

Obesidad: visión actual de una enfermedad crónica

Obesity as a chronic disease: current approach

Lluís Masmiquel Comas

Servicio de Endocrinología. Hospital Son Llàtzer

Correspondencia

Lluís Masmiquel Comas
Servicio de Endocrinología
Hospital Son Llàtzer
Carretera de Manacor Km 4. 07198 Palma de Mallorca
E-mail: lmasmiquel@hsl.es

Recibido: 16 – X – 2017

Aceptado: 23 – XI – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.33.01.48

Resumen

En 1926 Don Gregorio Marañón publicaba en su libro *Gordos y flacos* la siguiente reflexión: “la palabra gordo resume multitud de conceptos de herencia, de costumbres, de carácter, de modalidades de la sensibilidad y de la inteligencia”¹. Años antes, en 1760, el fisiólogo Malcom Flemyng había escrito: “no todas las personas corpulentas son grandes comedoras, ni todas las delgadas comen poco. Con frecuencia es al contrario. Un voraz apetito es causa de corpulencia, no como única causa y no es condición sine qua non de llegar a serlo”². Siguiendo esta línea de pensamiento, que reconoce la multiplicidad de factores responsables de la obesidad, no cabe mantener una visión simplista entendiéndola como resultado de la glotonería y la falta de voluntad, ya que esta forma de percibirla, supone una barrera importante para su tratamiento.

La obesidad debe ser entendida como una enfermedad crónica, igual que la diabetes o la hipertensión; es más, una enfermedad responsable de muchas otras enfermedades, pues es difícil encontrar una patología que no sea más prevalente en el paciente obeso, ni una patología cuya condición no empeore con la aparición de una obesidad³. De hecho, en 2013 la American Medical Association (AMA), reconoció la obesidad como una enfermedad⁴. La AMA defendió su acción como una forma de legitimar la obesidad, mejorar su tratamiento y facilitar su cobertura sanitaria.

Con esta visión de la enfermedad, se revisa el concepto y clasificación de la obesidad, su epidemiología, sus causas y consecuencias y, finalmente, las posibilidades de tratamiento.

Palabras clave: obesidad, diabetes tipo 2, apnea del sueño, fármacos anti-obesidad, dispositivos anti-obesidad, cirugía bariátrica

Abstract

In 1926, Gregorio Marañón published in his book “*Gordos y Flacos*” the following reflection: “the word fatso summarizes many concepts of inheritance, customs, character, modalities of sensitivity and intelligence”¹. Many years ago, in 1760, the physiologist Malcolm Flemyng had written: “Not that all corpulent persons are great eaters; or all thin persons spare feeders. We daily see instances of the contrary. Tho’ a voracious appetite be one cause of Corpulency, it is not the only cause; and very often not even the *conditio sine qua non* thereof”². Following this way of thinking, which recognizes the multiplicity of factors responsible for obesity, it is not possible to maintain a simplistic vision, understanding it as a result of gluttony and lack of will, since this way of perceiving it represents an important barrier to its treatment.

Obesity should be understood as a chronic disease, just like diabetes or hypertension; furthermore, a disease responsible for many other diseases, because it is difficult to find a pathology that is not more prevalent in the obese patient, nor a pathology whose condition does not get worse with the appearance of obesity³. In fact, in 2013 the American Medical Association (AMA) recognized obesity as a disease⁴. The AMA defended its action as a way to legitimize obesity, improve its treatment and facilitate its health coverage.

With this approach as a disease, we review the concept and classification of obesity, its epidemiology, its causes and consequences and, finally, the possibilities of treatment.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, sleep disorders, anti-obesity drugs, anti-obesity devices, bariatric surgery

Concepto y clasificación

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal que se asocia a aumento claro de riesgo para la salud. En general se considera que existe obesidad cuando el porcentaje de la masa grasa excede el 25% del peso corporal en hombres y el 33% en mujeres. Cuando no podemos medir la masa grasa, utilizamos el índice de masa corporal (IMC) que es el resultado de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado. Se considera que existe sobrepeso cuando el IMC es superior a 24,9 kg/m² y obesidad cuando es superior a 29,9. Se dice que la obesidad es grave o mórbida cuando el IMC es superior a 39,9. El IMC es práctico y se correlaciona bien con el porcentaje de grasa. Sin embargo, sus puntos de corte son poco consistentes para evaluar el riesgo de comorbilidades aisladas y tiene otras limitaciones importantes al no informar de la distribución de la grasa y ser un mal indicador en sujetos de estatura baja, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o en gestantes. El perímetro de la cintura (PC) es otra medida antropométrica que debería constar en la historia clínica pues permite estimar mejor el grado de obesidad visceral y el riesgo cardiometabólico. Sin embargo al igual que el IMC, también tiene limitaciones y no existe consenso sobre sus puntos de corte. La OMS considera obesidad abdominal un perímetro superior o igual a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres³.

Debido a las limitaciones de la antropometría, en la actualidad se promueve el uso de otras clasificaciones

que unen descriptores antropométricos y clínicos. Éstas encajan más en el concepto de obesidad como “enfermedad crónica con importantes consecuencias clínicas”. De ellas, cabe destacar el sistema de Edmonton que utiliza 5 categorías en función de la limitación funcional y el perfil de riesgo cardiometabólico⁵ (Tabla I). También, la nueva clasificación del *American College of Endocrinology* que pasa por un sistema de tres pasos:

- valoración antropométrica que identifica a los individuos en situación de riesgo.
- evaluación sistemática de las complicaciones según una lista de comprobación (*checklist*).
- fase de estadiaje que definirá el nivel de intervención. Este sistema es más comprensible desde el punto de vista médico y facilita la aplicación racional de los recursos⁶ (Tablas II y III).

De la misma manera, debido también a las limitaciones de la antropometría, las sociedades científicas promueven la incorporación del análisis de composición corporal en la evaluación clínica de la obesidad. De estas, la bioimpedancia eléctrica es sencilla y no invasiva y debería estar disponible en la mayoría de centros. Existen otras técnicas de referencia como la densitometría de rayos X de doble fotón, el TAC y la resonancia magnética. Por su precio y complejidad, son de aplicación más limitada y se utilizan sobre todo en el ámbito de la investigación^{7, 8}.

