

## CAPÍTULO 15

*Fisiopatología de la obesidad**FERNANDO CORDIDO*

En los últimos años se ha producido un dramático incremento en la prevalencia de la obesidad a nivel mundial y especialmente en los países desarrollados. En América entre 1960 y 1999 la prevalencia de obesidad (IMC>30) ha aumentado del 13 al 27%. En España, la prevalencia de exceso de peso está aumentando de forma importante en los últimos años y alcanza, en la actualidad, aproximadamente al 50% de la población.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que se caracteriza por la existencia de un exceso de grasa corporal, lo que coloca al individuo en una situación de riesgo para la salud. La obesidad se debe siempre a una alteración en el balance entre el aporte y el gasto de energía. En general se definen como obesos los varones con un porcentaje de grasa corporal superior al 25%. Las mujeres se consideran obesas si presentan un porcentaje de grasa corporal superior al 33%.

El exceso de peso predispone al desarrollo de enfermedades como la diabetes, la hipertensión, la cardiopatía isquémica, el ictus y el cáncer. Los diferentes tratamientos existentes para el manejo de la obesidad son, en general, decepcionantes lo que ha condicionado que actualmente se la considere como enfermedad crónica.

La obesidad constituye un problema de salud pública en los países desarrollados. Conlleva un incremento importante de morbilidad y mortalidad por su asociación a enfermedades que afectan a la mayoría de sistemas del organismo. Por otra parte los individuos obesos son objeto de discriminación y estigmatización social y, probablemente en relación con esto, presentan una mayor prevalencia de alteraciones psicopatológicas e inadaptación social.

Dada su elevada prevalencia y las complicaciones asociadas no es de extrañar que los costes sanitarios por la obesidad sean elevados. En España, en 1999, el estudio *Delphi* cifró el coste de la obesidad y de sus complicaciones en unos 2049,45 millones de euros, lo que representa el 6,9% del gasto sanitario.

En la práctica clínica la obesidad se mide por el Índice de Masa corporal (IMC), que relaciona el peso y la talla. La medida aislada del peso corporal puede emplearse para el seguimiento de la pérdida de peso y determinar la eficacia del tratamiento. Según el IMC se considera que un sujeto tiene normopeso si su IMC está entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, tiene sobrepeso si está entre 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidad si el IMC es >30 kg/m<sup>2</sup> y obesidad mórbida o grave si el IMC es >40 kg/m<sup>2</sup>.

Se distinguen dos tipos de obesidad en función de la distribución de la grasa: obesidad abdominal o central y obesidad glúteo-femoral. La acumulación de grasa a nivel abdominal se asocia a un incremento de riesgo para la salud, en comparación con el depósito de grasa en otras localizaciones. Las medidas antropométricas empleadas para conocer el patrón de distribución de la grasa corporal y sus respectivos valores se detallan en la Tabla 1. En la práctica clínica se recomienda la medida de la circunferencia de la cintura para valorar el contenido de grasa abdominal.

Tabla 1. Datos antropométricos para la evaluación de la distribución de la grasa corporal.

Medida	Límite superior de la normalidad	
	Hombres	Mujeres
Índice cintura-cadera	1	0,90
Circunferencia de la cintura	102 cm.	88 cm.

## PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

La prevalencia de obesidad en sociedades como la estadounidense ha alcanzado proporciones epidémicas. En el periodo 1999-2000 se estimó que el 30,9% de la población adulta estadounidense era obesa (definida como IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>) y el 64,5% presentaba exceso de peso, es decir, sobrepeso (definido como IMC entre 25,0 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad. Estos porcentajes son el resultado de una tendencia al aumento del número de pacientes con exceso de peso en los últimos años. La proporción de pacientes obesos aumentó en un 8,3% entre los periodos 1976-80 a 1988-94 y en un 7,6% adicional entre 1988-94 y 1999-2000. En este último periodo también se produjo un aumento del 8,6% en el porcentaje de adultos en sobrepeso.

En América entre 1960 y 1999 la prevalencia sujetos con IMC superior a 25 en la población adulta (20-74 a) aumentó del 44 al 61% y la prevalencia de obesidad (IMC>30) aumentó del 13 al 27%. Aquellos nacidos más tarde eran obesos más frecuentemente y se convierten en obesos a edades más tempranas que los nacidos antes. Cada año una mayor proporción de niños, adolescentes y adultos se hacen obesos. El IMC a los 20-25 años es un importante predictor de obesidad a los 35-37 años.

