el tejido adiposo es larga y cada vez mayor. Entre las hormonas y citocinas descritas encontramos a la leptina, TNF- α , interleukina-6, adiposina, factor de complemento C3, angiotensinógeno, PAI-1, adiponectina, perilipinas, resistina, algunas de las cuales han mostrado una capacidad secretora dependiente del sitio regional de su producción primaria.²³

Los niveles de ARNm de leptina son marcadamente superiores en la grasa subcutánea, contra lo que ocurre en la grasa visceral, como resultado, los niveles plasmáticos de leptina tienen una correlación mayor entre la cantidad de grasa subcutánea y una pobre correlación con los niveles de grasa visceral.²⁴

La obesidad central ha sido asociada con eventos aterotrombóticos. Entre los hallazgos característicos de esta asociación mórbida se encuentran los elevados niveles del factor inhibidor de la trombólisis PAI-1, que, ha sido demostrado, se produce de manera predominante en los adipocitos viscerales, comparando con la producción que se lleva a cabo en grasa subcutánea y contribuyendo a la correlación potencial entre obesidad central y componente trombótico de los eventos cardiovasculares.²⁵

CONSECUENCIAS MÓRBIDAS DEL AUMENTO DE LA GRASA VISCERAL

La grasa visceral y la grasa subcutánea son 2 compartimentos de grasa que han sido estudiados en relación a sus posibles consecuencias mórbidas, particulares o compartidas.

En los niños, el crecimiento de la grasa visceral permanece activo, después del ajuste final del compartimiento de la grasa subcutánea, implicando la posibilidad de que la adquisición de los depósitos regionales sea la consecuencia de mecanismos fisiológicos diferentes.²⁶

Los depósitos regionales de grasa tienen diferencias cuando se hacen comparaciones étnicas, en cuanto a su capacidad de acumulación y en cuanto a su potencial deletéreo, encontrando, por ejemplo, una capacidad mucho mayor de acúmulo de grasa visceral en raza blanca, comparada con la raza negra afro-americana, sin que este hallazgo se afecte cuando se ajusta por género.²⁶

Aunque, en términos generales, los compartimentos corporales de la grasa (grasa total corporal, grasa subcutánea y grasa visceral), suelen tener un alto índice de correlación entre sí,²⁷ la acumulación de grasa visceral, no necesariamente se relaciona con incremento similar, de grasa subcutánea,²⁷ estos hallazgos sugieren que la adquisición de grasa visceral, durante la infancia, independientemente de las variaciones en cuanto a la grasa corporal total y subcutánea, pueden tener importantes implicaciones futuras en cuanto a salud.²⁶

En la infancia, el aumento de grasa visceral ha sido relacionado positivamente con el nivel de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos, incremento de insulina después de carga oral de glucosa y secreción de insulina basal, en tanto que guarda una correlación negativa con sensibilidad a la insulina y niveles de colesterol-HDL.²⁸

Después de realizar los estudios respectivos en niños, existen resultados que permiten afirmar que la sensibilidad a la insulina es mayormente influenciada por la grasa total corporal, en tanto que, los niveles de insulina en ayuno tienen una relación definitiva con los niveles de grasa visceral, durante esta etapa de la vida.²⁹

En la población adulta se considera que la obesidad central abdominal, es la forma maligna de la obesidad. Algunos datos apoyan la hipótesis de que la obesidad abdominal se relacione con alteraciones del eje funcional hipotálamo-hipófisis-adrenal. El exceso de grasa abdominal visceral se encuentra en sujetos con elevación de la secreción diurna de cortisol, así como la presencia de manifestaciones clínicas de síndrome plurimetabólico.³⁰

La idea de que, tanto las acumulaciones viscerales, así como las consecuencias metabólicas de las mismas tengan que ver con esta hipersecreción de cortisol, ha sido analizada repetidamente.^{31,32} Curiosamente, en este grupo se encuentra también disminución en la capacidad de estimular las secreciones de testosterona y hormona del crecimiento, lo que apoyaría una alteración probablemente primaria en la interrelación funcional hipotálamo-hipófisis (*Cuadro II*).³⁰

La obesidad central se ha asociado con hiperandrogenismo, esta condición, sobre todo en mujeres, se ha llegado a considerar un factor de riesgo independiente para síndromes de insulinoresistencia, enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer.³³

Este androgenismo proviene, al menos en parte, de las suprarrenales, porque se ha demostrado que los esteroides adrenales como la dehidroepiandrosterona y el cortisol se encuentran paralelamente elevados, además se ha encontrado en algunos casos, polimorfismos del gene que codifica a la aromatasa del tejido adiposo, responsable de la conversión de testosterona hacia 17 β estradiol y en algunos otros, polimorfismo que afecta la codificación de receptores androgénicos del tejido adiposo, alterando de esta manera, la sensibilidad a los andrógenos.³⁴