Tabla I: Sistema de clasificación de Edmonton.

Etapa	Factores cardiometabólicos	Factores mecánicos / funcionales
0	Sin factores de riesgo	Sin deterioro funcional
1	Factores de riesgo subclínico (prediabetes, síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólico)	Limitaciones y deterioro leve del bienestar (por ejemplo: disnea en esfuerzos moderados, dolores ocasionales, fatiga)
2	Enfermedad metabólica: DM tipo 2, hipertensión, SAHS	Limitaciones y deterioro moderado del bienestar moderado
3	Enfermedades cardiovasculares: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular	Limitación y/o deterioro significativo del bienestar
4	Enfermedad incapacitante	Limitación y/o deterioro grave del bienestar

DM: Diabetes Mellitus; SAHS: síndrome de la apnea/hipoapnea del sueño.

Tabla II: Diagnóstico, clasificación de la obesidad y niveles de tratamiento y prevención para las enfermedades crónicas del *American College of Endocrinology* / *American Association of Clinical Endocrinology*.

Diagnóstico	Componente antropométrico (IMC)	Componente Clínico	Prevención / tratamiento
Peso normal	<25 kg/m ²		Primaria
Sobrepeso	≥25 kg/m ²	Sin complicaciones	Secundaria
Obesidad	≥30 kg/m ²	Sin complicaciones	
Obesidad estadio 1	≥25 kg/m ²	1 o más complicaciones* relacionadas con la obesidad leves/moderadas	Terciaria
Obesidad estadio 2	≥25 kg/m ²	1 o más complicaciones* relacionadas con la obesidad graves	

IMC: índice de masa corporal. * prediabetes, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y/o cHDL bajo), síndrome de apnea del sueño, esteatosis hepática, síndrome de ovarios poliquísticos, discapacidad/inmovilidad, alteraciones psicológicas/estigmatización.

Epidemiología

La prevalencia de obesidad está alcanzando proporciones de pandemia mundial. Estimaciones recientes calculan que existen alrededor de 2.100 millones de personas con sobrepeso u obesidad⁹. Algunas proyecciones indican que en el año 2030, cerca de la mitad de la población mundial tendrá obesidad o sobrepeso¹⁰. En nuestro país, según el IMC, la prevalencia de obesidad es del 21,6% de la población. Según el PC, la prevalencia de obesidad abdominal es del 36% incrementándose hasta el 62% en mayores de 65 años^{11, 12}.

Causas de la obesidad

En la aparición de la obesidad juegan múltiples factores, cerca de 200 conocidos, algunos son protagonistas clásicos y otros más recientes e impensables hasta hace pocos años (**Figura 1**).



Figura 1: Elementos implicados en la etiopatogenia de la obesidad como enfermedad crónica multifactorial.

Entre los elementos clásicos cabe destacar:

- a) **La edad:** el envejecimiento se asocia a alteraciones nutricionales, inactividad física, declive de hormonas anabólicas como IGF-1 y esteroides sexuales. Estas se asocian a la aparición de sarcopenia y a un aumento de la masa grasa¹³.
- b) **La menopausia:** la disminución de estrógenos favorece un aumento de grasa visceral y una mayor insulín-resistencia^{14, 15}.
- c) **La genética:** interviene en el 40-75% de las causas de obesidad. Sin embargo, la obesidad monogénica, que incluye alteraciones del gen de la leptina y la melancortina o de sus receptores, es muy poco frecuente y se asocia a obesidad precoz y muy grave. En general la obesidad se relaciona con variantes y polimorfismos de nucleótido único cuya influencia aislada debe considerarse muy modesta. Por tanto, es improbable que contri-

buyan a explicar primariamente el origen de la obesidad en la población general. En este sentido, no existen evidencias que recomienden el uso generalizado de análisis genéticos en la práctica clínica¹⁶.

d) **El sedentarismo:** se calcula que más del 60% de la población no realiza actividad física suficiente¹⁷.

e) **La sobreingesta:** la obesidad se asocia a cambios en sistema de control de la ingesta alimentaria que implican un desequilibrio en la ecuación del balance energético. En este sistema participan señales neuronales y hormonales complejas que pueden verse influidas por múltiples factores como el estrés, la ansiedad, patrón de sueño, etc.³.

f) **Los tratamientos farmacológicos:** múltiples fármacos se asocian a una ganancia ponderal; entre estos cabe destacar antidiabéticos, anticonceptivos, antihistamínicos, betabloqueantes, corticoides y psicótrpos³.

g) **Las enfermedades neurológicas:** algunas enfermedades neurológicas afectan a los centros de control de la ingesta y del gasto energético situados en la región hipotalámica (ej. craneofaringiomas, lesiones por radioterapia o neurocirugía)³.

h) **Las enfermedades endocrinas:** el síndrome de Cushing, el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo y el insulínoma producen obesidad por diferentes mecanismos³.

Entre los nuevos protagonistas cabe destacar:

a) **La cronodisrupción:** Hasta el 30% de la expresión genómica está regulada por ritmos circadianos en cuyo control juegan un papel fundamental los denominados genes reloj. La cronodisrupción define una disfunción entre los programas internos de ritmicidad circadiana y los ciclos ambientales de 24 horas. Alteraciones de los genes reloj, la privación de sueño y alteraciones de origen ambiental que influyen en los ciclos de sueño-vigilia, o el desorden horario de la ingesta, se asocian a obesidad¹⁸.

b) **La epigenética y programación fetal:** la sobrealimentación y la desnutrición materna, incluso en el período preconcepcional produce modificaciones epigenéticas que favorecen el desarrollo de insulín-resistencia y obesidad¹⁹.

c) Las **enfermedades psiquiátricas graves** se asocian a obesidad. En esta asociación influyen mecanismos genéticos, hormonales y farmacológicos. Asimismo, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se relaciona con la obesidad y dificulta su tratamiento²⁰⁻²².

d) **Los disruptores endocrinos:** se relacionan con diabetes y obesidad. Son compuestos químicos exógenos presentes en fungicidas, pesticidas, algunos plásticos, insecticidas y detergentes con capacidad para alterar las funciones hormonales. De estos los más conocidos son los ftalatos, el bisfenol A, los compuestos organofosforados, el DDT y las dioxinas²³.