En Europa diversos estudios demuestran que la proporción de pacientes obesos es, en general, algo menor que en EEUU, si bien las prevalencias son elevadas y siguen la misma tendencia que en Estados Unidos. La prevalencia de obesidad en Europa presenta una gran variabilidad entre países, oscilando entre el 30% de la población adulta en Yugoslavia y el 5% en Suiza. Apoyando que la prevalencia de obesidad también está aumentando en Europa, en Suecia y Bélgica la proporción de pacientes obesos aumentó un 3% y un 5,3%, respectivamente, entre los años 1980-1997.

El estudio que suele citarse como referencia de la prevalencia de obesidad en España es el estudio SEEDO'97. Se trata de un meta-análisis de cuatro estudios independientes realizados en Cataluña, Madrid, País Vasco y Valencia entre los años 1989 y 1994. El estudio de la SEEDO'97 estimó una prevalencia de obesidad en España del 13,4% (11,5% en hombres y 15,2% en mujeres) y de sobrepeso más obesidad de aproximadamente el 50% en los sujetos de entre 25 y 60 años de edad. Este estudio tiene el valor de basarse en medidas antropométricas directas, si bien tiene la limitación importante de no ser un estudio de la población española en su conjunto. Los únicos estudios que han analizado la población española en conjunto están basados en medidas antropométricas referidas por los pacientes y no en medidas directas. Ello representa una limitación importante, dado el reconocido sesgo que introduce en la estimación de la prevalencia de obesidad la no medición directa de talla y peso corporal. Aún con esta limitación los estudios realizados en los periodos 1987 y 1995-97 en población española estimaron un claro aumento de la prevalencia de obesidad, tanto en hombres como en mujeres. En el año 1987 la proporción de pacientes obesos fue en hombres del 5,9% y en mujeres del 4,5% para el grupo de 25-44 años y del 10,2% y 15,2% para hombres y mujeres de 45-64 años, respectivamente. Estas cifras fueron claramente superiores en los datos de 1995-97, con una prevalencia de obesidad del 9,3% y 7,0% para hombres y mujeres de 25-44 años y del 16,4% y 19,8% en hombres y mujeres de 45-64 años de edad, respectivamente. El único dato publicado sobre la evolución de la obesidad valorada mediante medidas directas en población adulta en España es el correspondiente a la cohorte de sujetos residentes en Cataluña incluidos en el estudio europeo *MONICA*. Según estos datos la prevalencia de obesidad en esta cohorte aumentó en un 6% (10 a 16%) entre los periodos 1979-89 y 1986-96.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Para que se produzca un aumento de la grasa corporal es preciso que la ingesta calórica sea superior al gasto energético. Este principio termodinámico, que parece tan simple, está sujeto a múltiples factores con un efecto modulador y a complejos mecanismos de retroalimentación (véase Capítulo 4). Esto viene ilustrado por la observación de que el peso tiende a conservarse dentro de un rango de  $\pm 10\%$  de un valor predefinido, de manera que un cambio de peso en cualquier dirección produce cambios en el gasto energético y

conducta alimentaria que favorecen el retorno al peso inicial. Este fenómeno podría contribuir a la elevada tasa de recidiva que se observa tras los programas de adelgazamiento.

Posiblemente en menos de un 5% de los casos la obesidad es secundaria a la existencia de otra patología. En algunos casos, por tanto, se debe descartar la presencia de patología endocrinológica, como el síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperinsulinismo orgánico, hipogonadismo y panhipopituitarismo. También se deben buscar datos de patología hipotalámica y la presencia de síndromes genéticos complejos o la ingesta de ciertos fármacos.

