

Obesidad. El azote y sus remedios

J. M. Sillero F. de Cañete

Puede quizá extrañar que un internista como yo y no un nutriólogo se ocupe de este tema, hoy que la medicina está –por así decir– tan compartimentalizada. En contra de este criterio, personalmente pienso que si la obesidad afecta y compromete tan diversas áreas del organismo y es factor de riesgo o consolidación de tantas enfermedades, nadie como el internista para ofrecer una visión holista, globalizada, del proceso (1).

Nos enfrentamos por lo demás a un asunto que da motivo no para una conferencia, sino para todo un curso. Por eso hay que decidirse por elegir algunas parcelas más relevantes con carácter selectivo. Por lo pronto, hay a mi juicio dos formas de contemplar la obesidad: una teórica o de tipo fisiopatológico, que atiende más bien a desentrañar el misterio de por qué se engorda (incluso en el caso de sujetos que parecen no ingerir demasiadas calorías y no quebrantan el balance aporte/gasto calórico), ponderándose la influencia de factores genéticos y nutricionales (natura vs. nurtura), entre otros aspectos. Luego hay otra modalidad de abordaje más clínica y práctica, que trata de deslindar su magnitud, consecuencias y forma de combatirla. Es obvio que, en el contexto en que nos desenvolvemos, esta segunda opción resulta más lógica. (Fig. 1).

OBESIDAD. GENERALIDADES

- (a) La obesidad, terreno del internista
- (b) Enfoques para su estudio:
 - Fisiopatológico
 - Clínico-terapéutico

Figura 1.

De acuerdo con estas consideraciones, el sumario de nuestra charla puede establecerse así:

- A) Aspectos conceptuales: definición y prevalencia.
- B) Importancia clínica del sobrepeso.
- C) Recursos contra la obesidad.
- D) Conducta práctica ante el obeso.

A) Aspectos conceptuales

Se incluyen definiciones y prevalencia.

1. Definiciones.

Aunque existen diversos tipos de obesidad (2), en relación a su origen (exógena o alimentaria o neuroendocrina), distribución corporal de la sobrecarga grasa (truncular superior o tipo «fresa», inferior o tipo «pera» y abdominal tipo «manzana», esta última de connotaciones más peyorativas),

Palabras clave: Obesidad. Definición. Prevalencia. Clínica. Tratamiento.

Fecha de recepción: Mayo 2002.

Seminario Médico

Año 2002. Volumen 54, N.º 2. Págs. 89-100

composición del tejido adiposo (exceso del número de adipocitos, cada uno con carga de grasa normal, o cuantía normal de estas células, cada una con carga grasa exagerada; la primera de peor pronóstico en cuanto a su manejo) (Fig 2), etc, es lo cierto

VARIEDADES DE OBESIDAD	
• Según origen.....	exógena o alimentaria endógena o neuroendocrina
• Según distribución.....	truncular superior (tipo fresa) truncular inferior (tipo pera) abdominal alta (tipo manzana)
• Según composición del tejido adiposo.....	con exceso del número de adipocitos carga exagerada en cada adipocito

Figura 2.

que existe acuerdo generalizado en aceptar ciertos parámetros como definitorios. Se basan éstos en el que se llamaba anteriormente cociente de Quetelet y ahora se conoce como Índice de Masa Corporal (IMC), que responde a la conocida fórmula (Fig. 3)

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$$

Se considera que un sujeto tiene un peso normal cuando su IMC está entre 18 y 24.9; por debajo de este rango hablamos de delgadez y por encima de engrosamiento. Pero este último tiene sus categorías, de acuerdo a su magnitud:

- se habla de sobrepeso simple cuando el IMC se sitúa entre 25 y 29.9;
- hay por definición obesidad si alcanza supera el nivel de 30;

DEFINICIÓN DE OBESIDAD	
$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$	
• Peso normal.....	18 a 24.9
• Sobrepeso	25 a 29.9
• Obesidad.....	30 o más
• Obesidad intensa.....	35 o más
• Obesidad mórbida....	40 o más

Figura 3.

- la obesidad se considera intensa con IMC de 35;
- y se habla de obesidad mórbida cuando llega o excede de 40. El calificativo de mórbida expresa bien su carácter de enfermedad seria, que no pocas veces obliga a plantear recursos drásticos de tipo quirúrgico para su corrección. (Figs. 4, 5 y 6).

2. Prevalencia

Si la obesidad es un problema sanitario importante, se debe entre otras razones a su extensión en la especie humana. Puede decirse que un tercio de la población en los países desarrollados tiene sobrepeso y una cuarta parte es descaradamente obesa, ya que muestra un IMC de 30 ó más (3).