e) **El estrés:** favorece la secreción de hormonas anabólicas y ejerce efectos perjudiciales sobre el patrón alimentario²⁴.

f) **La microbiota intestinal:** los experimentos con trasplante de microbiota entre seres vivos delgados y obesos

corroboran su contribución. El predominio de *firmicutes* sobre *bacteroidetes*, así como la escasa diversidad se asocian a obesidad. Entre los mecanismos implicados está el aumento de permeabilidad intestinal, la inflamación sistémica y la interacción con el metabolismo de ácidos biliares y el sistema endocannabinoide²⁵.

g) El *patrón alimentario*: una dieta de baja calidad con exceso de azúcares y grasas y un consumo bajo de frutas y verduras se asocian a obesidad³.

h) El *estatus económico bajo* se asocia a obesidad en países industrializados²⁶.

i) Finalmente, el *ambiente obesogénico* que sería la suma de las influencias del entorno sobre el peso juega un papel global. Aquí se incluye la disponibilidad de comida de alta densidad energética, la dispersión urbana, el tipo de comercios de alimentación, las condiciones de la vecindad para hacer ejercicio, los dispositivos automáticos, entre otros²⁷.

Consecuencias de la obesidad

La obesidad es una casa grande que alberga a muchos demonios (**Tabla III**). Tiene un coste elevadísimo en términos médicos, de calidad de vida y económicos.

La obesidad es la segunda causa de muerte evitable derivada de hábitos personales, superada sólo por el tabaquismo. Se calcula que en España, el exceso de peso es responsable indirecto del 54% de las muertes en los hombres y el 48% en las mujeres y supone alrededor del 7% de gasto sanitario anual²⁸.

La obesidad se asocia al síndrome metabólico y aumenta de forma considerable el riesgo de diabetes, hipertensión arterial, hiperlipidemia, arritmias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se calcula que por cada aumento de 7 kg. de peso, el riesgo de diabetes se incrementa en un 50%. Como resultado, la prevalencia de diabetes en los pacientes con obesidad mórbida se aproxima al 100% y podríamos decir que alrededor del 70% de los casos de diabetes se deben a la obesidad²⁹. Sabemos que la obesidad, además de ser la primera causa evitable de diabetes, dificulta especialmente su control, más aún en los pacientes de alto riesgo cardiometabólico^{30, 31}.

La obesidad es una causa prevenible de cáncer de colon, mama, endometrio, riñón, esófago y páncreas³². Es el principal factor de riesgo para el síndrome de apnea del sueño (SAS)^{33, 34}. También se asocia a otras enfermedades respiratorias como el asma. Incrementa en un 25% la posibilidad de sufrir trastornos del estado de ánimo y ansiedad²¹. La prevalencia de enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa alcanza al 100% de sujetos con obesidad mórbida, se asocia a artrosis, disfunción sexual, síndrome del ovario poliquístico e infertilidad³⁵.

En términos de riesgo, podríamos decir que por cada 5 puntos de ganancia de IMC, el riesgo de diabetes aumenta un 200%, el de enfermedad renal crónica un 59%, el de cardiopatía isquémica un 39%, el de ictus un 39%, el de enfermedad respiratoria un 20% y el de cáncer un 10%³⁶.

Por otra parte, se sabe que pérdidas de peso moderadas de entre el 5 y el 10% mejoran los factores de riesgo cardiovascular y reducen el riesgo de diabetes en un 30-40%. Tras la cirugía bariátrica se objetiva una alta tasa de curación de la diabetes, de los factores de riesgo vascular y de la apnea del sueño junto con una disminución de mortalidad y mejoría evidente de la calidad de vida³⁷.

Tratamiento

La biología compleja de la obesidad, junto con la existencia de barreras para su tratamiento, hacen del tratamiento de la obesidad una tarea muy difícil con un elevado riesgo de fracaso.

Entre las barreras cabe destacar la falta de reconocimiento como enfermedad, la escasa formación, un ambiente adverso y la falta de recursos asistenciales. Es un hecho contrastado que una parte muy importante de la población obesa no tiene acceso a un tratamiento adecuado. Ello es especialmente cierto para aquellos tratamientos más costosos como los fármacos y la cirugía³⁸.

Por otra parte, el alto porcentaje de fracaso ha contribuido a la proliferación de dietas milagrosas y tratamientos pintorescos que han hecho mucho daño, como consecuencia lógica de lo absurdo.

Por tanto, el primer paso debe ser la prevención con una intervención a nivel global que favorezca una dieta sana, el ejercicio físico y elimine, en la medida de lo posible, los elementos que integran el denominado ambiente obesogénico³⁹⁻⁴¹. Esto ya ha sido aceptado por algunas grandes aseguradoras como la *Kaiser Permanente*, que consideran coste efectivo invertir en el tratamiento de la obesidad y en el desarrollo de programas de base comunitaria⁴².

Al abordar el tratamiento de un paciente con obesidad, deberemos regirnos por los siguientes principios:

a) La obesidad es heterogénea, por lo que la valoración del paciente debe ser exhaustiva y debe buscar matices para identificar subtipos y comorbilidades.

b) La intensidad del tratamiento será proporcional al estadio, el cual dependerá de la comorbilidad. Los pacientes con escasa comorbilidad pueden tratarse mediante programas a nivel comunitario; sin embargo debe disponerse de recursos. En este sentido, estudios realizados en el ámbito de atención primaria demuestran que la recomendación aislada de comer menos y hacer más ejercicio en general está abocada al fracaso y produce

Tabla III: Estadiaje de las complicaciones de la obesidad que mejoran con una pérdida de peso.