En la gran mayoría de los casos no se objetivará una etiología evidente como causa de la obesidad. Sin embargo los mecanismos etiopatogénicos que intervienen en el desarrollo de la obesidad son varios:

**a) Defecto metabólico:** Hay datos que sugieren la existencia de una mayor eficiencia metabólica en los obesos. En estudios realizados en niños se vio que los que posteriormente desarrollaban sobrepeso presentaban un menor gasto energético. Igualmente en adultos se ha visto que los sujetos que presentan un bajo gasto energético tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar sobrepeso. El papel de ciertos ciclos metabólicos como el glicolítico-gluconeogénico, la actividad de la Na K ATPasa y la grasa parda es objeto de discusión. Estos sistemas quizá sean menos activos en el sujeto obeso, como se ha demostrado para la grasa parda en la rata Zucker (genéticamente obesa). Estudios recientes en el hombre han demostrado que la ganancia o pérdida de peso se asocian a cambios compensatorios en el gasto energético que se oponen al mantenimiento de un peso diferente al usual, tanto en el obeso como en el no obeso. Sin embargo en otro estudio el gasto energético basal y la utilización de substratos fue similar en los sujetos post-obesos (obesos que perdieron peso) y en los nunca obesos, lo que sugiere que la obesidad se debe a una mala adaptación al medio en forma de exceso de ingesta o inactividad física.

**b) Ingesta anormal:** El paciente obeso depende más que el delgado de señales externas para regular su ingesta. El obeso come en exceso en términos absolutos y, especialmente, en relación al peso. La falta de pérdida de peso de algunos obesos mientras consumen una dieta que ellos refieren como hipocalórica se debe a que, realmente, la ingesta es superior a la referida y la estimación de la actividad física superior a la real, y no a una anomalía en la termogénesis.

**c) Ejercicio:** La disminución de la actividad física no es un factor fundamental en el desarrollo de la obesidad, pero sí contribuye a la perpetuación de la misma.

**d) Factores genéticos:** Los factores genéticos claramente intervienen en el desarrollo de obesidad. Los estudios realizados en niños adoptados demuestran una mayor correlación del peso del niño con el peso del padre biológico que con el del padre adoptivo.

Tabla 2. Clasificación etiológica de la obesidad.

1. PRIMARIA O IDIOPÁTICA
2. SECUNDARIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Enfermedades endocrinológicas <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Sde. Cushing</li> <li>ii. Hipotiroidismo</li> <li>iii. Hipopituitarismo</li> <li>iv. Hipogonadismo</li> <li>v. Hiperinsulinismo orgánico</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>b. Lesión hipotalámica <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Neoplásica</li> <li>ii. Inflamatoria</li> <li>iii. Infecciosa</li> <li>iv. Vascular</li> <li>v. Traumática</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>c. Genética <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Sde. Prader-Willi</li> <li>ii. Sde. Alström</li> <li>iii. Sde. Laurence-Moon</li> <li>iv. Sde. Bardet-Bield</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>d. Tratamientos farmacológicos <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Fenotiazinas</li> <li>ii. Corticoesteroides</li> <li>iii. Insulina</li> <li>iv. Ciproheptadina</li> <li>v. Antidepresivos (amitriptilina, imipramina, litio)</li> <li>vi. Hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, metiglinidas, tiazolidindionas)</li> <li>vii. Anticomiciales (valproato, carbamacepina)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>e. Nutricional</li> </ul>

**e) Distribución y número de células adiposas:** En términos generales la obesidad precoz es hiperplásica y la de adulto hipertrófica, pero esto no siempre es así ya que es frecuente que los obesos masivos presenten hiperplasia de células adiposas.

**f) Papel de la leptina:** El gen *ob*, responsable de la obesidad en una cepa de ratones, tiene como producto a una hormona secretada por los adipositos que se ha denominado leptina. Los animales con mutación del gen *ob* son obesos y pierden peso cuando se les administra leptina. En pacientes obesos y sujetos normales la leptina sérica se correlaciona con el porcentaje de grasa corporal, lo que sugiere que la mayoría de las personas obesas presentan un defecto en la sensibilidad a la leptina.

Resumiendo, en la etiopatogenia de la obesidad intervienen factores genéticos, metabólicos, psicológicos, conductuales, culturales y sociales, pero existen dos tipos de factores fundamentales en el desarrollo de la obesidad:

1. factores genéticos, que favorecen la eficiencia metabólica del organismo.
2. la sobrealimentación, en especial en la infancia, que está influenciada en gran medida por hábitos culturales que provocan la tendencia característica del obeso a comer en respuesta a señales externas. El principio básico es que para que se presente la obesidad es necesario que a largo plazo la ingesta sea mayor que el gasto energético.