Además de estas cifras de prevalencia preocupantes, se observa un paulatino aumento, fruto sin duda de una alimentación errónea y excesiva y del creciente sedentarismo. Así, en EE.UU. en los últimos 20 años, la prevalencia de la obesidad se ha incrementado en un 75% (4); en los niños, aún más: 100%. Hay que señalar que la obesidad infantil viene definida por un IMC en el percentil 95 o más de lo que corresponde según edad y sexo (5).

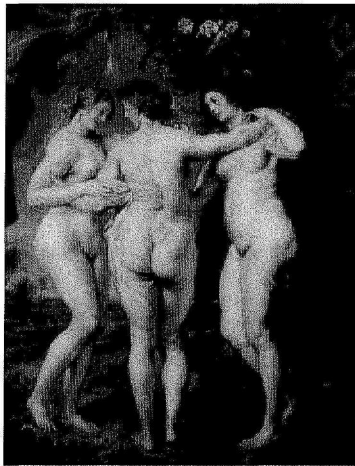


Figura 4.



Figura 5.



Figura 6.

A todo ello se une el hecho, repetidamente demostrado, de la reducción de la esperanza de vida del obeso en relación con la de la población general en su conjunto. Recordemos a este respecto por ejemplo el gran estudio conocido como Nurse's Study, de seguimiento a largo plazo de una amplia cohorte de mujeres –profesionales de enfermería–; se concluyó no sólo en el perjuicio de la hiperponderosis, sino también de las oscilaciones significativas del depósito de grasa a lo largo de la vida (1). De modo que no sabe uno qué es peor: si permanecer grueso o perder peso para pronto recuperarlo... Como consecuencia de estos hechos y su reconocimiento público, los intentos terapéuticos para remediarlo tienen también magnitudes importantes en cuanto a coste. Refiriéndonos solamente a medicación (y dejando a un lado otros gastos por manipulación alimenticia), en EE.UU. durante el año 1999 se registró un gasto de 321 millones de dólares (6). Y eso contando con que sólo se trata con fármacos una pequeña fracción de los obesos (10% de mujeres y 3% de varones) (7) (Fig. 7).

B) Influencia clínica del sobrepeso

Parafraseando aquella famosa expresión de Sadam Hussein cuando dijo que la guerra del Golfo era «la madre de todas las guerras», podemos afirmar que la obesidad debe ser considerada a justo título como madre de muchas importantes enfermedades. Y cada día este espectro morboso acrece.

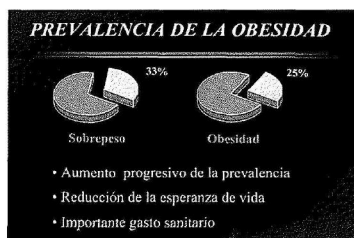


Figura 7.



Yo recuerdo cuando hace más de medio siglo estudiaba Patología Médica y se me decía que la obesidad es pernicioso para la piel, porque lo hace proclive a infecciones, en relación a su humedad y pliegues; para el aparato respiratorio, porque causa hipoventilación y tendencia a bronquitis repetitivas; para el locomotor, con las conocidas osteoartritis de sobrecarga, especialmente en rodillas; para el digestivo, al favorecer una particular incidencia de estreñimiento, más casos de hernia de hiato, litiasis biliar y hasta graves episodios de pancreatitis aguda; incluso se ponderaba entonces el papel de la grasa «alrededor del corazón» como posible causa de disfunción cardíaca (Fig. 8), etc (2).

Ahora conocemos otras repercusiones entonces no mencionadas, por ignoradas. Es

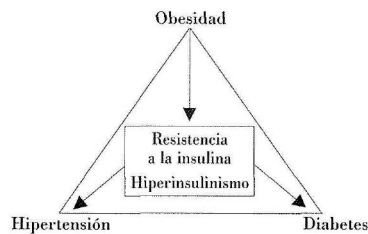
CLÍNICA DE LA OBESIDAD (1)	
• Piel.....	Sudoración. Infecciones
• Ap. respiratorio.....	Hipoventilación. Bronquitis
• Ap. locomotor.....	Osteoartritis de sobrecarga
• Ap. digestivo.....	Hernia hiatal. Litiasis biliar. Pancreatitis
• Ap. circulatorio.....	Hipertensión. Coronariopatía

Figura 8.

el caso del síndrome de apnea del sueño obstructiva, en el que influye mucho el depósito de grasa en el cuello (8); también de la llamada «esteatohepatitis no alcohólica», un depósito importante y no inocuo en el hígado del obeso (9). Y hasta sabemos que su riñón tampoco es modelo de funcionalismo normal, ya que la hiperperusión e hiperfiltración glomerular recuerdan al riñón del diabético (10) (Fig. 9).

Pero sobre todo hay que ponderar el rol de la obesidad en cuanto factor de riesgo metabólico y vascular: la obesidad predispone a diabetes (tipo 2 o de la madurez) y a hipertensión-aterosclerosis, con todas sus consecuencias (11).