La mencionada hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, parece contribuir, en conjunto con una hiperactivación paralela del sistema nervioso simpático y con la hiperinsulinemia, para provocar la hipertensión arterial, que se presenta con alta frecuencia en los pacientes con elevados niveles de grasa visceral.³⁵

Aproximadamente la mitad de las mujeres con sobrepeso u obesidad, en edad fértil, presentan síndrome de ovarios poliquísticos.³⁶

Cuadro II. Consecuencias periféricas de la alteración hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Estadio	Status endocrino	Retroalimentación	Consecuencia periférica
I	Normal	Normal	Ninguna
II	Hipercortisolismo	Normal	↑ Acumulación de grasa visceral
III	Alto-bajo cortisol	Normal-alterada	↑ Ac Grasos, glucemia, Tg Obesidad visceral Síndrome metabólico
IV	Hipocortisolismo ↓ Hormona del crecimiento ↓ Esteroides sexuales	Alterada	Hipertensión arterial Obesidad visceral Síndrome metabólico HTAS, taquicardia

El hecho de que la hiperinsulinemia, asociada a resistencia a la insulina esté, invariablemente relacionado con obesidad, sobre todo, con obesidad visceral, orienta a tratar de explicar los fenómenos de anovulación crónica a partir de esta circunstancia.

Existe una relación positiva entre niveles de insulina y androgenemia.³⁷ La insulina es capaz de estimular la secreción androgénica por los ovarios, de reducir la capacidad de la aromatasa en los tejidos periféricos y finalmente de reducir la síntesis de globulina fijadora de esteroides sexuales, por el hígado.³⁷

La administración de fármacos insulinosensibilizadores puede mejorar, no sólo el estado de androgenismo, recuperando la ovulación, sino de mejorar consecuencias propias, como el hirsutismo.³⁸

Los ácidos grasos representan una de las más importantes fuentes de energía del organismo. Pueden encontrarse en la circulación, formando parte de los triglicéridos, en complejos de lipoproteínas o como ácidos grasos libres.

Los niveles plasmáticos de ácidos grasos reflejan, de alguna manera, el contenido total de la grasa corporal.

Una de las complicaciones que presentan los sujetos afectados con obesidad es el incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres en plasma, los cuales son liberados a partir de que el tejido adiposo sufre actividad lipolítica. Las capacidades de llevar a cabo lipólisis son diferentes entre los depósitos de grasa como la grasa gluteofemoral, la grasa subcutánea abdominal y la grasa visceral, siendo este último compartimiento el que presenta mayor capacidad lipolítica.³⁹

Se ha propuesto que el incremento en los depósitos viscerales de grasa sea un sustrato, junto con la elevada capacidad lipolítica para elevar los niveles de ácidos grasos libres y su metabolismo: Subsecuentes superexposiciones de los tejidos hepáticos y extrahepáticos a esta hiperlipacidemia promueve alteraciones en la dinámica y efecto periférico de la insulina.

Ha sido demostrado que las mujeres con incremento de la grasa visceral tienen bajos rangos de captación de ácidos grasos por el tejido musculoesquelético, con una concomitante reducción de la síntesis de citrato, un marcador del ciclo de Krebs y de carnitina palmitoil transferasa.⁴⁰

Este perfil bioquímico puede favorecer el incremento de los depósitos grasos en el tejido musculoesquelético y provocar insulinoresistencia a este nivel. Estudios llevados a cabo en mujeres con obesidad visceral, utilizando 2-desoxiglucosa marcada, durante clamp hipoinsulinémico muestran resistencia a la insulina a nivel muscular, concomitante con la demostración por tomografía computarizada de infiltraciones grasas en musculoesquelético.⁴¹

Entonces el incremento de la grasa visceral, la elevación de la producción de ácidos grasos, la infiltración grasa intramuscular y la reducción de la oxidación de ácidos grasos libres a nivel musculoesquelético parecen ser los elementos que provocan la hiperlipacidemia y la obstrucción del efecto de la insulina a nivel tisular.

