

PROTOSCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO V

Obesidad y diabetes

J. GARCÍA ALEGRÍA

Área de Medicina. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

La obesidad es un problema creciente en los países desarrollados, entre ellos el nuestro, que tiene tintes epidémicos. La OMS calcula que hay más de 300 millones de personas con obesidad y más de 1.000 millones con sobrepeso. Los factores condicionantes han sido los cambios en los estilos de vida de la población mundial, fruto del crecimiento económico, la emigración a las ciudades y la globalización del mercado de alimentos. La ganancia de peso en los individuos es la consecuencia del desbalance energético, con un mayor consumo de calorías, por los alimentos con altos contenidos en azúcares y grasas saturadas, y de una menor actividad física. La obesidad es una condición compleja que afecta a todas las edades y estratos sociales con importantes consecuencias físicas, sociales y psicológicas¹.

En España hay datos epidemiológicos preocupantes de lo que está ocurriendo entre las poblaciones más jóvenes y su creciente incidencia en los adultos. En el estudio enKid, realizado en una población de 2-20 años, la prevalencia de obesidad fue del 13,9% y la de sobrepeso, del 12,4%². En el estudio DORICA se describe una prevalencia de obesidad que va desde el 5,9% en los sujetos de 25-34 años hasta el 28,5% entre los de 55-60 años, y de sobrepeso desde el 28,1% hasta el 39,2% en estos grupos etarios³.

La obesidad se relaciona, de manera directa, con ITG y diabetes, HTA, dislipidemia, ECV, problemas osteomusculares, apnea obstructiva del sueño, insuficiencia venosa, incremento del riesgo tromboembólico, enfermedades digestivas, determinados tipos de cáncer y alteraciones psicosociales. Las consecuencias son una menor esperanza de vida y una importante afectación de la calidad de ésta. Se estima, a partir de los datos del estudio Framingham, que para la población de obesos no fumadores la expectativa de vida se reduce 7,1 años en las mujeres y 5,8 años en los varones⁴.

La obesidad se caracteriza por el exceso de la grasa corporal total. A efectos prácticos, y aun conociendo sus limitaciones, para el diagnóstico de la obesidad se usa el IMC: peso (kg)/talla (m²). Los criterios de la OMS, adaptados por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad⁵, definen la obesidad en grados según el IMC: a) peso insuficiente: IMC < 18,5; b) peso normal: 18,5-24,9; c) sobrepeso de grado I: 25-26,9; d) sobrepeso de grado II o preobesidad: 27-29,9; e) obesidad de tipo I: 30-34,9; f) obesidad de grado II: 35-39,9; g) obesidad de tipo III o mórbida: 40-49,9 y h) obesidad extrema: ≥ 50.

ESTUDIO DE LA OBESIDAD

Para la evaluación de la obesidad es necesario hacer una aproximación sistemática y rigurosa del paciente⁵⁻⁷ mediante la anamnesis, la exploración y la obtención de datos complementarios.

1. *Anamnesis.* Debe ser completa e incluir los antecedentes personales y familiares, datos sobre la evolución del peso a lo largo del tiempo, hábitos alimentarios y distribución de tomas, consumo de tabaco y alcohol, patrón de sueño, efectos de los embarazos previos, impacto de la menopausia, dietas previas con el grado de éxito obtenido y grado de actividad física. Por otra parte, es necesario conocer el uso de medicamentos,

pues muchos se relacionan con ganancia de peso. Entre ellos, los que la producen con más frecuencia son: los antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, clozapina y risperidona), litio, tricíclicos (amitriptilina, imipramina y otros), inhibidores de la recaptación de serotonina (especialmente paroxetina), mirtazapina, anticomociales (valproato, carbamazepina y gabapentina), antidiabéticos (sulfonilureas, glitazonas, glinidas e insulina), antihistamínicos, bloqueadores beta y hormonas esteroideas⁷. Por otra parte, hay que reflejar las enfermedades asociadas: hipertensión, anomalías en la glucosa, hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del sueño o enfermedades osteomusculares.

2. *Exploración y datos complementarios.* En el obeso se deben buscar los signos que orienten hacia una etiología específica (estrías, hirsutismo, hipogonadismo y baja estatura), registrar el peso con ropa ligera, la talla y la PA. Ésta se debe medir con un manguito adecuado, que en la obesidad moderada será de 14-15 cm y en la obesidad de grado superior, de 16-18 cm. La medida del perímetro abdominal se debe realizar con una cinta milimetrada, en bipedestación, tomando la medida horizontal a la altura de ambas crestas ilíacas en espiración. La medida del índice cintura-cadera no ofrece un beneficio adicional a la del perímetro abdominal aislado. El estudio básico complementario en la obesidad incluye la determinación de glucosa basal, la función renal, los lípidos con el cHDL, los iones, las transaminasas y la hormona tiroestimulante (TSH).

SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD

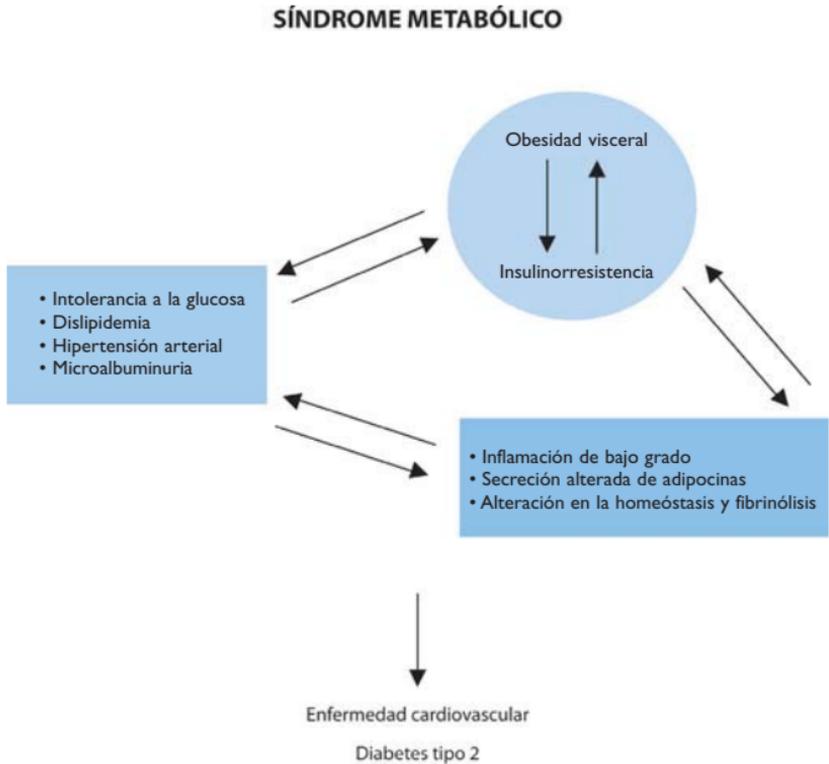
El concepto de SM hace referencia a una constelación de factores de riesgo que se asocian de una manera que excede el azar y que incrementa la probabilidad de desarrollar una ECV o dia-

betes. Entre estos factores de riesgo se encuentran la HTA, la dislipidemia –con elevación de los triglicéridos y descenso del cHDL– y la obesidad, habitualmente central o visceral. La obesidad abdominal, que es la manifestación más prevalente del SM, es un marcador de un tejido adiposo disfuncional y es esencial en su diagnóstico clínico. El tejido adiposo tiene un papel central en la homeostasis metabólica, no sólo de manera directa con el control del almacén de energía, sino también con la secreción de proteínas bioactivas denominadas adipocinas⁸.

Hay un modelo conceptual del SM caracterizado por la sobrecarga lipídica y la acumulación de grasa ectópica. La capacidad de tratar el exceso de calorías, fruto de una dieta hipercalórica y los hábitos sedentarios, cuando es vehiculada hacia la formación de grasa subcutánea sensible a insulina, protege contra el SM. En los casos en donde no hay esta grasa, hay déficit de insulina o resistencia a ésta, las grasas (triacilglicerol) se depositan en lugares no deseables, como el hígado, el corazón o los músculos, y el tejido visceral, lo que da lugar al fenómeno de depósito ectópico de grasa. Los factores que predisponen a ello son la susceptibilidad genética, el tabaquismo y un perfil neuroendocrino de respuesta anómala al estrés⁹. Por tanto, la localización de la grasa condiciona el riesgo metabólico global. La importancia de la obesidad visceral es tal que se ha propuesto que el objetivo de tratamiento de la obesidad sería más reducir la cantidad de grasa visceral y el perímetro abdominal que la pérdida de peso en sí misma¹⁰. El SM se ha considerado una respuesta de la civilización moderna al estrés, y la frecuente asociación entre obesidad y diabetes ha motivado la introducción del término “diabesidad” para su denominación¹¹.

Aunque su fisiopatología no está completamente establecida, se postula que la RI ocupa un eje central y da lugar a un estado proinflamatorio crónico¹⁰ (**Figura 1**). Así, se ha demostrado una alteración de la secreción de adipocinas, como el factor de

Figura 1. Cambios en la homeostasis y la fibrinólisis adicionales a los factores de riesgo vascular en el síndrome metabólico.