Eso puede expresarse gráficamente así:



CLÍNICA DE LA OBESIDAD (2)	
Novedades:	
•	Esteatohepatitis no alcohólica
•	Síndrome de apnea del sueño
•	Riñón del obeso

Figura 9.

En el centro del triángulo maligno se ubica un dato metabólico importante: la resistencia a la insulina, tanto en lo que se refiere a su papel en la glucogénesis hepática como, y particularmente, al consumo periférico de glucosa, principalmente en músculo. La resistencia a la insulina conlleva un estímulo a su secreción pancreática adicional, hiperinsulinismo para mantener un perfil glicémico adecuado. Ahora bien: la hiperinsulinemia es deletérea para la pared vascular, y esta constatación ha promovido su consideración como factor de riesgo de primer orden, al mismo título que hipertensión, exceso de colesterol, tabaquismo, diabetes, obesidad y herencia positiva. Existe un cuadro, conocido como síndrome X o metabólico-hipertensivo, que aglutina todos estos disturbios e incluye obesidad (no obligada), hipertensión arterial, disglucosia o diabetes franca, cambios lipídicos, hiperuricemia y —como elemento metabólico básico— resistencia a la insulina e hiperinsulinismo (12). Un hiperinsulinismo a la postre efímero, porque el sobreesfuerzo secretor de las ínsulas pancreáticas se agota y aparece la diabetes franca tipo 2 o de la madurez, tan frecuentemente asociada a obesidad.

Todas estas consideraciones forman ya parte de una doctrina clásica, y justifican la procedencia de una amplia lucha contra la obesidad, como verdadero azote social.

C) Recursos contra la obesidad

Si hemos titulado nuestra disgresión «Obesidad. El azote social y sus remedios», es lógico que sin más dilaciones comentemos ahora la naturaleza y el valor de estos últimos, su aplicación y resultados.

Empezando por este último extremo, debemos subrayar que el manejo de la obesidad resulta de los más ingratos, porque el fracaso terapéutico es la norma y no la excepción: a largo plazo, así ocurre en el 90% de los casos. En este sentido, el exceso de grasa es menos abordable que el cáncer, en el que se alcanzan un 50% o más de curaciones (13). Dicho esto, podemos plantearnos un par de importantes cuestiones previas (Fig. 10):

**TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.
CUESTIONES PREVIAS**

- Frecuencia del fracaso terapéutico.
- ¿Cuándo tratar?... IMC \geq 30
IMC $>$ 25 + 2 factores de riesgo vascular
- ¿Cómo tratar?... Iniciar con procedimientos no farmacológicos
Si no hay respuesta, farmacoterapia.

Figura 10.

- ¿Cuándo tratar? Nuestra respuesta es matizada. Si el IMC se sitúa en 30 o más, el tratamiento es sistemático, se impone siempre. Cuando el sujeto se encuentra en sobrepeso simple (25 a 29.9), hay que aplicar terapia si existe riesgo vascular evidente (presencia de dos o más factores de riesgo) (14).

- ¿Cómo tratar? El manejo del obeso incluye dos tipos de procedimientos, farmacológicos y no farmacológicos. Sin duda éstos son de primera importancia, tanto más cuanto que por su concurso pueden obtenerse los mejores resultados, y también —todo hay que decirlo— porque nuestro arsenal medi-

camentoso dista en el momento presente de ser satisfactorio.

1. Enfoques no farmacológicos.

Aunque nuestra finalidad al ofrecer esta conferencia es poner al día la medicación antiobesidad, es obligado hacer algunas referencias respecto a estos recursos fundamentales: dieta y ejercicio. (Fig. 11).

a) No es nuestra intención ofrecer dietas alimenticias aptas para el obeso; las hay buenas y abundantes. Solamente aludiremos a algunas ideas elementales pero imprescindibles. (Fig. 12).

- Somos partidarios de una alimentación variada, diversa en su contenido. Y ello por dos razones: primero, porque las dietas muy unilaterales (cetógena, proteica, vegetariana estricta, etc) son a la larga nocivas, peligrosas; segundo, porque la monotonía que implican engendra hastío y finalmente re-

**TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.
ENFOQUES NO FARMACOLÓGICOS.**

- A. Dieta alimenticia
- B. Terapia conductual
- C. Ejercicio físico

Figura 11.

LA DIETA DEL OBESO.

- Alimentación variada
- Conocimiento de su dieta previa
- Restricción calórica (500-1000 cal)

Figura 12.

chazo, lo que se opone al concepto de régimen hipocalórico muy prolongado.