Si bien los factores genéticos juegan un papel importante y parecen ser responsables de la mayor parte de la variabilidad del peso entre los individuos, la disminución de la actividad física y el incremento de la ingesta calórica tienen una importancia capital en el desarrollo de la obesidad.

## **ALTERACIONES HORMONALES EN LA OBESIDAD**

Posiblemente las alteraciones hormonales que se presentan en la obesidad son, en gran parte, secundarias a la misma, aunque quizá puedan contribuir al mantenimiento del sobrepeso. Las más características las resumimos a continuación (Cuadro 1).

- En la obesidad existe resistencia insulínica e hiperinsulinismo. Se produce un aumento de la liberación de insulina y una disminución de su aclaramiento.
- La función adrenal en la obesidad se caracteriza por un aumento de la producción de cortisol, con elevación de los 17hidroxicorticosteroides urinarios. Sin embargo el cortisol plasmático, ACTH plasmático, cortisol libre urinario y el test de supresión con dexametasona son normales.

- Las hormonas tiroideas (T4 y TSH) son normales, aunque existe una cierta tendencia a la elevación de la T3.
- La función gonadal presenta, como dato más llamativo, una disminución de la globulina transportadora de las hormonas sexuales. En la mujer el estradiol plasmático está ligeramente aumentado y la testosterona libre es normal o está ligeramente aumentada. Las gonadotrofinas son normales.
- Los niveles de prolactina son normales.
- La secreción de hormona de crecimiento (GH) muestra alteraciones muy importantes en la obesidad. Existe una disminución de la secreción basal y de la respuesta a todos los estímulos secretorios.

Cuadro 1. Resumen de las principales alteraciones neuroendocrinas en la obesidad

EJE SOMATOTROPO		
	GH	Disminuida
	IGF-1	Normal
	Respuesta GH estímulos	Disminuida
EJE GONADOTROPO		
	SHBG	Disminuida
mujeres	LH / FSH	Normal*
	Estradiol	Normal
	Testosterona libre	Normal / aumentada
hombres	LH / FSH	Normal <sup>#</sup>
	Estradiol	Normal
	Testosterona libre	Normal <sup>#</sup>
EJE CORTICOTROPO <sup>§</sup>		
	Cortisol basal	Disminuido / normal
	Cortisol libre urinario	Aumentado
	ACTH basal	Normal
	Respuesta a ACTH	Aumentada
	Supresión con DHM	Disminuida
PRL		
	Basal	Normal
	Respuesta a estímulos	Disminuida

\* En ausencia de síndrome de ovario poliquístico

<sup>#</sup> Si IMC > 40 puede presentarse hipogonadismo hipogonadotropo<sup>§</sup> obesidad abdominal

## BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Las múltiples complicaciones que se asocian a la obesidad demuestran que ésta tiene importantes repercusiones para la salud y, por tanto, debe ser considerada una enfermedad susceptible de tratamiento. Si bien hoy por hoy no disponemos de un tratamiento curativo para la obesidad, existe fuerte evidencia científica de que la pérdida de peso, incluso moderada, se asocia a importantes beneficios en términos de salud y calidad de vida, pudiendo ayudar no solamente a controlar las enfermedades que empeoran con la obesidad, sino también a disminuir la probabilidad de desarrollo de esas enfermedades en los individuos con sobrepeso u obesidad. Estos trabajos justifican los esfuerzos terapéuticos en el paciente obeso y, además, han ayudado a definir los objetivos del tratamiento de la obesidad que se comentan en la sección correspondiente.

A continuación se resumen los beneficios de la pérdida de peso en relación con principales complicaciones de la obesidad:

- **Diabetes mellitus (DM):** Los nuevos criterios diagnósticos de la diabetes han condicionado un aumento de su prevalencia. La disminución de peso produce una disminución de los niveles de glucosa en obesos no diabéticos y una disminución de la glucemia y de los valores de HbA<sub>1c</sub> en pacientes con DM. De la misma manera tras la pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina. Estos efectos se observan incluso con reducciones moderadas de peso, del orden del 5 a 10% del peso corporal previo al inicio del tratamiento. Estudios realizados en Finlandia y Estados Unidos han demostrado que las intervenciones destinadas a cambiar el estilo de vida en las que se producen pérdidas de peso en estos porcentajes, se asocian a reducciones en la incidencia de DM en aproximadamente un 58% en pacientes con intolerancia a la glucosa. Por otra parte, el estudio sueco *SOS (Scandinavian Obesity Study)* ha demostrado que una pérdida de peso media del 16% en pacientes con obesidad severa sometidos a cirugía bariátrica se asocia a una reducción de 5 veces del riesgo de desarrollar diabetes respecto a un grupo control, en un periodo de 8 años de seguimiento.
- **Hiperlipoproteinemia:** La mayor parte de estudios han demostrado que la pérdida de peso se asocia a una reducción en los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL y a un aumento en las concentraciones de colesterol-HDL. El meta-análisis de aproximadamente 70 trabajos realizado por *Dattilo et al.* sobre la relación entre la pérdida de peso el y metabolismo lipídico, concluyó que por cada kilogramo de peso perdido se produce una reducción de un 1% en el colesterol total y colesterol-LDL, un aumento del 1% en el colesterol-HDL y una reducción del 3% en los niveles plasmáticos de triglicéridos. Los cambios en los parámetros lipídicos serían no únicamente cuantitativos, sino también cualitativos. La pérdida de peso de entre 6 y 11 kg se han asociado a una reduc-



- ción significativa en la oxidación de lipoproteínas. El patrón temporal de estos cambios depende de las lipoproteínas analizadas. Así, mientras los triglicéridos, colesterol total y colesterol-LDL se reducen sobre todo durante las fases iniciales de la pérdida de peso, el colesterol-HDL tiende a reducirse en ese periodo y sólo empieza a aumentar cuando el peso se estabiliza.
- **Hipertensión arterial:** La mayoría de estudios relevantes demuestra que la pérdida de peso inducida por el tratamiento se asocia a una disminución de las cifras de tensión arterial y/o a una disminución de las necesidades de medicación antihipertensiva en los pacientes hipertensos. La tensión arterial también disminuye en sujetos con tensión arterial normal. El estudio *Trials of Hypertension Prevention Phase II (THOPII)* demostró que en pacientes con tensión arterial en el límite alto de la normalidad, la reducción en la tensión arterial es proporcional a la reducción ponderal. En general se estima que aproximadamente por cada kg perdido se reduce la tensión arterial media de 0,3 a 1 mmHg. Algunos estudios también indican que la disminución de la grasa abdominal se asocia a una disminución de la tensión arterial. La influencia de la pérdida de peso sobre la aparición de nuevos casos de HTA sigue siendo un tema controvertido. Diversos estudios han demostrado un efecto beneficioso de la pérdida de peso en la incidencia de HTA. Entre ellos cabe destacar el estudio *THOPII*. Sin embargo, en el estudio *SOS* la incidencia de nuevos casos de HTA tras cirugía de la obesidad en pacientes obesos severos fue inferior a la del grupo control a los 2 años, pero no a los 8 años de seguimiento en comparación con un grupo control constituido por sujetos con un IMC comparable, pero que no se habían sometido a cirugía. La reducción ponderal ayuda al control de la HTA en pacientes con sobrepeso u obesidad y además es de enorme rentabilidad metabólica sobre lípidos plasmáticos y sobre intolerancia a la glucosa/diabetes tipo 2.
  - **Enfermedad cardiovascular:** Se ha demostrado que una pérdida moderada de peso puede reducir simultáneamente diversos de los factores de riesgo vascular, así como su agrupamiento. Datos del *Framingham Offspring Study* demuestran que una pérdida de tan solo 2,25 kg, mantenida durante 16 años, se asocia con una reducción de la suma de factores de riesgo cardiovascular de un 48 y 40% en hombres y mujeres, respectivamente. Igualmente, pérdidas de peso moderadas se han asociado a una mejoría en los marcadores inflamatorios y de coagulabilidad (fibrinógeno y PAI-1) en pacientes obesos. Sin embargo, debe destacarse que más allá de cambios en la incidencia de factores de riesgo cardiovascular, hoy por hoy no existen estudios que demuestren de manera concluyente una reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes obesos tras la pérdida de peso.