Tomada de Van Gaal LF et al.¹⁰

necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas (IL-1 y IL-6), la proteína quimimiotáctica de monocitos (MCP-1) y la PCR, así como de proteínas procoagulantes, como el inhibidor del activador de fibrinógeno (PAI-1), la leptina, que es un importante regulador de la ingesta, y la resistina, que afecta a la función metabólica⁸.

La proteína adiponectina, que deriva del tejido graso y es muy abundante, se opone en su acción a las adipocinas proinflamatorias y está muy reducida en la obesidad, especialmente en la vis-

ceral⁹. Por tanto, en el SM hay una constelación de factores que condicionan un mayor riesgo cardiovascular, un estado proinflamatorio y protrombótico, que implica consecuencias clínicas y una menor expectativa de vida. Diferentes instituciones han propuesto diversos criterios clínicos para el diagnóstico del SM, lo que ha creado un cierto grado de confusión entre los clínicos y una dificultad para disponer de elementos comunes de comparación entre poblaciones. Así, los criterios de la OMS ponen el énfasis en la RI, más dos factores adicionales que incluyen la obesidad, la HTA, la hipertrigliceridemia, el cHDL bajo y la microalbuminuria. Más tarde, el NCEP/ATP-III¹² y la IDF¹³ establecieron unos criterios que se reflejan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III y la IDF

NCEP-ATP III, 2001	International Diabetes Federation (IDF), 2005
<p>Con 3 o más de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres 2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl 3. cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres 4. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento para la hipertensión arterial 5. Glucosa plasmática basal entre 100 y 125 mg/dl 	<p>Presencia de obesidad central, definida por la medida del perímetro de la cintura en población europea ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres, y además 2 o más de los siguientes factores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Triglicéridos ≥ 50 mg/dl o en tratamiento 2. cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico 3. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento hipotensor 4. Glucosa basal ≥ 100 mg/l o diabetes tipo 2 diagnosticada

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Tomada de: NCEP-ATP III 2001¹² e International Diabetes Federation (IDF), 2005¹³.

Recientemente, diversas asociaciones científicas se han puesto de acuerdo para armonizar la definición del SM, dejando una puerta abierta para la consideración del perímetro abdominal en función de las distintas poblaciones y países¹⁴. En el documento se reconoce la dificultad para establecer un umbral a partir del cual definir la obesidad abdominal, aunque esto ocurre con cualquier variable continua, como todas las que definen el SM. Asimismo, en este momento hay razones prácticas y económicas para que cada país o sistema sanitario pueda seleccionar una medida de perímetro abdominal de manera temporal, hasta que se disponga de mayor información del riesgo cardiovascular en las distintas poblaciones. La evaluación integral del riesgo cardiovascular debe formar parte del abordaje realizado a los pacientes obesos y se deben usar las tablas de riesgo habituales. Algunos datos indican que la obesidad central (perímetro abdominal e índice cintura/cadera) puede mejorar la capacidad de predicción de la fórmula de Framingham, y ambos son predictores independientes de muerte cardiovascular, en especial en las franjas de bajo riesgo¹⁵. No hay datos acerca de la contribución de la obesidad al riesgo cardiovascular en la población española.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Todos los tratamientos de la obesidad entrañan un riesgo por lo que, antes de iniciarlos, deberemos contestar a las siguientes cuestiones: a) ¿cuáles son los riesgos del tratamiento?; b) ¿es el tratamiento apropiado? y c) ¿cuál es el más apropiado en este paciente en particular?¹⁶. En un programa de abordaje de la obesidad deben incluirse los siguientes apartados¹⁷:

1. Establecimiento de objetivos:

- a. Inicialmente tratar de reducir el peso un 10% desde el peso basal. Si se tiene éxito se puede intentar ir más allá, tras una adecuada evaluación, y si está indicado.

- b. Reducir el peso a razón de 0,5-1 kg por semana durante 6 meses.
- c. Basar las estrategias posteriores en la cantidad de peso perdido.

2. *Tratamiento dietético:*

- a. Recomendar las dietas bajas en calorías en adultos con sobrepeso u obesidad.
- b. Como una parte de la dieta hipocalórica, la reducción de grasas es una forma práctica de reducir las calorías.
- c. Reducir la grasa de forma aislada, sin disminuir las calorías totales, es insuficiente para perder peso.
- d. Reducir la grasa y los hidratos de carbono en la dieta facilita la disminución calórica.
- e. Una dieta individualizada con un déficit de 500 a 1.000 kcal/día debería ser una parte integral de cualquier programa para lograr una pérdida de peso de 0,5-1 kg por semana.