a) Prediabetes, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2	
Estadio 0	Ausencia de factores de riesgo relacionados con insulinresistencia. Equivalente a 0 de EECM.
Estadio 1 (leve-moderado)	1 o 2 factores (PC, PA, HDL, TG; EECM 1).
Estadio 2 (grave)	Prediabetes, SM, DM2 (EECM estadios 2-4).
b) Hipertensión	
Estadio 0	PA <130/85 mmHg
Estadio 1 (leve-moderado)	≥ 130/85 mmHg sin otros factores de riesgo.
Estadio 2 (grave)	No control a pesar del tratamiento. ≥ 130/85 mmHg en pacientes de riesgo; EECM 2-4, tabaco, africanos, insuficiencia cardíaca congestiva.
c) Dislipidemia	
Estadio 0	TG <150 y HDL ≥ 40 en hombres y ≥ 50 mujeres.
Estadio 1 (leve-moderado)	TG 150-399 y/o HDL <40 mujeres y <50 hombres sin otros factores de riesgo.
Estadio 2 (grave)	TG ≥ 400 sin otros factores de riesgo. TG >150 y HDL < 40 en hombres y <50 mujeres en pacientes de alto riesgo (EECM 2-4).
d) Apnea del sueño	
Estadio 0	No síntomas, AHI <15
Estadio 1 (leve-moderado)	AHÍ 15-29, síntomas leves o ausentes.
Estadio 2 (grave)	AHÍ ≥30; AHI 5-29 con síntomas graves y/o consecuencias clínicas.
e) Enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD)	
Estadio 0	No esteatosis.
Estadio 1 (leve-moderado)	Esteatosis sin inflamación ni fibrosis.
Estadio 2 (grave)	Esteatohepatitis (NASH).
e) Enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD)	
Estadio 0	Ausencia.
Estadio 1 (leve-moderado)	1 ó 2 factores de riesgo (PC, PA, HDL, TG, EECM 1) sin anovulación/infertilidad).
Estadio 2 (grave)	Oligomenorrea, menorragia, prediabetes, síndrome metabólico, DM2 (EECM 2-4).
g) Osteoartritis	
Estadio 0	Ni cambios radiológicos ni síntomas.
Estadio 1 (leve-moderado)	Síntomas moderados-leves y deterioro funcional (ej. cuestionario validado) y/o cambios anatómicos leves-moderados.
Estadio 2 (grave)	Síntomas moderados-graves y deterioro funcional y/o cambios anatómicos moderados-graves; cirugía de recambio articular.
f) Incontinencia urinaria de estrés	
Estadio 0	No síntomas/urodinamia normal
Estadio 1 (leve-moderado)	Síntomas, puntuación leve-moderada
Estadio 2 (grave)	Síntomas, puntuación moderada-grave
h) Reflujo gastroesofágico	
Estadio 0	No síntomas ni signos.
Estadio 1 (leve-moderado)	Síntomas leves-moderados.
Estadio 2 (grave)	Síntomas graves; esofagitis erosiva, de Barret (si no se acompaña de pérdida progresiva de peso).
j) Discapacidad/inmovilidad	
Estadio 0 (ninguna); 1 (leve-moderada); 2 (grave).	
k) Trastorno psicológico/ estigmatización	
Estadio 0 (ninguna); 1 (leve-moderada); 2 (grave).	
l) Otras complicaciones	
Se podrían establecer criterios específicos para otras complicaciones y/o procesos patológicos que pueden prevenirse o tratarse con la pérdida de peso.	

Abreviaturas: EECM: estadio de enfermedad cardiometabólica; PC: perímetro de la cintura; PA: presión arterial; HDL: colesterol HDL; TG: triglicéridos; SM: síndrome metabólico; DM2: diabetes mellitus tipo 2; AHI: índice de apnea-hipoapnea.

Aunque existe evidencia para los criterios utilizados para el estadiaje de las complicaciones descritas, algunas de estos pueden ser tributarios de críticas adicionales y valoración experta, además de más investigaciones, para su optimización.

frustración de pacientes y profesionales^{43, 44}.

c) En general, se acepta que el paciente con 2 o más comorbilidades y un IMC >30 debería someterse a una valoración experta^{3, 41}.

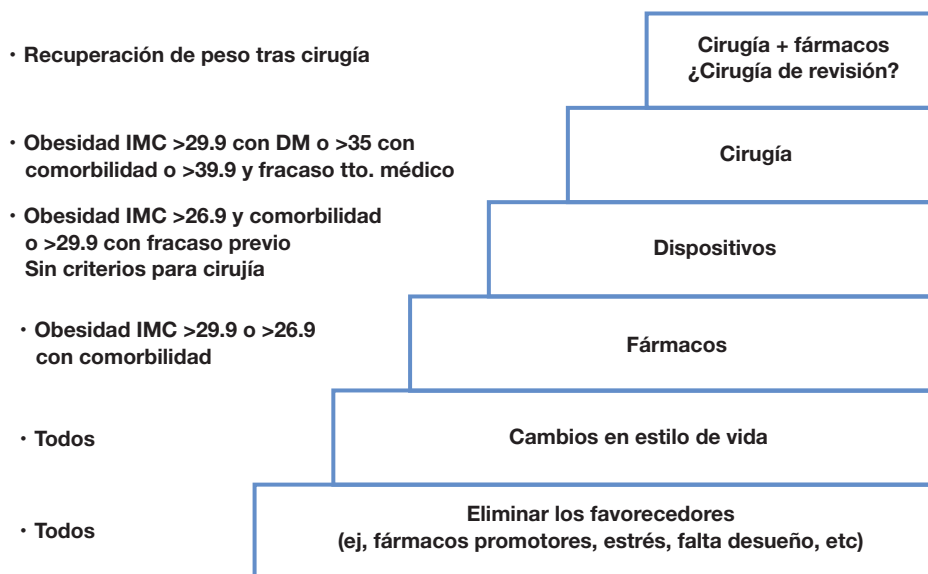
d) El tratamiento experto deberá ser multidisciplinar, preferiblemente en unidades de obesidad que integren a especialistas en endocrinología y nutrición, enfermeras expertas en obesidad, dietistas y psicólogos. Estas unidades deberían tener acceso a un equipo de cirugía bariátrica. Asimismo, deben estar bien coordinadas con el primer nivel asistencial^{3, 41}.

e) La respuesta al tratamiento es variable. Debemos estar dispuestos a una dinámica de ensayo, error, éxito y

no perder de vista el concepto de cronicidad. En este sentido, la obesidad tiene cierto paralelismo con la hipertensión arterial en el sentido de que ambas tienen una fisiopatología compleja, se pueden prevenir, responden a cambios en el estilo de vida, responden a la farmacoterapia y en general precisan de un tratamiento precoz para evitar su progresión; un tratamiento que será, muchas veces, de por vida⁴⁵. Si abandonamos el tratamiento, la obesidad reaparecerá.

f) Por último, disponemos de múltiples opciones terapéuticas que abarcan cambios en el estilo de vida, fármacos, dispositivos, técnicas radiológicas y cirugía bariátrica. Utilicémoslas en la medida de lo posible. (Figura 2).