- **Alteraciones digestivas:** El riesgo de litiasis biliar aumenta durante la fase de pérdida de peso debido a una sobresaturación de colesterol en la bilis, una mayor nucleación del colesterol y una menor contractilidad de la vesícula biliar. La incidencia de nuevos casos de litiasis biliar se ha estimado en un 25 a 35% en los pacientes obesos que pierden peso de manera muy rápida. Algunos autores han sugerido el uso profiláctico de ácido ursodesoxicólico para prevenir la formación de litiasis biliar en pacientes en los cuales se espera pérdida rápida de peso. Por otra parte, a pesar de que se recomienda la pérdida de peso en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, no se sabe si ello cambia la historia natural de la enfermedad. Típicamente se ha visto que pérdida de peso de aproximadamente un 10% se asocian con una mejoría en los parámetros bioquímicos, el tamaño del hígado y su contenido graso. Sin embargo la pérdida rápida de peso tras la cirugía bariátrica, aún cuando se asociaría a una reducción en el contenido graso del hígado, podría inducir inflamación y, por tanto, exacerbar la esteatohepatitis.
- **Alteraciones respiratorias:** Pérdidas moderadas de peso (alrededor del 10% del peso previo al inicio del tratamiento) se han asociado con una mejoría en los parámetros respiratorios, en el patrón de sueño y en la hipersomnia diurna. Pérdidas de peso de aproximadamente el 30% se han asociado con resolución completa de la apnea del sueño en pacientes con IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>. Estas alteraciones mejoran mientras se mantiene el peso corporal pero tienden a reaparecer en aquellos pacientes que recuperan el peso perdido. A pesar de lo expuesto, no está bien establecido cual es el dintel de pérdida de peso que permite una mejoría significativa de las alteraciones respiratorias. Tampoco se ha demostrado si todos los pacientes se benefician de la pérdida de peso.
- **Mortalidad:** Si bien se ha demostrado que la obesidad se asocia con un acortamiento de la esperanza de vida, no existen estudios prospectivos que demuestren de manera concluyente que la pérdida de peso disminuye la mortalidad en individuos obesos. Aunque es cierto que algunos estudios observacionales sugieren que la pérdida intencionada de peso sí se asocia a una reducción en la mortalidad global, los estudios de intervención diseñados para demostrar esta hipótesis están todavía en marcha.

En definitiva, la obesidad se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad. Diversos estudios han demostrado los beneficios del tratamiento de la obesidad sobre las morbilidades asociadas a la misma. Cabe destacar que estos beneficios dependerán en parte de las características propias de cada individuo, del grado de obesidad, de la distribución de la grasa corporal y de la existencia o no de comorbilidades. Por tanto, la actitud terapéutica deberá adaptarse a las circunstancias individuales de cada paciente.

## REFERENCIAS

- American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AAACE/ACE)* (1998) Obesity Task Force. AAACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract*; 4: 297-330.
- ARANCETA, J.; PÉREZ, R.C.; SERRA, M.L.; RIBAS, L.; QUILES, I.J.; VIOQUE, J. et al. (1998) Prevalence of obesity in Spain: the SEEDO'97 study. Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. *Med Clín (Barc)*; 111: 441-445.
- ARRIZABALAGA, J.; MASMIQUEL, L.; CALAÑAS, A.; CORDIDO, F.; DÍAZ, M.; GARCÍA, P.; MONEREO, S.; MOREIRO, J.; MORENO, B.; RICART, W. y VIDAL, J. (2003) *Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. Endocrinología y Nutrición* (En prensa).
- BOUCHARD, C. y PERUSSE, L. (1993) Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr*; 13: 337-354.
- BRAY, G.A. (1997) Progress in understanding the genetics of obesity. *J Nutr*; 127 (Suppl5): 940S-942S.
- CALLE, EE.; THUN, M.J.; PETRELLI, J.M.; RODRÍGUEZ, C. y HEATH CW, J.R. (1999) Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*; 341: 1097-1105.
- CARO, J.F.; SINHA, M.K.; KOLACZYNSKI, J.W.; ZHANG, P.L. y CONSIDINE, R.V. (1996) Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*; 45: 1455-1462.
- DATILLO, A.M. y KRIS-ETHERTON, P.M. (1992) Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*; 56: 320-328.
- CUMMINGS, D.E. y SCHWARTZ, M.W. (2003) Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med*; 54: 453-471.
- Estudio Prospective Delphi*. (1999) *Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas*. Madrid: Gabinete de estudios Bernard Krief.
- FONTAINE, K.R.; REDDEN, D.T.; WANG, C.; WESTFALL A.O. y ALLISON, D.B. (2003) Years of life lost due to obesity. *JAMA*; 289: 187-193.
- JACOBSON, P.; UKKOLA, O.; RANKINEN, T.; SNYDER, E.E.; LEÓN, A.S.; RAO, D.C. et al. (2002) Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis cohort. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 4442-4426.
- KOLOTKIN, R.L.; HEAD, S.; HAMILTON, M. y TSE, C.K. (1995) *Assessing Impact of Weight on Quality of Life Obes Res*; 3: 49-56.
- LEIBEL, R.L.; ROSENBAUM, M. y HIRSCH, J. (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*; 332: 621-628.

