

# Tratamiento médico de la obesidad mórbida: alternativas actuales, límites y perspectivas

Miguel A. Rubio y Carmen Moreno

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

## Resumen

El tratamiento de la obesidad descansa fundamentalmente en la modificación de los factores ambientales (dieta, junto a una actividad física aeróbica regular y la modificación de hábitos de vida). En la práctica, la mayor parte del peso perdido se recupera a los 5 años en un elevado porcentaje de pacientes, particularmente entre los obesos mórbidos.

El objetivo del tratamiento médico debe centrarse en mejorar las comorbilidades asociadas a la obesidad, que pueden controlarse sustancialmente con pequeñas pérdidas de peso. Cualquier posibilidad de éxito pasa por un contacto continuado con una unidad especializada de obesidad que incluya la aplicación y el seguimiento de las pautas más adecuadas y detecte al mismo tiempo las alteraciones psicopatológicas asociadas con la alimentación.

El tratamiento farmacológico adyuvante con sibutramina u orlistat, cuando no se alcanzan los objetivos planteados con la dieta, puede conseguir pérdidas de peso del 10% en un plazo de más de 2 años. Sin embargo, su elevado coste y la imposibilidad de mantenerlos indefinidamente limitan su efectividad.

Medidas como las dietas de muy bajo contenido calórico o la eventual colocación de un balón intragástrico pueden justificarse cuando se precisa perder peso de manera rápida e importante.

Probablemente, el tratamiento farmacológico futuro de la obesidad se base en la combinación de varios fármacos que actúen en diferentes niveles de control de la ingesta y/o termogénesis. Sin embargo, por ahora, sólo la cirugía bariátrica puede brindar una respuesta efectiva a largo plazo en la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida.

**Palabras clave:** Obesidad mórbida. Nutrición. Tratamiento farmacológico. Balón intragástrico.

Correspondencia: Dr. M.A. Rubio.  
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Carlos.  
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: marubio@futurnet.es

## MEDICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY: CURRENT ALTERNATIVES, LIMITS AND PERSPECTIVES

The treatment of obesity lies mainly in modification of environmental factors (diet, together with regular aerobic exercise and lifestyle changes). In practice, a high percentage of patients will regain most of the weight lost within 5 years, especially those that are morbidly obese.

Medical treatment should focus on improving obesity-related comorbidities, which can be substantially controlled with small weight losses. Any chance of success must include long-term contact with a specialized obesity unit that includes the application and follow-up of the most appropriate measures and is able to detect diet-related psychopathological alterations in time.

When dietary measures are not completely successful, adjuvant drug treatment with sibutramine or orlistat can achieve a 10% weight loss at 2 years. However, the high cost of these drugs and the impossibility of their indefinite intake limit their effectiveness.

Measures such as very low-calorie diets or insertion of an intragastric balloon can be justified when rapid and considerable weight loss is required.

Future drug treatment of obesity will probably be based on the combination of several drugs that act on different levels of appetite control and/or thermogenesis. However, at present, only bariatric surgery can offer an effective long-term solution in most morbidly obese patients.

**Key words:** Morbid obesity. Nutrition. Pharmacological treatment. Intragastric balloon.

## Introducción

El incremento en la prevalencia de obesidad que se está experimentando en los países occidentales es un fenómeno que tiene la consideración de enfermedad epi-

démica<sup>1</sup>. El aumento de la masa corporal a expensas de tejido adiposo se asocia irremediablemente con una mayor frecuencia de comorbilidades<sup>2-4</sup>, que se traducen, por un lado, en un mayor gasto sanitario<sup>5</sup> y, por otro, en una menor expectativa de vida, similar a la producida por el tabaco<sup>6-8</sup>.

Los últimos datos que disponemos acerca de la prevalencia global de obesidad en España en el año 2000 (considerando un índice de masa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) indican que afecta al 14,5% de la población adulta entre 20 y 65 años, con una especial incidencia en las mujeres y en el colectivo de mayores de 55 años<sup>9</sup>. En relación con la prevalencia de obesidad mórbida (OM) en la población (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), las mujeres presentan una frecuencia del 0,7% frente al 0,3% de los varones. De igual manera, esta frecuencia se encuentra aumentada en el estrato de edad de 55 a 60 años (1,7%)<sup>9</sup>. En este contexto hay que destacar 2 aspectos: en primer lugar, que hay poblaciones españolas con una tasa de obesidad mórbida mucho más elevada, próximas al 3%<sup>10,11</sup>, y en segundo lugar, merece la pena resaltar un segmento de la población, entre el 2 y el 3%, que presenta un IMC entre 35 y 39,9 kg/m<sup>2</sup> y que desde el punto de vista clínico tiene las mismas características que los pacientes con OM, con una elevada comorbilidad y dificultad en el abordaje terapéutico<sup>12</sup>.