Figura 2: Tratamiento escalonado de la Obesidad. DM: Diabetes Mellitus. La cirugía se acepta en caso de IMC entre 30 y 34.9 siempre que exista diabetes y el control metabólico sea inadecuado a pesar de un tratamiento correcto.



Intervención sobre el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida van dirigidos a conseguir una modificación en la alimentación y en el ejercicio. La mayoría de los estudios coinciden en que estos cambios se pueden conseguir mediante una intervención de alta intensidad. Es decir 14 o más visitas estructuradas en 6 meses, individuales o en grupo. Con ésta, se consiguen pérdidas de peso mantenidas entre el 5 y el 8% en un 60% de los casos. Estudios recientes indican que una parte de ellas podrían llevarse a cabo mediante nuevas tecnologías. Esta fase intensiva debería seguirse de una fase de mantenimiento con uno o más contactos al mes y de un año o más de duración⁴⁶.

La dieta recomendada será una dieta hipocalórica que tenga en cuenta el consumo energético individualizado. Desde el punto de vista de la pérdida de peso, la com-

posición debe tener en cuenta las preferencias y la salud del paciente. Es decir, más que el porcentaje de nutrientes, el elemento crítico es la densidad calórica. Por tanto, la dieta con más posibilidades de éxito es aquella que el paciente es capaz de seguir⁴⁷. Por otra parte, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad recomiendan una dieta mediterránea ya que, independientemente del efecto sobre el peso, sus beneficios sobre la salud, e incluso la mortalidad, están claramente establecidos⁴⁸. Asimismo, se debe dejar claro que las sociedades científicas serias se posicionan contra cualquier modelo de dieta sin aval científico.

La prescripción de ejercicio físico deberá ser individualizada considerando la condición de cada paciente. Se

recomiendan 150' semanales de ejercicio de intensidad moderada-alta durante la fase de pérdida de peso y 300' durante la fase de mantenimiento realizados en un mínimo de 5 días semanales. La combinación de ejercicio aeróbico y anaeróbico tiene mejores resultados⁴⁹.

La terapia de conducta es un elemento central durante la modificación de la dieta y el ejercicio. Entre sus elementos claves están el registro dietético y de actividad. Incluye consejos para adoptar las recomendaciones, revisiones frecuentes de los resultados y instrucciones para solventar los problemas. La terapia de conducta puede beneficiarse de la tecnología (ej. teléfonos inteligentes e internet)⁵⁰.

Fármacos

El mensaje inicial es que, en la medida de lo posible, el primer tratamiento farmacológico es retirar todos los medicamentos que producen aumento de peso.

Existen sólo tres fármacos aprobados por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la obesidad: orlistat, liraglutida y la combinación fija naltrexona/

bupropion (**Tabla IV**). Deben considerarse en sujetos con IMC >30 o >27 con al menos una comorbilidad. Deben emplearse siempre juntamente con la intervención sobre el estilo de vida.

Es conveniente que sean utilizados en manos expertas.

El orlistat es un inhibidor de las lipasas por lo que produce malabsorción de la grasa. La pérdida neta de peso sustraída del placebo es de 2,6 Kg en 52 semanas. Sus efectos secundarios son de tipo gastrointestinal.

La liraglutida es un agonista de GLP-1 inyectable. Retrasa el vaciado gástrico e induce saciedad por un mecanismo central. Tiene efectos secundarios sobre todo gastrointestinales.

La naltrexona/bupropion es la combinación de un antagonista opiode y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina con acción central. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, cefalea, insomnio y sequedad de boca.

La pérdida de peso sustraída del placebo de estos dos últimos es alrededor de 5 kg a las 56 semanas.

Tabla IV: Fármacos aprobados en Europa para el tratamiento de la obesidad.

Familia	Inhibidores de la lipasa pancreática	Combinación de antagonistas opioides/anti-depresivo "aminoketone"	Agonistas del receptor de GLP-1 humano
Nombre genérico	Orlistat 60 mg y 120 mg	Naltrexona/bupropion 8 mg/90 mg tabletas	Liraglutida 6 mg/mL
Formulación	Cápsula	Tableta	Bolígrafo precargado
Nombre comercial	Alli® (60 mg) Xenical® (120 mg)	Mysimba®	Saxenda®
Dosis y frecuencia en adultos	60 mg o 120 mg t.i.d. tras o durante una comida baja en grasas	Dosis máxima: 2 tabletas b.i.d. para una dosis total de naltrexona 32 mg / bupropion 360 mg (especificar inicio progresivo)	Dosis de mantenimiento: 3 mg q.d.
Media de peso perdido en comparación con placebo	2,5 kg (60 mg) 3,4 kg (120 mg)	2,0-4,1 kg (32 mg/360 mg)	5,8-5,9 kg
Efectos adversos comunes (incidencia >5%)	Dolor abdominal, malestar abdominal, urgencia rectal vs fecal, malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y náusea, estreñimiento, cefalea, vómitos, interacción farmacológica (por ejemplo, ciclosporina, levotiroxina sódica, o anticonvulsivos), potenciación de los efectos de la warfarina.	Náusea, estreñimiento, cefalea, vómitos	Náusea, vómitos, diarrea, estreñimiento, cefalea
Efectos adversos graves	Fallo hepático y nefropatía por oxalatos.	Depresión, desarrollo de una fase maniaca.	Pancreatitis. Contraindicado si historia personal o familiar de CMT (por desarrollo de hiperplasia y carcinoma de células C en roedores), MEN2, insuficiencia renal aguda (asociada a vómitos persistentes).