3. *Actividad física:*

- a. El ejercicio contribuye de una manera modesta a reducir el peso en los obesos.
- b. Reduce la grasa abdominal.
- c. Incrementa la salud cardiovascular.
- d. Puede ayudar a mantener la pérdida de peso.
- e. Debería ser parte integral de la pérdida de peso y su mantenimiento.
- f. Inicialmente se recomendará una actividad moderada de 30-40 min/día durante 3-5 días/semana.

- g. Establecer un objetivo a largo plazo de acumular al menos 30 min o más de actividad moderada casi todos los días de la semana.

4. *Tratamiento de la conducta:*

- a. La terapia conductual es útil como adyuvante de la dieta y la actividad física.
- b. Se debe evaluar la motivación del paciente y sus posibilidades de seguir un plan de pérdida de peso, y motivarlo para seguir el tratamiento escalonado.
- c. Las estrategias conductuales para promover la dieta y el ejercicio se deberían usar de forma sistemática, pues son útiles para perder peso y para el mantenimiento.

5. *Tratamiento combinado:*

- a. La pérdida de peso y su mantenimiento deberían realizarse mediante una combinación de dieta baja en calorías, incremento de la actividad física y tratamiento conductual. Mediante la combinación de dieta y actividad se consigue:
- Pérdida de peso.
 - Disminución de la grasa abdominal.
 - Mejoría de la salud cardiovascular.

6. *Tratamiento farmacológico:*

- a. La modificación de los estilos de vida debería siempre preceder a la consideración del uso de fármacos.
- b. Los medicamentos antiobesidad aprobados pueden ser usados como parte de un programa global en pacientes con $IMC \geq 30$ sin factores de riesgo o enfermedades o con $IMC \geq 27$ asociado a ellas.

- c. Evitar el uso de fármacos sin cambios en los estilos de vida.
- d. Evaluar de manera permanente la eficacia y la seguridad.
- e. Suspender el uso de un medicamento si es ineficaz para la pérdida o el mantenimiento o si aparecen efectos adversos relevantes.
- f. La farmacoterapia deja de ser eficaz tras su cese.

7. Cirugía:

Es una opción en pacientes cuidadosamente seleccionados con obesidad grave (p. ej., personas con IMC ≥ 40 o con IMC ≥ 35 con comorbilidad cuando otros métodos han fallado y el paciente tiene alto riesgo de morbilidad o mortalidad asociada a la obesidad.

Las recomendaciones dietéticas específicas según el grado de actividad y las necesidades calóricas se pueden encontrar en diversas fuentes bibliográficas¹⁶⁻¹⁹.

A continuación, y de manera resumida, se aborda el tratamiento farmacológico y con cirugía en la obesidad^{5,16-20}.

Fármacos aprobados

El único fármaco disponible y aprobado en España para el tratamiento de la obesidad es orlistat.

Orlistat (Xenical, Allí)

Actúa reduciendo la absorción intestinal de grasa un 30% mediante la inhibición de la lipasa pancreática, que impide la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta en AGL y monoglicéridos. Este fármaco ha demostrado su eficacia en obesos, a los 6-12 meses de tratamiento, asociado a la dieta, y puede incrementar la pérdida de peso alrededor de 2,8 kg más que el placebo cuando se usan 120 mg/3 veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo gastrointestinal: diarrea,

flatulencia, incontinencia fecal, manchado de grasa, meteorismo, dolor abdominal y dispepsia. Tiene la potencialidad de reducir la absorción de vitaminas liposolubles y modificar la acción de algunos fármacos, entre ellos, los anticoagulantes. Dada la presencia frecuente de efectos gastrointestinales, muchas veces visibles, es difícil que en los ensayos se haya podido mantener el ciego por parte de los pacientes.

Otros fármacos

Sibutramina: hace unos meses la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tomó la decisión de suspender la comercialización de sibutramina por un balance beneficio-riesgo desfavorable. En un artículo reciente se ha descrito la relación de este fármaco con un incremento de infarto de miocardio e ictus no fatal en pacientes obesos con enfermedad cardiovascular preexistente o diabetes tipo 2²¹.

Rimonabant: bloqueante selectivo de los receptores selectivos CBI, fue retirado del mercado tras el informe de la Agencia Europea del Medicamento, en donde se establecía que el balance beneficio-riesgo no era favorable.

Exenatida y Liraglutida: han demostrado una reducción significativa de peso en el tratamiento del paciente diabético obeso^{22,23} y serán referidos en otro apartado de este protocolo.