- Consideramos necesario saber sobre qué bases se parte, cuál es la conducta alimen-



taria previa del sujeto. Si nos limitamos simplemente a preguntarle si come en exceso, la respuesta será muy frecuentemente negativa y evasiva, diciendo por ejemplo que no desayuna y apenas cena, sólo come bien a mediodía... Y, aparte de que ello dista de la realidad, también es cierto que el reparto equilibrado de los alimentos es importante. Recuérdese la clásica experiencia en dos lotes de ratas con igual aporte calórico, en un grupo suministrado de una sola vez y en otro fraccionado, engordando más el primero.

- Se impone pues conocer (incluso por escrito) los hábitos alimentarios del paciente, porque además nos sirven de referencia: sabemos que una mengua de 500 a 1.000 calorías consigue el deseable decremento ponderal, de 500 g por semana (o 2 kg. por mes) (15). Es más: si se reduce aún el aporte a niveles inferiores, quizá se observe un adelgazamiento más rápido, pero a la larga los resultados no son superiores (16).

- Es necesario regular la conducta global del paciente (15): claros conceptos de por qué ha de perder peso, peligros que la obesidad impone, comportamientos que eludan los «riesgos sociales» de quiebra en la dieta, etc (Fig. 13).

- Una actividad física significativa debe unirse a la dieta restrictiva. Si bien ello colabora poco al decremento ponderal en marcha, sí que resulta de utilidad en la etapa ulterior para el mantenimiento del menor peso corporal alcanzado. (Fig. 14).

¿Cuánto ejercicio se requiere? Es acuerdo generalizado que el esfuerzo físico ha de ser moderadamente intenso y que debe durar 30 a 45 minutos diarios, 5 o más días de la semana (14).

Aparte los beneficios físicos y psicológicos del ejercicio, hay también ventajas metabólicas reconocidas, como aumento de las lipoproteínas séricas de densidad alta (HDL), mejor consumo muscular de glucosa incluso en diabéticos, etc.

Quisiera recordar, para terminar este punto, alguna contribución histórica de personajes de nuestra tierra. Cristóbal Méndez,

TERAPIA CONDUCTUAL

- Razones para el adelgazamiento
- Riesgos que la obesidad impone
- Conducta alimentaria
- Comportamientos ante el riesgo social

Figura 13.

EJERCICIO FÍSICO DEL OBESO

- Colabora al mantenimiento del decremento ponderal
- Cuantía: 30 a 45 m x día, 5 a 7 días x semana
- Ventajas metabólicas del ejercicio

Figura 14.

giennense, fue autor del primer tratado de Terapéutica Física conocido: «El ejercicio corporal y sus provechos» (1). El judío Ibn Shaprut, también jaenés, que ejerció la medicina además de otros múltiples actividades, hombre de confianza en la dinastía Omeya, fue requerido para tratar a un monarca castellano de obesidad tan manifiesta que se le llamó Sancho «el Craso» (Fig. 15); su éxito resultó resonante, ya que consiguió adelgazar al cristiano a base —entre otros recursos— de hacerle atravesar andando más de media España, desde Navarra a Córdoba (17).

2. Enfoques farmacológicos.

Hasta hace no mucho tiempo, la medicación antiobesidad era considerada un recurso muy temporal, a utilizar por corto plazo. Hoy día, conscientes de que el problema de la obesidad hay que contemplarlo con amplia perspectiva de proceso cronificado y rebelde, con habituales recaídas, correlativamente la farmacoterapia ha pasado a considerarse como proceder de larga duración (13). Eso acrece el interés de contar con productos que sean verdaderamente ino-



Figura 15.

cuos, y explica la retirada –por toxicidad «long term»– de algunos como fluramina y dexfenfluramina, acusados fundadamente de producir efectos adversos graves tales hipertensión pulmonar y valvulopatías (18) (Fig. 16).

Otro concepto importante es que la medicación es medida terapéutica de segunda línea, en general sólo aconsejable cuando el tratamiento no farmacológico –dieta y ejercicio– se ha mostrado insuficiente (14).

Con estas dos ideas en mente, podemos ahora revisar el estado actual de la farmacoterapia, considerando tres apartados:

- Medicamentos reductores del apetito.
- Fármacos que menguan la absorción de nutrientes.
- Productos en ensayo. (Fig. 17).

a) Reductores del apetito.–Estos preparados actúan a través del incremento de determinados neurotransmisores en el SNC con capacidad anorexiantes y/o alentadora de la saciedad precoz. De acuerdo con las neuronas implicadas, distinguimos (Fig. 18):

ENFOQUES FARMACOLÓGICOS DE LA TERAPIA

- Medicación prolongada; tolerancia adecuada
- Medida de segunda línea, tras ensayo dieta-ejercicio

Figura 16.