La obesidad es una enfermedad crónica compleja, producto de la interacción de la genética y el medio ambiente. Aunque el conocimiento de la fisiopatología de la obesidad ha crecido notablemente en los últimos años, abriendo nuevas posibilidades de tratamientos farmacológicos, de momento, el tratamiento actual de la obesidad descansa fundamentalmente en la modificación de los factores ambientales. Hasta ahora, los consensos sobre obesidad han demostrado que el tratamiento dietético junto a una actividad física aeróbica regular y la modificación de hábitos de vida son las únicas medidas que pueden garantizar una pérdida de peso mantenida a largo plazo (nivel de evidencia A y grado de recomendación I)<sup>13,14</sup>. Precisamente, éste es el punto débil del tratamiento de la obesidad, ya que necesita una responsable implicación por parte tanto del paciente como del equipo terapéutico, que permita una motivación continua, sin menoscabar la importancia que tendría el apoyo institucional en prevenir y tratar esta enfermedad<sup>15</sup>. No obstante, en la práctica habitual, la falta de atención integral al obeso, la escasa adherencia a los programas educativos y otros factores favorecen que la mayor parte del peso perdido se recupere al cabo de 5 años en un elevado porcentaje de pacientes<sup>13</sup>. Estos "fracasos" son más evidentes en personas con OM, en los que la necesidad de pérdida ponderal debe esperarse más allá de unos pocos kilos. La experiencia de malogrados resultados en el tratamiento médico de los sujetos con OM predispone con frecuencia al facultativo a eludir un tratamiento no quirúrgico. Precisamente, como no todos los pacientes con OM pueden ser candidatos a la cirugía bariátrica, en esta revisión se hará especial hincapié en los tratamientos médicos que se pueden brindar al sujeto con OM para poder perder peso y mejorar su calidad de vida.

## Objetivos del tratamiento

El objetivo de la pérdida de peso en el paciente con OM básicamente debería centrarse en mejorar las comorbilidades<sup>16</sup>. Con pequeñas pérdidas de peso, por ejemplo de 10 kg, se pueden mejorar de una manera importante las enfermedades asociadas a la obesidad (tabla 1), de manera que clínicamente resulte mucho más fácil el tratamiento de ciertas complicaciones, como la resistencia a la insulina y la diabetes, la hipertensión arterial o los trastornos respiratorios del sueño. Intentar conseguir pérdidas de peso del 20-30% con el tratamiento médico es un objetivo difícilmente alcanzable, pero no imposible en algunos casos. Para garantizar el "éxito" en la pérdida de peso, el tratamiento médico de la OM debe plantearse en el seno de una unidad de obesidad especializada en el tratamiento de este tipo de pacientes. Los fracasos están previamente garantizados si no se cuenta con la experiencia suficiente en el manejo de dietas hipocalóricas y/o hiperproteínicas, junto con otras fórmulas líquidas de muy bajo contenido calórico, así como un vasto conocimiento del arsenal terapéutico, de la educación nutricional y del seguimiento frecuente en las consultas de nutrición/enfermería. En este sentido, una consulta especializada no debe analizar solamente las repercusiones que tiene el exceso ponderal sobre otros órganos y aparatos, sino que también ha de saber detectar las alteraciones psicopatológicas asociadas con la alimentación. Hasta un 30% de las personas con OM presentan trastornos de la conducta alimentaria del tipo "trastorno por atracón" (*binge eating syndrome*), como consecuencia de la baja autoestima, rechazo social, problemas emocionales, relaciones interpersonales, ansiedad, depresión, etc.; situaciones que requieren no sólo una evaluación psicológica, sino también un tratamiento conductual y/o farmacológico apropiados<sup>17,18</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, tanto el paciente como la familia deben implicarse activamente en este tratamiento, a menudo difícil y de larga duración, alejándose de los estigmas asociados a la obesidad y de la búsqueda de remedios "milagrosos" que prometan solucionar a corto plazo todo el problema<sup>19</sup>.