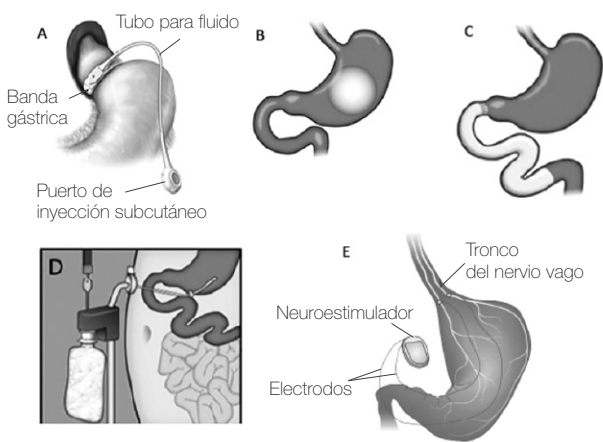
CMT: carcinoma medular de tiroides; t.i.d.: tres veces al día; b.i.d.: dos veces al día; q.d.: una vez al día.

Cabe decir que, por múltiples razones, entre las que cabe destacar el precio, la falta de subvención, las falsas expectativas y la necesidad de uso a largo plazo, los fármacos están siendo menos utilizados de lo cabría esperar⁵¹⁻⁵³.

Dispositivos

Los dispositivos gastrointestinales son dispositivos que se colocan vía endoscópica o laparoscópica. Existen 5 tipos principales (Figura 3)^{53, 54}:

Figura 3: Dispositivos para el tratamiento de la obesidad. A) Banda gástrica, B) Balón intragástrico, C) Endobarrier, D) Método *Aspire* E) Neuroestimulador vagal *vBloc Maestro System*.



a) La **banda gástrica** consiste en una banda de silicona que se coloca vía laparoscópica inmediatamente por debajo de la unión gastroesofágica. Tiene un efecto saciante precoz y prolongado. Produce pérdidas de peso del 20% a los 2 años. Sus complicaciones más frecuentes son la dilatación gástrica proximal, la erosión gástrica, la migración de la banda y las fugas del sistema. El seguimiento frecuente de los pacientes es absolutamente necesario y vital para el éxito. La tasa de reintervenciones es frecuente por lo que su colocación va en descenso.

b) Los **balones intragástricos** producen pérdidas de peso entre el 6,6% y el 10,2% a los 6 meses. Tras 6 meses, deben retirarse. Existen 3 modelos diferentes aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), un balón único, un doble balón y un balón de menor tamaño que se puede tragar y no precisa de colocación endoscópica. Sus complicaciones más frecuentes son la náuseas, las molestias abdominales y los vómitos. Con menos frecuencia pueden producir obstrucción intestinal, úlceras y perforación.

c) Los **sistemas de estimulación eléctrica** se colocan por vía laparoscópica. El *vBloc* es el único aprobado por la FDA. Consiste en dos electrodos colocados sobre las ramas vagales anterior y posterior a nivel de la unión esofagoátrica conectados a un regulador en posición

subcutánea. Genera un bloqueo vagal intermitente que promueve la saciedad. Produce pérdidas de peso del 8% a los 2 años. Sus complicaciones más frecuentes son el dolor, la dispepsia, la disfagia y la náusea.

d) El **bypass endoluminal** o **Endobarrier** es una funda que se coloca vía endoscópica anclada a nivel del duodeno e impide el contacto de los nutrientes con la mucosa del duodeno y el yeyuno proximal. A los 6 meses produce una pérdida de peso del 10%. Sus complicaciones más frecuentes son dolor, náuseas y vómitos. Con menos frecuencia puede verse sangrado, pancreatitis y migración con oclusión intestinal. No está aprobado por la FDA por dudas sobre su seguridad.

e) El **sistema de aspiración *Aspire*** es un sistema aprobado por la FDA que consiste en un tubo de gastrostomía que se coloca vía endoscópica y se conecta a una válvula en la pared abdominal. Los pacientes aspiran el contenido gástrico a los 30' de la ingesta eliminando aproximadamente el 30% de las calorías. Se obtienen pérdidas de peso del 12,1% al año. Sus complicaciones más frecuentes son las náuseas y las alteraciones electrolíticas en general leves.

Existen otras técnicas en desarrollo menos utilizadas y de las que se dispone de menos información de eficacia y seguridad. Entre ellas, la plicatura gástrica endoluminal, los sistemas de anastomosis magnética sin incisión y dispositivos intrabucales que modulan el tamaño de la ingesta.

Técnicas radiológicas

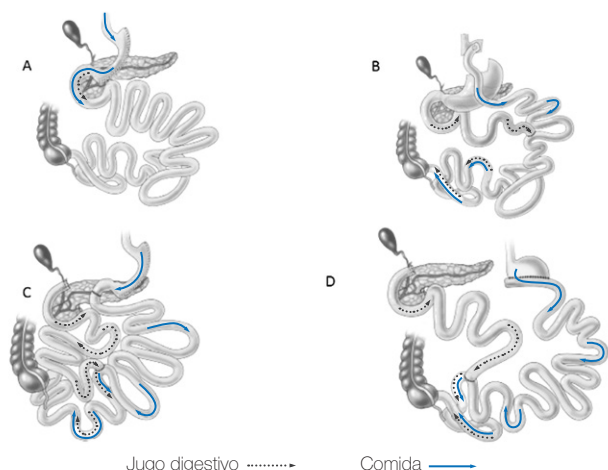
En el momento actual se están llevando a cabo ensayos sobre embolización arterial de la arteria gástrica izquierda con la intención de necrosar las células productoras de ghrelina. Los resultados preliminares describen pérdidas de peso del 17% a los 12 meses. Como complicaciones menores se describen, en un porcentaje importante de los pacientes, úlceras gástricas superficiales que se resuelven en menos de 30 días⁵⁵.

Cirugía bariátrica

No cabe duda de que la cirugía es el tratamiento que consigue mayores pérdidas de peso a largo plazo.

En la actualidad, las técnicas más utilizadas son el bypass gástrico y la manga gástrica. Existen otras técnicas menos empleadas como la derivación biliopancreática, el switch duodenal y su versión modificada con anastomosis única o *SIPS* (*stomach intestinal pylorus preserving surgery*). Estas últimas se suelen utilizar más en obesidad extrema y en cirugía de rescate (Figura 4). El bypass restringe la ingesta al crear un pequeño reservorio de 50 ml a partir del fundus que se anastomosa a un asa de Roux de yeyuno. La comida *bypasea* un 95% del estómago, el duodeno y la mayor parte del yeyuno.