• Agentes noradrenérgicos, es decir, sustancias que activan la liberación de norepinefrina en la hendidura intersináptica. Dentro de este apartado se cuenta con fentermina, dietilpropión, fendimetrazina y benzfetamina. Las anfetaminas clásicas han quedado excluidas por sus acciones adversas (entre ellas la de generar dependencia a la droga). Los estudios al respecto de los noradrenérgicos han sido en su mayoría ensayos a corto plazo (12 semanas), constatándose pérdidas de peso que oscilan entre 2 y 10 kg en ventaja respecto a placebo (19). Hay que señalar que fentermina figuraba junto a fenfluramina en las preparaciones

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA OBESIDAD. CLASIFICACIÓN

- Medicaciones reductoras del apetito
- Fármacos que menguan la absorción de nutrientes
- Productos en ensayo

Figura 17.

TERAPIA REDUCTORA DEL APETITO

- Agentes noradrenérgicos..... Fentermina
Dietilpropión
Fendimetrazina
Benzfetamina
- Agentes serotoninérgicos..... Fluoxetina
Sertralina
- Agentes de acción mixta..... Sibutramina

Figura 18.

que indujeron lesión cardiovascular; parece no obstante que empleada aisladamente no resulta nociva.

- Agentes serotoninérgicos, que promueven suelta de serotonina o interfieren su recaptación (o ambas cosas a la vez). En este grupo, excluidas las fluraminas, nos quedan ciertos antidepresivos como la fluoxetina (Prozac) y la sertralina (Besitran). Aunque gozan de un efecto mensurable a corto plazo, su influencia a los 6 meses (o más) de terapia es escasa o nula. Las dosis de fluoxetina requeridas son altas, por lo común 60 mg diarios (20).

- Agentes de capacidad mixta, combinación de los dos grupos anteriores. El protagonista en este momento es sibutramina, que en dosis de 10 a 15 mg pro die durante 6 meses consigue pérdidas de peso del 5 al 8% que se mantienen, si bien a menor tenor, por plazos más prolongados. Así lo atestigua un importante ensayo europeo, el Sibutramina Trial of Obesity Reduction and Maintenance, que inicialmente reunió a 605 pacientes (21).

Como quiera que no estimula la liberación de serotonina (sólo inhibe su recaptación) no procura enfermedad valvular cardíaca; sí que produce algunas acciones simpaticomiméticas sobre pulso y presión arterial, sequedad de boca, insomnio y constipación. En cambio, resulta favorable por mejorar el control glicémico, lípidos en sangre y uricemia.

b) Interferencia con la absorción enteral de nutrientes.—El principal y prácticamente único fármaco comercializado es la tetrahidrolipostatina u orlistat (Xenical), cuya acción intrínseca estriba en inhibición de la actividad de diversas lipasas vertidas al tracto gastroentérico, especialmente la más potente de origen pancreático. Administrado en conexión con cada ingesta, a la dosis de 130 mg orlistat reduce aproximadamente en un tercio la absorción de los lípidos ingeridos, que se eliminan inmodificados por heces. Por ello durante su empleo se recomienda restringir el aporte graso, en evitación de molesta esteatorrea, flatulencia, etc (Fig. 19).

INTERFERENCIA ABSORTIVA

- Sólo un fármaco comercializado: Orlistat
- Conveniencia simultánea de dieta hipograsa

Figura 19.

Orlistat es desde luego eficaz para reducir peso (9% en un año) (22). Y aplicado en la fase de mantenimiento, se muestra activo para evitar una recuperación ponderal indebida. Tiene además otros efectos útiles en cuanto a descenso de presión arterial diastólica, colesterol total y col-LDL y niveles de glicemia en ayunas.

c) Productos en ensayo.—Algunos de ellos se encuentran ya comercializados, pero con indicaciones clínicas distintas de la obesidad. En este grupo figuran (Fig. 20):

- Bupropión, débil inhibidor de recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina. Su acción es parecida a la de dietilpropión, y se ha usado ampliamente como antidepresivo y más recientemente para combatir la adicción al tabaco (Zyntabac), con éxito moderado pero indudable. Está en ensayo en la obesidad una formulación de bupropión de liberación sostenida (23).

- Topiramato (Topimax) es un antiépiléptico de última generación, que también tiene aplicación en desórdenes afectivos. En marcha se hallan estudios sobre diversos tipos

PRODUCTOS EN ENSAYO

- Usados con otras indicaciones.....Bupropión
Topiramato
Metformina
- En vías de investigación.....Leptina
Adrenérgicos beta-3
Factor neurotrófico ciliar
Fragmento de GH
Análogos de la colecistocinina

Figura 20.

de obesidad (incluyendo formas diencefálicas severas) y bulimia nerviosa (24).

- Metformina (Dianben) es un antidiabético no sulfanilamídico que actúa frenando la glucogénesis (glucogenolisis) hepática y aumentando la sensibilidad periférica a la hormona insular. Durante su empleo en diabéticos, se ha observado regularmente un cierto adelgazamiento (25), lo que la hace predicta en diabetes tipo 2 con plétora, circunstancia tan frecuente en diabéticos maduros. Ofrece la interesante ventaja de reducir la resistencia a la insulina y el deletéreo hiperinsulinismo subsiguiente, y el inconveniente serio (aunque afortunadamente raro) de promover graves cuadros de acidosis láctica, que han postergado su uso.