TABLA 1. Beneficios de la pérdida de 10 kg

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Presión arterial                     | Disminución de 10 mmHg de la PAS<br>Disminución de 20 mmHg de la PAD  |
| Diabetes                             | Reducción > 50% del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2<br>Disminución de un 30-50% de la glucemia plasmática en ayunas<br>Disminución de un 15% en las concentraciones de HbA <sub>1c</sub> |
| Lípidos                              | Disminución de un 10% del colesterol total<br>Disminución de un 15% en las concentraciones de cLDL<br>Disminución de un 30% en las concentraciones de triglicéridos                                     |
| Síndrome apnea obstructiva del sueño | Disminución > 50% de los episodios de apneas  |
| Mortalidad                           | Reducción de un 20-30% en la mortalidad por cualquier causa   |

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

## Tratamiento dietético

El tratamiento dietético de la OM inicialmente no se aleja de los principios elementales del tratamiento nutricional de otros grados de obesidad. Fundamentalmente, el planteamiento nutricional debe circunscribirse a una reducción moderada de la ingesta energética, aproximadamente en torno a un déficit diario de 500-1.000 kcal sobre las necesidades estimadas. El objetivo de pérdida de peso promedio es reducir entre 0,5-1 kg/semana, de tal manera que en un período aproximado de 6 meses se consiga alcanzar la meta propuesta de, al menos, un 10% del peso corporal inicial<sup>13</sup>. Una dieta más restrictiva conduce a una disminución brusca de la tasa metabólica basal y, como consecuencia, se produce un estancamiento en la progresión de la pérdida de peso. Además, la monotonía de este tipo de dietas favorece el abandono por parte del paciente. Si tras 2-3 meses de seguimiento no se alcanza el ritmo de pérdida de peso previsto, entonces se pueden emplear otras medidas que impliquen una restricción más importante del aporte energético. En la mayoría de las ocasiones los pacientes ya refieren haber realizado numerosas dietas con anterioridad con escaso éxito. Es prudente analizar, mediante encuestas y registros alimentarios, la veracidad de dichas afirmaciones, ya que la mitad de los obesos tiende a subestimar su verdadera ingesta de alimentos<sup>20</sup>.

Existe controversia sobre la distribución de nutrientes a la hora de planificar una alimentación hipocalórica. En general, se acepta que la restricción de la ingestión de grasa es la manera más eficaz de reducir el aporte calórico, simplemente porque la densidad energética de la grasa es más del doble que la de los hidratos de carbono y las proteínas. Una dieta baja en grasa y alta en hidratos de carbono, incluso sin control en la ingesta energética total, consigue pérdidas moderadas de peso de 2-5 kg en 6 meses<sup>21-24</sup>. El análisis de varios estudios ha puesto de manifiesto que por cada reducción del 10% de la energía en forma de grasa se produce una disminución de peso de 500 g/mes<sup>25</sup>. Una dieta alta en hidratos de carbono y fibra incrementa la sensación de saciedad, y es ligeramente hiperproteína, por lo que ayuda a conservar la masa magra. En el otro lado de la balanza se encuentran las dietas hiperproteínicas e hipergrasas, popularizadas por el Dr. Atkins. Hasta hace muy poco no se habían llevado a cabo ensayos clínicos comparativos con este tipo de dietas. Recientemente, se ha publicado una serie de estudios diferentes que demuestran que las dietas hiperproteínicas y bajas en hidratos de carbono favorecen la pérdida de peso a medio plazo (6 meses) en una cuantía superior a la que producen las dietas bajas en grasas<sup>26-28</sup>, eficacia puesta también de manifiesto en sujetos con OM y síndrome metabólico<sup>29</sup>. Aunque estos datos preliminares sugieren que este tipo de dietas son más efectivas que las bajas en grasas, sin incidir negativamente en los factores de riesgo cardiovascular<sup>26-29</sup>, no cabe duda de que pueden presentar algunos inconvenientes poco deseables, como la escasa ingesta de fibra y vitaminas antioxidantes o el incremento de grasas, aspectos ciertamente negativos en el desarrollo de enfermedades como la arteriosclerosis y algunos tipos de cáncer<sup>30</sup>. En último caso, parece que lo importante a la hora

de reducir el peso con estas dietas no sería tanto el reparto de nutrientes, sino más bien el grado de restricción energética final que ingiere el paciente<sup>26</sup>.