Figura 4: Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad. A) Manga gástrica o *sleeve*, B) *Bypass* gástrico, C) *Switch* duodenal, D) Derivación biliopancreática.



La manga gástrica consiste en eliminar el 70% del estómago consiguiendo una aceleración del vaciado gástrico. Representan el 50% y el 45% de los procedimientos realizados hoy en día, respectivamente³⁷.

En general se considera que la cirugía bariátrica está indicada en pacientes con IMC superior a 39,9 o superior a 34,9 con comorbilidad de alto riesgo como la diabetes o el SAS. Sin embargo, en los últimos años, el concepto de cirugía bariátrica está cambiando hacia la cirugía metabólica de manera que el *2nd Diabetes Summit*, respaldado por 50 sociedades científicas, acepta la indicación de cirugía en pacientes con IMC >29.9 y diabetes con control metabólico inaceptable a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo⁵⁶.

El éxito de la cirugía es variable y depende del equipo. Estos pacientes deben ser tratados por equipos multidisciplinares con experiencia contrastada y someterse a un seguimiento de por vida. En general debemos esperar, a medio plazo, una disminución entre 16 y 22 kg/m² de IMC, una tasa de remisión de diabetes entre alrededor

del 85%, una mortalidad inferior al 0.5%, y una tasa de complicaciones inferior al 12%⁵⁷. A largo plazo (12 años), con el *bypass* gástrico, se ha descrito una diferencia de peso de 35 kg y una remisión de la diabetes del 51%⁵⁸.

Además de la remisión de la diabetes, se obtiene una mejoría espectacular del resto de comorbilidades y una disminución de la mortalidad a largo plazo sobre todo por cáncer e infarto de miocardio^{59, 60}.

En algunos casos, la recuperación de peso tras la cirugía puede ser un problema a largo plazo. Incluso, en un porcentaje no despreciable de estos pacientes se hace necesaria una cirugía de revisión. Es por ello que de cada vez se está trabajando más el diseño de programas de seguimiento post-cirugía que son absolutamente necesarios⁶¹.

Conclusión

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública.

Debemos considerarla una enfermedad crónica compleja que precisa una evaluación experta que explore los matices de cada paciente.

Para ella, disponemos de múltiples opciones terapéuticas. Sin embargo, está escrito en su naturaleza que cuando el tratamiento se abandona, el peso se recupera, por lo que debemos plantearlo a muy largo plazo; quizás, de por vida. En este sentido, su tratamiento óptimo, por su duración, dificultad y coste, no es accesible a una gran parte de la población y tampoco está exento de fracasos.

Por tanto, es de capital importancia incrementar los recursos destinados a la prevención, a la investigación, a la formación, a incrementar los equipos multidisciplinares y a favorecer el acceso al tratamiento. Declarar la guerra a la obesidad en todos estos frentes no debe considerarse un problema económico para el Sistema sino una inversión adecuada y una parte imprescindible de la solución.

Bibliografía

1. Marañón G. Gordos y flacos. Cuadernos de Ciencia y Cultura, Madrid, 1926. 3ª ed. Espasa Calpe 1. A; Madrid 1936.
2. Flemmyng M. A Discourse on the Nature, Causes, and Cure of Corpulency: Illustrated by a Remarkable Case. Read before the Royal Society, London, November 1757. L. Davis and C. Reymers: London, 1760.
3. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, Goday A, Bellido D, Lurbe E, García-Almeida JM, Tinahones FJ, García-Luna PP, Palacio E, Gargallo M, Bretón I, Morales-Conde S, Caixàs A, Menéndez E, Puig-Domingo M, Casanueva FF. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Mar;64 Suppl 1:15-22.
4. Funk LM, Jolles SA, Voils CI. Obesity as a disease: has the AMA resolution had an impact on how physicians view obesity? *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Aug;12(7):1431-5.
5. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ.* 2011 Oct 4;183(14):E1059-66.
6. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Grunberger G, Handelsman Y, Hennekens CH, Hurlley DL, McGill J, Palumbo P, Umpierrez G; The AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced fra-

- mework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014 Sep;20(9):977-89.
7. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, Ergun DL. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jun;20(6):1313-8. doi: 10.1038/oby.2011.393. Epub 2012 Jan 26. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jul;20(7):1544.
8. Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(1):6-16.
9. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 Aug 30;384(9945):766-81.
10. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Apr 19;14(4). pii: E435.
11. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gírbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012 Jan;55(1):88-93.
12. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jun;69(6):579-87.
13. Goisser S, Kemmler W, Porzel S, Volkert D, Sieber CC, Bollheimer LC, Freiburger E. Sarcopenic obesity and complex interventions with nutrition and exercise in community-dwelling older persons--a narrative review. *Clin Interv Aging.* 2015 Aug 6;10:1267-82.
14. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Feb 15;402:113-9.
15. Amengual-Cladera E, Lladó I, Proenza AM, Gianotti M. Sex dimorphism in the onset of the white adipose tissue insulin sensitivity impairment associated with age. *Biochimie.* 2014 Nov;106:75-80.
16. Segal M. Genetic Testing for Obesity: Implications and Challenges. *Curr Obes Rep.* 2017 Mar;6(1):93-100.
17. WHO 2015. Physical inactivity. A global health problem. www.who.int/dietphysicalactivity.
18. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp.* 2013 Sep;28 Suppl 5:114-20.
19. Ozanne SE. Epigenetic signatures of obesity. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):973-4.
20. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017 Jul-Sep;63(3):182-190.
21. Nicolau J, Masmiquel L. [Diabetes mellitus and depressive disorder, an undesirable association]. *Endocrinol Nutr.* 2013 Dec;60(10):583-9.
22. Nicolau J, Ayala L, Francés C, Sanchís P, Zubillaga I, Pascual S, Fortuny R, Masmiquel L. Are subjects with criteria for adult attention-deficit/hyperactivity disorder doing worse after bariatric surgery? A case-control study. *Nutr Hosp.* 2014 Oct 3;31(3):1052-8.
23. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015 Dec;36(6):E1-E150.
24. Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry.* 2013 May 1;73(9):827-35.
25. Federico A, Dallio M, Di Sarno R, Giorgio V, Miele L. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017 Dec;63(4):337-344.
26. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry.* 2012 Jun;24(3):176-88.
27. Mhrshahi S, Drayton BA, Bauman AE, Hardy LL. Associations between childhood overweight, obesity, abdominal obesity and obesogenic behaviors and practices in Australian homes. *BMC Public Health.* 2017 Jul 21;18(1):44.
28. Martín-Ramiro JJ, Álvarez-Martín E, Gil-Prieto R. [Mortality attributable to excess weight in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jun 16;142(12):526-30.
29. Kumar A, Nayak BP, Kumar A. Obesity: single house for many evils. *Minerva Endocrinol.* 2016 Dec;41(4):499-508.
30. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E, Raz I, Comlekci A, Jacob S, van Gaal L, Baeres FM, Marso SP, Eriksson M; LEADER investigators. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Feb 10;15:29.
31. Petrie JR, Marso SP, Bain SC, Franek E, Jacob S, Masmiquel L, Leiter LA, Haluzik M, Satman I, Omar M, Shestakova M, Van Gaal L, Mann JF, Baeres FM, Zinman B, Poulter NR; LEADER investigators. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. *J Hypertens.* 2016 Jun;34(6):1140-50.
32. Goday A, Barneto I, García-Almeida JM, Blasco A, Lecube A, Grávalos C, Martínez de Icaya P, de las Peñas R, Monereo S, Vázquez L, Palacio JE, Pérez-Segura P. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2015 Oct;17(10):763-71.
33. Sanchis P, Frances C, Nicolau J, Rivera R, Fortuny R, Julian X, Pascual S, Gomez LA, Rodriguez I, Olivares J, Ayala L, Masmiquel L. New insights on obstructive sleep apnea syndrome and related comorbidities in morbidly obese patients submitted to bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014 Nov;24(11):1995-8.
34. Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 Jan;21(1):80-5.
35. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):833-839.
36. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 Jan 2;309(1):71-82.
37. Vidal J, Corcelles R, Jiménez A, Flores L, Lacy AM. Metabolic and Bariatric Surgery for Obesity. *Gastroenterology.* 2017 May;152(7):1780-90.