Más interesante aún es el grupo de sustancias medicamentosas a la sazón en vías de ensayo, no comercializadas.

- Las mayores expectativas las ha creado la leptina (Fig. 21), una hormona segregada por los adipocitos, es decir por el mismo tejido graso cuyo depósito intenta controlar. Leptina etimológicamente deriva del vocablo griego «leptos» que significa delgado; propende pues al adelgazamiento por supresión del apetito. Podría pensarse con simpleza que la obesidad se produce por el fracaso de esta hormona, de su síntesis, receptores, etc; muy al contrario, se ha comprobado que en la mayoría de los obesos la leptina está incrementada, y el engrosamiento se produce a su pesar. Hay empero casos de obesidad por su déficit, tanto en el terreno experimental (ratas ob/ob) como en contados ejemplos humanos de obesidad genética y también de lipodistrofias.

Pese a sus niveles supranormales, la leptina en dosis farmacológicas (0.3 mg por kg de peso y día durante 24 semanas) se ha ensayado en sujetos con sobrecarga grasa acusada, obteniéndose resultados estimables (pérdida promedia de 7,1 kg) (26).

Es notable que el tejido adiposo esté dotado como órgano endocrino, pero aún resalta más comprobar que la leptina no es la única hormona: por ejemplo, la adiponectina se considera muy eficiente para reducir la re-



Figura 21.

sistencia a la insulina (27). Por otra parte, Eduardo Rial (del CSIC) y el francés Bouillaud han publicado en *EMBO Journal* sus trabajos con VCP2, que promueve el desacoplamiento de los procesos de liberación de energía en el depósito lipídico: en palabras sencillas, el objetivo es «quemar» grasas sin rendimiento energético, algo similar a lo que ocurre con las hormonas tiroideas, que en su tiempo fueron utilizadas como adelgazantes. VCP 2 se activa por el ácido trans-retinoico, un derivado de la vitamina A que sin embargo no puede emplearse por los riesgos genéticos que posee. Pero es una vía metabólica a investigar.

- En este apartado, y como productos de porvenir, se incluyen sustancias adrenérgicas con influencia sobre el depósito graso, especialmente la grasa de tipo pardo y de localización axial, muy ligada a la termogénesis y por tanto a la regulación de la temperatura corporal. En este sentido, se espera mucho de los agonistas de los receptores adrenérgicos beta-3, de los que puede considerarse un precedente la efedrina (28). Todavía cabe hablar de otros agentes en ensayo (28), como el factor neurotrófico ciliar, un péptido análogo a una fracción de la hormona de crecimiento humana (fragmento 177-191) y los análogos de la colecistoquinina, una hormona de asiento en tubo digestivo y tejido cerebral.

Así pues, toda una pléyade de promesas. Nuestra posición en el presente respecto a la terapia de la obesidad puede compararse con la de hace 20-30 años en relación a la