Obviamente, el ejercicio tiene un papel fundamental en el control del peso tanto a corto como a largo plazo. En primer lugar, porque tiende a preservar la masa magra y la tasa metabólica basal del sujeto; en segundo lugar, porque en sí mismo ayuda a mejorar aspectos metabólicos, como la resistencia a la insulina, tan íntimamente ligada con la obesidad y las comorbilidades metabólicas<sup>31</sup>. Pero, sin duda, lo más importante es que únicamente la práctica regular de ejercicio físico es lo que permite que se mantenga el peso perdido a largo plazo. La experiencia de más de 3.000 personas con obesidad que habían intentado previamente perder peso sin éxito demuestra que, cuando fueron incluidas en un programa educacional con dieta hipocalórica, modificación del estilo de vida y práctica regular de ejercicio físico moderado, equivalente a una hora diaria, consiguieron mantener una pérdida de peso sostenida mayor de 30 kg durante más de 5 años<sup>32</sup>. En otro análisis de diferentes estudios realizados entre 1931 y 1999, se describe que el 15% de los pacientes con obesidad fueron capaces de perder un promedio de 11 kg después de 15 años de seguimiento siempre y cuando la dieta fuera acompañada de terapia de grupo, modificación de hábitos de vida (incluida la actividad física habitual) y el seguimiento intensivo por parte del equipo terapéutico<sup>33</sup>. Una vez más, estos datos ponen de relieve que para implementar estos elementos del tratamiento de la obesidad exige necesariamente un contacto continuado con un grupo de trabajo expresamente dedicado al tratamiento integral de la obesidad.

## Tratamiento farmacológico

La pérdida de peso puede incrementarse con el tratamiento farmacológico adyuvante cuando no se alcanza el objetivo planteado con la dieta. Hoy día, los 2 únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la obesidad son la sibutramina y el orlistat<sup>34</sup>. La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que produce una sensación de saciedad precoz. Los estudios clínicos señalan que el promedio de pérdida de peso con este tipo de tratamiento se encuentra alrededor del 10% a largo plazo (evaluaciones a 2 años)<sup>35-38</sup>, pero pierden su efectividad si se abandona el tratamiento. Hay que tener precaución a la hora de asociar la sibutramina en pacientes con hipertensión arterial mal controlada, enfermedad coronaria o glaucoma. El orlistat es un fármaco inhibidor de la lipasa pancreática que impide la absorción de un 30% de la grasa ingerida. Las pérdidas de peso mantenidas largo plazo se encuentran alrededor del 10% del peso inicial<sup>39-41</sup>. Sin embargo, el elevado coste de estos tratamientos, no financiables por el sistema sanitario, y la aparición de algunos efectos indeseables (poco frecuentes) limitan la posibilidad de realizar un tratamiento prácticamente indefinido, como sucedería con otras enfermedades crónicas, lo que contribuirá a la aparición de un fracaso del tratamiento más tarde o más temprano. Otros fármacos que se utilizan en el tratamiento de la obesidad suelen tener asociadas otra indicación terapéu-

tica, como sucede en los pacientes que presentan "trastorno por atracón" o compulsiones alimentarias, en las que se puede emplear fluoxetina a dosis elevadas (40-60 mg/día) o bien topiramato, un fármaco antiepileptico que actúa sobre el sistema GABAérgico que es capaz de controlar el apetito y las crisis compulsivas alimentarias<sup>42,43</sup>. En ocasiones, también se ha utilizado con éxito el bupropión, un agente que se emplea en la deshabitación del tabaco, pero que ejerce también una acción antidepresiva y cuya acción se centra en su capacidad para impedir la recaptación de dopamina y noradrenalina<sup>44-46</sup>. Ninguna de estas opciones ha demostrado una mayor efectividad que el orlistat o la sibutramina a corto plazo. Existen otros fármacos que formarán parte del arsenal terapéutico de la obesidad a medio plazo, cuyos mecanismos de acción se dirigen a controlar el papel que tienen ciertas hormonas y neurotransmisores en el control del apetito a escala gastrointestinal (colecistocinina, *glucagon like peptide-1*, grelina, etc.) o central (neuropéptido Y, leptina, sistema cannabinoides, etc.)<sup>47-49</sup>. Lo más probable es que el tratamiento farmacológico futuro de la obesidad sea susceptible de la combinación de varios fármacos que actúen en diferentes niveles del control de la ingesta y/o termogénesis.