- LICHTMAN, S.W.; PISARSKA, K.; BERMAN, E.R. et al. (1992) Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med*; 327: 1893-1898.
- McGINNIS, J.M. y FOEGE, W.H. (1993) Actual causes of death in the United States. *JAMA*; 270: 2207-2212
- McTIGUE, K.; GARRETT, J.M. y POPKIN, B.M. (2002) The natural history of the development of obesity in a cohort of young US adults between 1981 and 1998. *Ann Intern Med*, 136: 857.
- MOKDAD, A.H.; FORD, E.S.; BROWMAN, B.A.; DIETZ, W.H.; VINICOR, F.; BALES, V.S. et al. JS. (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*; 289: 76-79.
- MOLARIUS, A.; SEIDELL, J.C.; SANS, S.; TUOMILEHTO, J. y KUULASMAA, K. (2000) Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health*; 90: 1260-1268.
- PERUSSE, L.; CHAGNON, Y.C.; WEISNAGEL, J. y BOUCHARD, C. (1990) The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res*; 7: 111-129.
- PI-SUNYER, X. (2003) A clinical view of the obesity problem. *Science*; 299: 859-860.
- RODRÍGUEZ ARTALEJO, F.; LÓPEZ GARCÍA, E.; GUTIÉRREZ-FISAC, J.L.; BANEGAS BANEGAS, J.R.; LAFUENTE URDINGUIO, P.J. y DOMÍNGUEZ ROJAS, V. (2002) Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-1997. *Prev Med*; 34: 72-81.
- SCHWARTZ, M.W.; WOODS, S.C.; PORTE D, J.R.; SEELEY, R.J. y BASKIN, D.G. (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature*; 404: 661-671.
- SCHWARTZ, M.W. y MORTON, G.J. (2002) Obesity: keeping hunger at bay. *Nature*; 418: 595-597.
- SJOSTROM, C.D.; PELTONEN, M.; WEDEL, H. y SJOSTROM, L. (2000) Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension*; 36: 20-25.
- SMITH, R.S. (1996) The endocrinology of obesity. *Endoc Metab Clin N Am*; 25:887-906
- Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO). (2000) Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clín (Barc)*; 115: 587-597.
- STUNKARD, A.J.; HARRIS, J.R.; PEDERSEN, N.L. y MCCLEARN, G.E. (1990) The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*; 322: 1483-1487.
- STUNKARD, A.J.; SORENSEN, T.I.; HANIS, C.; TEASDALE, T.W.; CHAKRABORTY, R.; SCHULL, W.J. et al. (1986) An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*; 314: 193-198.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*; 346: 393-403.

- TUOMILEHTO, J.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T.T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P. et al. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*; 344: 1343-1350.
- VASANKARI, T.; FOGELHOLM, M.; KUKKONEN-HARJULA, K.; NENONEN, A.; KUJALA, U.; OJA, P. et al. (2001) Reduced oxidized low-density lipoprotein after weight reduction in obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 25: 205- 211.
- WEINSIER, R.L.; NELSON, K.M.; HENSRUD, D.D. et al. (1995) Metabolic predictors of obesity. *J Clin Invest*; 95: 980-985.
- WHITAKER, R.C. (2002) Understanding the complex journey to obesity in early adulthood. *Ann Intern Med*, 136:923.
- WING, R.R.; KOESKE, R.; EPSTEIN, L.H.; NOWALK, M.P.; GOODING, W. y BECKER, D. (1987) Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med*; 147: 1749-1753.

Parte de los estudios referenciados en este trabajo han sido financiados por la Xunta de Galicia (PGIDT00PXI000PR), FIS (PI021479) y el Instituto de Salud Carlos III RGTO (G03/028).