Referencias bibliográficas

1. SILLERO F DE CAÑETE, JM.: *Medicina y Vida* (vols. 1 y 2). Instituto de Estudios Giennenses. Jaén, 1998 y 2000.
2. PALACIOS MATEOS, JM.: *Endocrinología y Metabolismo en la Práctica Médica*. Paz Montalvo. Madrid, 1971.
3. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS: *Prevalence of overweight and obesity among adults: United States*. Hyattsville, 1999.
4. FLEGAL, KM.; CARROLLI, MD.; KUCZMARSKI, RJ., y JOHNSON, CL.: «Overweight and obesity in United States: prevalence and trends, 1960-1994». *Inst. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. 22:39-47.
5. TROIANO, RP.; FLEGAL, KM.; KUCZMARSKI, RJ., et al.: «Overweight prevalence and trends for children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991». *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1995. 149:1.085-1.091.
6. WILHELM, C.: «Growing the market for antiobesity drugs». *Chemical Market Reporter*. May, 15, 2000, FR23-FR24.
7. KHAN, LK.; SERDULKA, MK.; BOWMAN, BA.; WILLIAMSON, DE.: «Use of prescription weight loss pills among US adults in 1996-1998». *Ann. Intern. Med.*, 2001. 134:282-286.
8. FRIEDMAN, M.; TANYERI, H.; LA ROSA, M., et al.: «Clinical predictors of obstructive sleep apnea». *Laringoscopia*, 1999. 109:1.901-1.907.
9. BELLENTANI, S.; SACCOCIO, G.; MASUTTI, E., et al.: «Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy». *Ann. Intern. Med.*, 2000. 132:112-117.
10. CHAGNAC, A.; WEINSTEIN, T.; KORZETS, A., et al.: «Glomerular hemodynamics in severe obesity». *Am. J. Physiol.*, 2000. F817-F822.
11. NATIONAL TASK FORCE ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY: «Overweight, obesity and health risk». *Arch. Intern. Med.*, 2000. 160:898-904.
12. ESCOBAR JIMÉNEZ, F.; FERNÁNDEZ SOTO, ML.: «Diabetes mellitus. Entorno metabólico y complicaciones». *Aula Médica*. Madrid, 2000.
13. WEINTRAUB, M.: «Long-term weight control study: conclusions». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992. 51:642-646.
14. YANOUSKI, ST.; YANOVSKI, JA.: «Obesity». *N. Engl. J. Med.*, 2002. 346:591-602.
15. WADDEN, TA.; FOSTER, GD.: «Behavioral treatment of obesity». *Med. Clin. North Am.*, 200. 84:441-461.
16. «Clinical guidelines on identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults». *The Evidence Report. Obes. Res.*, 1998. 6: Suppl. 2:51S-209S.
17. SILLERO F DE CAÑETE, JM.: *Medicina y Vida*. Vol. 3. Instituto de Estudios Giennenses. Jaén, 2002. (En prensa).
18. CONNOLLY, HM.; CRARY, JL.; MC GOON, MD., et al.: «Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenentermine». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 337:581-588.
19. ENZI, G.; BARITUSSIO, A.; MARCHIORI, E.; CREPALDI, G.: «Short-term and long-term clinical evaluation of a non-amphetamine anorexiatic (mazindol) in the treatment of obesity». *J. Inrt. Med. Res.*, 1976. 4:305-318.
20. GOLDSTEIN, DJ.; RAMPEY, AH.; ENAS, GG., et al.: «Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity». *Inst. J. Obes. Res.*, 1993. 2:92-98.
21. JAMES, WP.; ASTRUP, A.; FINER, N., et al.: «Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial». *Lancet*, 2000. 356:2.119-2.125.
22. HECK, AM.; YANOVSKI, JA.; COLIS, KA.: «Orlistat: a new lipase inhibitor for the management of obesity». *Pharmacotherapy*, 2000. 20:270-279.
23. GADDE, KM.; KRISHNAN, KRR.; DREZNER, MK.: «Bupropion SR shows promise as an effective obesity treatment». *Obes. Res.*, 1999. 7:Suppl. 1:51S.
24. SMITH, U.; AXELSEN, M.; HELLEBØ-JOHANSON, E., et al.: «Topiramate, a novel antiepileptic drug, reduces body weight and food intake in obesity». *Obes. Res.*, 2000. 8:Suppl. 1:10S.
25. FONTBONNE, A.; CHARLES, MA.; JUHAN-VAGUE, I., et al.: «The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution». *Diabetes Care*, 1996. 19:920-926.
26. HEYMSFIELD, SB.; GREENBERG, AS.; FUJIOKA, K., et al.: «Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial». *JAMA*, 1999. 282:1.568-1.575.
27. YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H., et al.: «The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with lipotrophy and obesity». *Nat. Med.*, 2001. 7:941-946.
28. «Drug development update». *Obesity Meds and Reserarch News.*, March, 2001. (Alexandria, Va: OMR).
29. «The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults». Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity, 2000.
30. BRAY, GA.; GREENWAY, FL.: «Current and potential drugs for treatment of obesity». *Endocrin. Rev.*, 1999. 20:805-75.
31. WADDEN, TA.; BERKOWITZ, RL.; WOMBLE, LG., et al.: «Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo controlled trial». *Obes. Res.*, 2000. 8:431-437.
32. KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y., et al.: «Ghrelin is a growth hormone-releasing peptide from stomach». *Nature*, 1999. 402:656-660.
33. CUMMINGS, DE.; WEIGLE, DS.; FRAYO, RS., et al.: «Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery». *N. Engl. J. Med.*, 2002. 346:1.623-1.630.