### Dietas de muy bajo contenido calórico

Las dietas de muy bajo contenido calórico (DMBC o VLCD [*very low calorie diet*]) son aquellas que aportan entre 400 y 800 kcal/día. Reducir el contenido energético a cotas inferiores a las 800 kcal implica utilizar alimentos con alta densidad energética, lo que resulta bastante difícil de llevar a la práctica. Por este motivo, las DMBC suelen aportarse como una dieta-fórmula (líquida o en polvo) que garantece el aporte de todos y cada uno de los nutrientes imprescindibles<sup>50,51</sup>. De esta manera, se garantiza, por ejemplo, el aporte de proteínas necesario para mantener la masa magra. Actualmente, las indicaciones de este tipo de dietas se reservan para pacientes con OM. El empleo de las DMBC está justificado cuando es necesario perder peso de una manera rápida e importante, pero siempre como una fase inicial de un programa de reducción ponderal a largo plazo (que incluya cambios de hábitos e incremento de la actividad física), con la finalidad de disminuir o mejorar la comorbilidad asociada a la obesidad<sup>52-54</sup>, como por ejemplo optimizar el control metabólico de una diabetes o de una hipertensión arterial, mejorar una situación de insuficiencia respiratoria grave o de alteraciones mecánicas que impidan la movilidad (ciática, osteoartritis, etc.) y/o que precisen un procedimiento diagnóstico y/o terapéutico preferente que no se pueda realizar si no baja de peso (exploración por tomografía computarizada [TC], cirugía traumatológica, etc.). Por este motivo, se recomienda utilizar las DMBC como único tratamiento durante un período de entre 8 y 16 semanas, en función del grado de obesidad del paciente. Períodos más cortos de tratamiento, inferiores a 6 semanas, no tienen mucho sentido, si el propósito de la instauración de las DMBC es producir la máxima pérdida de peso en períodos relativamente cortos. El tratamiento con DMBC puede realizarse de manera continua o intermitente<sup>55</sup>, en combinación con un fármaco o incluso

puede ensayarse la sustitución de una o más comidas al día por una dieta-fórmula en la fase de mantenimiento tras la pérdida de peso<sup>56</sup>, pero en cualquier caso este tipo de planteamientos debe prescribirse y vigilarse con estricta supervisión médica especializada, que conozca las limitaciones y los efectos secundarios que pueden producir<sup>57,58</sup>.

A menudo se ha esgrimido la necesidad de conseguir una rápida pérdida de peso, habitualmente recurriendo al empleo de DMBC, con la idea de reducir el riesgo quirúrgico que en sí mismo lleva implícito la obesidad. En un reciente estudio de cohortes sobre 6.336 pacientes que requerían cirugía electiva y en el que se incluía a obesos mórbidos, se ha demostrado que la obesidad no constituye de modo alguno, en ninguno de sus grados, un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones posquirúrgicas<sup>59</sup>, de tal manera que los autores consideran que no está justificado diferir o rechazar cualquier intervención quirúrgica en función sólo del excesivo peso corporal que pueda presentar el paciente<sup>59</sup>.

### Balón intragástrico

Recientemente ha comenzado a extenderse la colocación endoscópica de un balón intragástrico lleno de suero salino que limita la ingestión de alimentos<sup>60</sup>. Esta nueva modalidad presenta menos inconvenientes y complicaciones que los primeros balones colocados en la década de los ochenta<sup>61-63</sup>. Mediante este mecanismo restrictivo se consiguen pérdidas de alrededor 15 kg en 6 meses<sup>64-67</sup>. Podría ser una opción en pacientes con OM no candidatos a cirugía bariátrica que precisen perder peso de manera significativa y que sean incapaces de tolerar una dieta hipocalórica y/o tengan contraindicación al empleo de fármacos coadyuvantes. En este sentido, tanto las indicaciones como los resultados serían superponibles a los obtenidos con DMBC. La mayoría de los autores que propugnan la colocación del balón intragástrico lo indican como método eficaz para conseguir una rápida reducción de peso antes de una cirugía general electiva o de tipo bariátrico. Pero hay que sopesar claramente las indicaciones de esta técnica no quirúrgica, ya que no está exenta de efectos indeseables (la gran mayoría presenta con frecuencia náuseas y vómitos), algunos de ellos graves, como la perforación gástrica<sup>65</sup>. Por otro lado, siempre se tratará de una opción de tratamiento a corto plazo (habitualmente 6 meses), por lo que el peso puede ser fácilmente recuperado tras la retirada del balón. Por último, quedaría por solventar si esta aplicación tendría lugar dentro de los esquemas económicos que se destinan en las instituciones públicas al tratamiento de la obesidad.