CONCLUSIONES

La asociación del incremento de la grasa visceral con componentes mórbidos como la resistencia a la insulina, con alteraciones en metabolismo intermediario y con hipertensión arterial, en un síndrome clínico, plurimetabólico, está más allá de la mera correlación estadística. Se han señalado alternativas de explicación fisiopatológica suficientes para establecer la relación causa-efecto, sin embargo, la descripción de alteraciones genéticas específicas de la grasa visceral, que originan clínica similar a la descrita, determina la posibilidad de que, una vez más, como sucede con otras alteraciones cronicodegenerativas, el incremento de grasa visceral y el síndrome metabólico sean la consecuencia de interacciones entre genética y medio ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vague J. La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesity. *Presse Medicale* 1947; 30: 339-340.
2. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. 1956. *Obes Res* 1996; 4: 204-212.
3. Després JP, Allard C, Tremblay A, Talbot J, Bouchard C. Evidence for a regional component of body fatness in the association with serum lipids in men and women. *Metabolism* 1985; 34: 967-73.
4. Björntorp P. Regional Obesity and NIDDM. *Adv Exp Med Biol* 1993; 334: 279-85.
5. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60.
6. Goran MI, Bergman RN, Gower BA. Influence of total vs visceral fat on insulin action and secretion in African-American and white children. *Obes Res* 2001; 9: 423-431.
7. Ross R, Shaw KD, Rissanen J, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 470-475.
8. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Kawamoto T, Kobatake T, Keno Y, Kotani K. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. *Int J Obes* 1990; 15: 853-859.
9. Riches FM, Watts GF, Hua J, Stewart GR, Naoumova RP, Barrett PHR. Reduction in visceral adipose tissue is associated with improvement in apolipoprotein B-100 metabolism in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2854-2861.
10. Barzilai N, She L, Liu B-Q, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48: 94-98.
11. Roncari DAK. Pre-adipose cell replication and differentiation. *TIBS* 1984; 9: 486-489.
12. Lau DCW, Shillabeer Z-H Li, Wong FE, Varzaneh and SC Tough. Paracrine interactions in adipose tissue development and growth. *Int J Obes* 1996; 20: S17-S25.
13. Comuzzie A, Allison D. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374-1377.
14. Bouchard C, Després JP, Rice T, Lemieux S, Perusse L, Rao DC. Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec family study. *Int J Obes* 1996; 20: 420-427.
15. Bouchard C, Després JP, Mauriége P. Genetic and non-genetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 34: 72-93.
16. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2044-2047.
17. Cao H, Hegele RA. Nuclear Lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Gen* 2000; 9: 109-112.
18. Faloiá E, Camilloni MA, Giacchetti G, Mantero F. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of some recent data. *Eating Weight Disord* 2000; 5: 116-123.
19. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J, Vidal H. Depot-Specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998; 47: 98-103.
20. Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Brodin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest* 1993; 92: 2191-2198.
21. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing disease of the omentum"? *Lancet* 1997; 349: 1210-1213.
22. Dieudonne M, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve M, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol* 1998; 274: C1645-C1652.
23. Montague CT, O'Rahilly SO. Causes and consequences of visceral adiposity: The perils and portliness. *Diabetes* 2000; 49 (6).
24. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. *Diabetes* 1997; 46: 342-347.
25. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1. In visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-803.
26. Huang TT, Johnson MS, Figueroa-Colon R, Dwyer JH, Goran MI. Growth of visceral fat, subcutaneous abdominal fat and total body fat in children. *Obes Res* 2001; 9: 283-289.
27. Goran MI, Nagy TR, Treuth MT et al. Visceral fat in Caucasian and African-American pre-pubertal children. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1703-1709.
28. Gower BA, Nagy TR, Goran MI. Visceral fat, insulin sensitivity and lipids in pre-pubertal children. *Diabetes* 1999; 48: 1515-1521.
29. Goran MI, Bergman RN, Gower BA. Influence of total vs. Visceral fat on insulin action and secretion in African-American and white children. *Obes Res* 2001; 9: 423-431.
30. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853-1859.
31. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes* 1996; 20: 291-302.
32. Björntorp P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. *Diabetes/Metabolism Res Rev* 1999; 15: 1-15.
33. Björntorp P. Abdominal fat distribution and disease: An overview of epidemiological data. *Ann Med* 1992; 24: 416-422.
34. Comings DE. Polygenic inheritance and micro/minisatellites. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 21-31.
35. Björntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome. Closely related central origin? *Blood Press* 2000; 9: 71-82.
36. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 1-16.
37. Nestler JE, Baralascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin

- diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with Polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1027-1032.
38. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of d-chiro inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-1320.
39. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989; 83: 1168-1173.
40. Simoneau J-A, Colberg SR, Thaete FL, Kelley DE. Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB J* 1995; 9: 273-278.
41. Kelley DE, Slasky BS, Janosky J. Skeletal muscle density: effect of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus A. *J Clin Nutr* 1991; 54: 509-515.