38. Canadian Obesity Network-Réseau canadien en obésité. Report Card on Access to Obesity Treatment for Adults in Canada 2017. Edmonton, AB: Canadian Obesity Network Inc.; 2017, April.
39. Smith TW, Calancie L, Ammerman A. Social Entrepreneurship for Obesity Prevention: What Are the Opportunities? *Curr Obes Rep.* 2015 Sep;4(3):311-8.
40. Capehorn MS, Haslam DW, Welbourn R. Obesity Treatment in the UK Health System. *Curr Obes Rep.* 2016 Sep;5(3):320-6.
41. Welbourn R, Dixon J, Barth JH, Finer N, Hughes CA, le Roux CW, Wass J; Guidance Development Group. NICE-Accredited Commissioning Guidance for Weight Assessment and Management Clinics: a Model for a Specialist Multidisciplinary Team Approach for People with Severe Obesity. *Obes Surg.* 2016 Mar;26(3):649-59.
42. Tsai AG, Histon T, Donahoo WT, Hashmi S, Murali S, Latare P, Oliver L, Slovis J, Grall S, Fisher D, Solomon L. Investing in Obesity Treatment: Kaiser Permanente's Approach to Chronic Disease Management. *Curr Obes Rep.* 2016 Sep;5(3):307-11.
43. Bardia A, Holtan SG, Slezak JM, Thompson WG. Diagnosis of obesity by primary care physicians and impact on obesity management. *Mayo Clin Proc.* 2007 Aug;82(8):927-32.
44. Haslam D. Obesity in primary care: prevention, management and the paradox. *BMC Med.* 2014 Aug 26;12:149.
45. Umashanker D, Shukla AP, Saunders KH, Aronne LJ. Is Obesity the New Hypertension? Parallels in the Evolution of Obesity and Hypertension as Recognized Disease States. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Aug;19(8):35.
46. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2985-3023.
47. Botchlett R, Woo SL, Liu M, Pei Y, Guo X, Li H, Wu C. Nutritional approaches for managing obesity-associated metabolic diseases. *J Endocrinol.* 2017 Jun;233(3):R145-R171.
48. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
49. Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, Prud'homme D, Hadjiyanakis S, Gougeon R, Phillips P, Tulloch H, Malcolm J, Doucette S, Wells GA, Ma J, Kenny GP. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014 Nov;168(11):1006-14.
50. Wadden TA, Butryn ML, Hong PS, Tsai AG. Behavioral treatment of obesity in patients encountered in primary care settings: a systematic review. *JAMA.* 2014 Nov 5;312(17):1779-91.
51. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet.* 2016 May 7;387(10031):1947-56.
52. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):254-266.
53. Lee PC, Dixon J. Pharmacotherapy for obesity. *Aust Fam Physician.* 2017;46(7):472-477.
54. Lee PC, Dixon J. Medical devices for the treatment of obesity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep;14(9):553-64.
55. Vairavamurthy J, Cheskin LJ, Kraitchman DL, Arepally A, Weiss CR. Current and cutting-edge interventions for the treatment of obese patients. *Eur J Radiol.* 2017 Aug;93:134-42.
56. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Obes Surg.* 2017 Jan;27(1):2-21.
57. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014 Mar;149(3):275-87.
58. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, Gutierrez JM, Frogley SJ, Ibele AR, Brinton EA, Hopkins PN, McKinlay R, Simper SC, Hunt SC. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1143-55.
59. Sanchis P, Frances C, Nicolau J, Rivera R, Fortuny R, Julian X, Pascual S, Gomez LA, Rodriguez I, Olivares J, Ayala L, Masmiquel L. Cardiovascular risk profile in Mediterranean patients submitted to bariatric surgery and intensive lifestyle intervention: impact of both interventions after 1 year of follow-up. *Obes Surg.* 2015 Jan;25(1):97-108.
60. Adams TD, Mehta TS, Davidson LE, Hunt SC. All-Cause and Cause-Specific Mortality Associated with Bariatric Surgery: A Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Dec;17(12):74.
61. Stegenga H, Haines A, Jones K, Wilding J; Guideline Development Group. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014 Nov 27;349:g6608.