### Conclusiones

El tratamiento médico de la OM puede ser efectivo a corto y medio plazo, siempre que el planteamiento terapéutico empleado (diferentes modalidades de dietas hipocalóricas junto a un tratamiento farmacológico, modificación de conducta y ejercicio físico continuado) se instaure bajo la supervisión de un equipo multidisciplina-

rio especializado en este tipo de tratamientos. El objetivo de la mayoría de estas aproximaciones será mejorar las comorbilidades asociadas a la OM y/o actuar ante la necesidad de perder peso en un corto período, o bien por la imposibilidad de realizar una cirugía bariátrica. Lamentablemente, en nuestro ámbito, mantener la pérdida de peso a largo plazo en estos sujetos suele ser una anécdota; en espera de potenciales tratamientos farmacológicos futuros, por ahora sólo la cirugía bariátrica puede brindar una respuesta efectiva a largo plazo en la mayoría de los pacientes con OM.

## Bibliografía

1. Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes* 1995;19(Suppl 3):1-4.
2. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-60.
3. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
5. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas (hipertensión, hiperlipidemias y diabetes). Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krieff, 1999.
6. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Wealth CW. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
7. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneaux L, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
8. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-93.
9. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;120:608-12.
10. División JA, Sanchís C, Artigao LM, García Gosálvez F, López Abril J, Naharro F, et al. Prevalencia de obesidad y su relación con el riesgo cardiovascular en la población general de Albacete. *Aten Primaria* 1998;21:205-12.
11. De Pablos Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F. Prevalence of obesity in a canarian community. Association with type 2 diabetes mellitus: the Guía Study. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:557-60.
12. Matamoros P, Rubio MA, Gutiérrez JA, Fernández C. Prevalencia de obesidad en Madrid. *Endocrinología* 2001;48:130-4.
13. NHLBI Obesity Task Force. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):S51-209.
14. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes* 1997;21:941-7.
15. Hitchcock Noël P, Pugh JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ* 2002;325:757-61.
16. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther* 1996;18:1006-35.
17. Hill AJ, Williams J. Psychological health in a non-clinical sample of obese women. *Int J Obes* 1998;22:578-83.
18. Gluck ME, Geliebter A, Sator T. Night eating syndrome is associated with depression, low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese outpatients. *Obes Res* 2001;9:264-7.
19. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Rev* 2001;9(Suppl 1):S1-40.
20. Lightman SW, Pisarka K, Berman ER. Discrepancy between self-reported and actual intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med* 1995;332:621-8.
21. Pirozzo S, Summerbel C, Cameron C, Glasziou P. Should we recommend low-fats diets for obesity? *Obes Rev* 2003;4:83-90.
22. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WHM, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of *ad libitum* dietary intervention studies. *Int J Obes* 2000;24:1545-52.
23. Hajduk CL, Roberts SB, Saltzman E. Dietary treatment of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2001;8:240-6.
24. Saris WHM, Astrup A, Prentice AM, Zunft HJF, Formiguera X, Verboeket-van de Venne WPHG, et al. Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study. *Int J Obes* 2000;24:1310-8.
25. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-73.
26. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumhold HM, Olkin I, Gardner CD, et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets. A systematic review. *JAMA* 2003;289:1837-50.
27. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:1617-23.
28. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-90.
29. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074-81.
30. Bray GA. Low-carbohydrate diets and realities of weight loss. *JAMA* 2003;289:1853-5.
31. McInnis KJ, Franklin BA, Rippe JM. Counseling for physical activity in overweight and obese patients. *Am Family Physician* 2003;67:1249-56.
32. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001;21:323-41.
33. Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of the studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev* 2000;1:113-9.
34. Leung WY, Neil TG, Chan TG, Tomlinson B. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 2003;25:58-80.
35. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.
36. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1331-9.
37. Smith IG, Goulder MA. Randomised placebo control trial of long term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001;50:505-12.
38. Barkeling B, Elfhang K, Rooth P, Rössner S. Short-term effects of sibutramine on appetite and eating behaviour and the long-term therapeutic outcome. *Int J Obes* 2003;27:693-700.
39. Sjögström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HPF, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352:167-72.
40. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
41. Krempf M, Louvet J-P, Allanic H, Miloradovich T, Joubert J-M, Attali J-R. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *Int J Obes* 2003;27:591-7.
42. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Karim RM, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:255-61.
43. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. for the US topiramate research group. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003;11:722-33.
44. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR II, Logue EJ, Dreznar MK, Krishnan KRR. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001;9:544-51.
45. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka KJ, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-

- blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002;10:633-41.
46. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002;10:1049-56.
  47. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev* 2003;4:25-42.
  48. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2462-9.
  49. Donnelly R. Researching new treatments for obesity: from neuroscience to inflammation. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:1-4.
  50. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very calorie diet, behaviour therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes* 1989;13(Suppl 2):39-46.
  51. Pi-Sunyer X. The role of very-low-calorie diets in obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;56(Suppl 1):S240S-3.
  52. Foster GD, Wadden TA, Peterson FJ, Letizia KA, Barlett SJ, Conill AM. A controlled comparison of three very-low calorie-diets: effects on weight, body composition, and symptoms. *Am J Clin Nutr* 1992;55:811-7.
  53. Rössner S, Flaten H. VLCD versus LCD in long-term treatment of obesity. *Int J Obes* 1997;21:22-6.
  54. Torgerson JS, Agren L, Sjöström L. Effects on body weight of strict or liberal adherence to an initial period of VLED treatment. A randomised, one year clinical trial of obese subjects. *Int J Obes* 1999;23:190-7.
  55. Rössner S. Intermittent vs continuous VLCD therapy in obesity treatment. *Int J Obes* 1998;22:190-2.
  56. Heymsfield SB, Van Mierlo CAJ, Van der Knaap HCM, Heo M, Frier HI. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes* 2003;27:537-49.
  57. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev* 2001;2:61-72.
  58. Anderson JW, Hamilton CC, Brinkman-kaplan V. Benefits and risks of an intensive very-low calorie diets program for severe obesity. *Am J Gastroenterol* 1992;87:6-15.
  59. Dindo D, Muller MK, Weber M, Cavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet* 2003;361:2032-5.
  60. Wahlen CH, Bastens B, Herve J, Malmendier C, Dallemande B, Jehaes C, et al. The Bioenterics intragastric balloon (BIB): how to use it. *Obes Surg* 2001;11:524-7.
  61. Lindor KD, Hughes RW Jr, Ilstrup DM, Jensen MD. Intragastric balloons in comparison with standard therapy for obesity – A randomized, doubled-blind trial. *Mayo Clin Proc* 1987;62:992-6.
  62. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intragastric balloons for morbid obesity: results, patient tolerance and balloon life span. *Br J Surg* 1990;77:76-9.
  63. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN, Veldhuyzen-Offermans EA. Intragastric balloon in the treatment of super-morbid obesity. Double-blind, sham-controlled, crossover evaluation of 500-milliliter balloon. *Gastroenterology* 1990;99:362-9.
  64. Loffredo A, Cappuccio M, De Luca M, De Werra C, Galloro G, Nadello M, Forestieri P. Three years experience with the new intragastric balloon, and preoperative test for success with restrictive surgery. *Obes Surg* 2001;11:330-3.
  65. Totte E, Hendrickx L, Pauwels M, Van Hee R. Weight reduction by means of intragastric device: experience with the bioenterics intragastric balloon. *Obes Surg* 2001;11:519-23.
  66. Evans JD, Scott MH. Intragastric balloon in the treatment of patients with morbid obesity. *Br J Surg* 2001;88:1245-8.
  67. Doldi SB, Micheletto G, Perrini MN, Librenti MC, Rella S. Treatment of morbid obesity with intragastric balloon in association with diet. *Obes Surg* 2002;12:583-7.