Cirugía en la obesidad

Realizar una descripción completa de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad queda fuera del propósito de esta revisión. Para plantear el tratamiento quirúrgico de pacientes con obesidad mórbida hay que usar unos criterios de selección muy estrictos⁶:

- Edad de 18-60 años.
- IMC ≥ 40 o ≥ 35 con comorbilidad asociada susceptible de mejorar.
- Tiempo de evolución superior a 5 años.
- Fracaso de los tratamientos convencionales supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos causales.
- Estabilidad psicológica.
- Ausencia de consumo de alcohol o drogas.
- Ausencia de enfermedades psiquiátricas mayores.
- Capacidad de entender objetivos y expectativas razonables.
- Compromiso del paciente con las normas de seguimiento.
- Consentimiento informado.
- Evitar la gestación en el año posterior a la cirugía.

Las técnicas bariátricas más habituales, como el *bypass* gástrico, la gastroplastia vertical, la banda gástrica y las técnicas absortivas biliopancreáticas, han demostrado una pérdida de peso que alcanza el 20% del peso inicial y que se mantiene a lo largo del tiempo. Las complicaciones postoperatorias son relativamente frecuentes y la mortalidad a los 30 días alcanza el 2%, aunque puede mejorar la mortalidad a largo plazo²⁰. No se conoce con precisión cuál de las técnicas es mejor. Para poder plantear un tratamiento quirúrgico son imprescindibles un entrenamiento previo de los cirujanos, una evaluación y un tratamiento integral, una selección meticulosa de los candidatos y un seguimiento multidisciplinario en este tipo de pacientes de alto riesgo.

En resumen, la obesidad es un problema creciente de nuestra sociedad que se asocia a SM y múltiples FRV, con importantes repercusiones en la salud de los individuos y las poblaciones. Al margen de las estrategias poblacionales, que son imprescindibles, la evaluación y el tratamiento integral serán individualizados. En el

abordaje personalizado deben tenerse en cuenta la gravedad del problema, la presencia de otras enfermedades, las características personales, los hábitos nutricionales y las expectativas de beneficio, e implica la colaboración de múltiples colectivos sanitarios.

Tabla 2. Criterios clínicos diagnósticos del síndrome metabólico, 2009

Medida	Puntos de corte
Perímetro abdominal	Ver poblaciones, países y definiciones específicas
Triglicéridos elevados o en tratamiento	≥ 150 mg/dl
cHDL bajo o en tratamiento	< 40 mg/dl en varones < 5 mg/dl en mujeres
Presión arterial elevada	≥ 130 o 85 mmHg
Glucosa plasmática basal elevada o tratamiento hipoglucemiante	≥ 100 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Recomendaciones de medida del perímetro abdominal de obesidad abdominal según las diversas organizaciones*

Población	Organización	Varones	Mujeres
Europeos	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Caucásicos	OMS	≥ 94 cm ≥ 102 cm (mayor riesgo)	≥ 80 cm ≥ 88 cm (mayor riesgo)
Estados Unidos	AHA/NHLBI (ATP-III)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europeos	Sociedades europeas de enfermedades cardiovasculares	≥ 102 cm	≥ 88 cm

*Para otras poblaciones, véase la referencia bibliográfica original.

Tomada de: International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, la World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International association for the Study of Obesity¹⁴.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [accedido 16 Oct 2009]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_obe-sity.pdf.
2. Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121:725-32.
3. Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Pérez Rodrigo C, et al y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-6.
4. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity and insulin resistance. *Clinical Cornerstone*. 2008;9:23-31.
5. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, et al y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.
6. Bray GA. Screening for and clinical evaluation of obesity in adults. *UpToDate*. 2009. En prensa.
7. Bray GA. Etiology and natural history of obesity. *UpToDate*. 2009. En prensa.
8. Bray GA, Clearfield MB, Fintel DJ, et al. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone*. 2009;9:30-40.
9. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
10. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-80.
11. Serrano Ríos M. El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:768-71.

12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
15. Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores. *Am J Cardiol*. 2009;103:1403-7.
16. Bray GA. Overview of therapy for obesity in adults. UpToDate. 2009. En prensa.
17. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report [accedido 24 Oct 2009]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Primary Care Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children [accedido 24 Oct 2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG43Full-Guideline5bv.pdf>.

19. Pereira Cunill JL, Astorga Jiménez R. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Clin Esp.* 2005;205:175-7.
20. Arteburn DE, De Laet DE, Schauer DP. Obesity in adults. *Clinical Evidence.* 2008;1:1-18.
21. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363: 905-17.
22. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009; 374:1606-16.
23. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1173-5.