Referencias bibliográficas

1. SILLERO F DE CAÑETE, JM.: *Medicina y Vida* (vols. 1 y 2). Instituto de Estudios Giennenses. Jaén, 1998 y 2000.
2. PALACIOS MATEOS, JM.: *Endocrinología y Metabolismo en la Práctica Médica*. Paz Montalvo. Madrid, 1971.
3. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS: *Prevalence of overweight and obesity among adults: United States*. Hyattsville, 1999.
4. FLEGAL, KM.; CARROLLI, MD.; KUCZMARSKI, RJ., y JOHNSON, CL.: «Overweight and obesity in United States: prevalence and trends, 1960-1994». *Inst. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. 22:39-47.
5. TROIANO, RP.; FLEGAL, KM.; KUCZMARSKI, RJ., et al.: «Overweight prevalence and trends for children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991». *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1995. 149:1.085-1.091.
6. WILHELM, C.: «Growing the market for antiobesity drugs». *Chemical Market Reporter*. May, 15, 2000, FR23-FR24.
7. KHAN, LK.; SERDULKA, MK.; BOWMAN, BA.; WILLIAMSON, DE.: «Use of prescription weight loss pills among US adults in 1996-1998». *Ann. Intern. Med.*, 2001. 134:282-286.
8. FRIEDMAN, M.; TANYERI, H.; LA ROSA, M., et al.: «Clinical predictors of obstructive sleep apnea». *Laringoscopia*, 1999. 109:1.901-1.907.
9. BELLENTANI, S.; SACCOCIO, G.; MASUTTI, E., et al.: «Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy». *Ann. Intern. Med.*, 2000. 132:112-117.
10. CHAGNAC, A.; WEINSTEIN, T.; KORZETS, A., et al.: «Glomerular hemodynamics in severe obesity». *Am. J. Physiol.*, 2000. F817-F822.
11. NATIONAL TASK FORCE ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY: «Overweight, obesity and health risk». *Arch. Intern. Med.*, 2000. 160:898-904.
12. ESCOBAR JIMÉNEZ, F.; FERNÁNDEZ SOTO, ML.: «Diabetes mellitus. Entorno metabólico y complicaciones». *Aula Médica*. Madrid, 2000.
13. WEINTRAUB, M.: «Long-term weight control study: conclusions». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992. 51:642-646.
14. YANOUSKI, ST.; YANOVSKI, JA.: «Obesity». *N. Engl. J. Med.*, 2002. 346:591-602.
15. WADDEN, TA.; FOSTER, GD.: «Behavioral treatment of obesity». *Med. Clin. North Am.*, 200. 84:441-461.
16. «Clinical guidelines on identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults». *The Evidence Report. Obes. Res.*, 1998. 6: Suppl. 2:51S-209S.
17. SILLERO F DE CAÑETE, JM.: *Medicina y Vida*. Vol. 3. Instituto de Estudios Giennenses. Jaén, 2002. (En prensa).
18. CONNOLLY, HM.; CRARY, JL.; MC GOON, MD., et al.: «Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenentermine». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 337:581-588.
19. ENZI, G.; BARITUSSIO, A.; MARCHIORI, E.; CREPALDI, G.: «Short-term and long-term clinical evaluation of a non-amphetamine anorexiatic (mazindol) in the treatment of obesity». *J. Inrt. Med. Res.*, 1976. 4:305-318.
20. GOLDSTEIN, DJ.; RAMPEY, AH.; ENAS, GG., et al.: «Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity». *Inst. J. Obes. Res.*, 1993. 2:92-98.
21. JAMES, WP.; ASTRUP, A.; FINER, N., et al.: «Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial». *Lancet*, 2000. 356:2.119-2.125.
22. HECK, AM.; YANOVSKI, JA.; COLIS, KA.: «Orlistat: a new lipase inhibitor for the management of obesity». *Pharmacotherapy*, 2000. 20:270-279.
23. GADDE, KM.; KRISHNAN, KRR.; DREZNER, MK.: «Bupropion SR shows promise as an effective obesity treatment». *Obes. Res.*, 1999. 7:Suppl. 1:51S.
24. SMITH, U.; AXELSEN, M.; HELLEBØ-JOHANSON, E., et al.: «Topiramate, a novel antiepileptic drug, reduces body weight and food intake in obesity». *Obes. Res.*, 2000. 8:Suppl. 1:10S.
25. FONTBONNE, A.; CHARLES, MA.; JUHAN-VAGUE, I., et al.: «The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution». *Diabetes Care*, 1996. 19:920-926.
26. HEYMSFIELD, SB.; GREENBERG, AS.; FUJIOKA, K., et al.: «Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial». *JAMA*, 1999. 282:1.568-1.575.
27. YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H., et al.: «The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with lipotrophy and obesity». *Nat. Med.*, 2001. 7:941-946.
28. «Drug development update». *Obesity Meds and Reserarch News.*, March, 2001. (Alexandria, Va: OMR).
29. «The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults». Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity, 2000.
30. BRAY, GA.; GREENWAY, FL.: «Current and potential drugs for treatment of obesity». *Endocrin. Rev.*, 1999. 20:805-75.
31. WADDEN, TA.; BERKOWITZ, RL.; WOMBLE, LG., et al.: «Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo controlled trial». *Obes. Res.*, 2000. 8:431-437.
32. KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y., et al.: «Ghrelin is a growth hormone-releasing peptide from stomach». *Nature*, 1999. 402:656-660.
33. CUMMINGS, DE.; WEIGLE, DS.; FRAYO, RS., et al.: «Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery». *N. Engl. J. Med.*, 2002. 346:1.623-1.630.