

El grado de obesidad modifica la respuesta de disminución de circunferencia de cintura en pacientes que reciben 15 mg diarios de sibutramina. Estudio abierto sobre tolerancia y efectividad de la sibutramina

Juan Carlos López-Alvarenga,^{a*} José Antonio Vargas,^b Oliver Paul Schneider-Ehrenberg,^b Anthony G. Comuzzie,^a Jorge González^b y José Luis Martínez^c

^aDepartment of Genetics, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, Estados Unidos

^bALTANA Pharma S.A. de C.V., México, D.F., México

^cFES Iztacala UNAM, México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 05 de enero de 2007

Aceptado: 12 de enero de 2007

RESUMEN

Objetivo. Los pacientes con sobrepeso y las clases de obesidad I, II, III presentan diferente etiología, comorbilidad, efectos metabólicos y diferente respuesta terapéutica. En este análisis evaluamos el efecto del grado de obesidad sobre la disminución del índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura (CC) eficacia y tolerancia de sibutramina 15mg al día.

Material y métodos. Se analizó una base de datos de una muestra de 701 sujetos colectados de 47 clínicas. Los sujetos recibieron tratamiento con 15 mg de sibutramina al día. Se registró el peso, estatura y la CC en las visitas basal, 4 y 8 semanas.

Resultados. Los pacientes con diferentes grados de obesidad disminuyeron proporcionalmente el IMC ($p = 0.86$), pero los sujetos con obesidad clase III mostraron menor disminución de la CC ($p = 0.003$) que los otros grupos. Los eventos adversos fueron pocos, y de menor frecuencia con grados mayores de obesidad.

Discusión. La disociación de disminución de IMC y la CC puede estar relacionada al control ejercido por el sistema simpático de acuerdo con el grado de obesidad, además de la biodistribución de sibutramina. Los sujetos con IMC mayor de 40 necesitan mayor dosis para alcanzar proporcionalmente la pérdida de grasa abdominal de los otros grupos de obesos.

Palabras clave:

Obesidad, sibutramina, obesidad abdominal, sistema simpático

SUMMARY

Objective: The etiology, comorbidity, metabolism, and treatment response vary among overweight and obesity types I, II and III individuals. We assessed the association between obesity type with body mass index, waist circumference and tolerance to a daily dose of 15 mg of sibutramine.

Materials and methods: A sample of 701 individuals recruited from 47 health centers was analyzed. All subjects received 15 mg of sibutramine daily for 8 weeks. Weight, height, and waist circumference were measured at day 0 and weeks 4 and 8.

Results: Patients in all obesity types lost proportional amounts of weight ($p=0.86$), but those in type III obesity had a smaller reduction in waist circumference than those in types I and II ($p=0.003$). Side effects of sibutramine were rarely observed. Subjects with type III obesity exhibited even fewer side effects.

Conclusions: The lack of association between weight reduction and decreased waist circumference across obesity types could be related to differences in the sympathetic nervous system or to sibutramine biodistribution. Subjects with body mass index greater than 40 Kg/m² required a higher dose of sibutramine in order to lose the same proportion of abdominal fat as those in other types of obesity.

Keywords:

Obesity, sibutramine, abdominal obesity, sympathetic system

Introducción

La prevalencia de obesidad ha aumentado en los últimos años, afectando gran parte de la población infantil¹ y adulta en México.^{2,3} Esta enfermedad se asocia a otros padecimientos crónico-degenerativos^{4,5} tales como, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia^{6,7} las que, a su vez, incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascu-

lar.^{8,9} A pesar que la etiología de la obesidad es multifactorial y compleja,¹⁰ hay consenso que un sujeto con susceptibilidad genética tiene más riesgo de padecerla cuando se encuentra en un ambiente con mayor disponibilidad de energía y poca actividad física.¹¹

La clasificación de obesidad considera puntos de corte arbitrarios del índice de masa corporal (IMC), estos puntos de corte tienen utilidad clínica. Por ejemplo, existe relación directa

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Juan Carlos López-Alvarenga. 7620 NW Loop 410, San Antonio, Texas, 78227-5301 USA. Correo electrónico: jalvaren@darwin.sfbr.org

entre los grupos de obesidad y la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2; se ha descrito una función con forma de U invertida entre la prevalencia de hipercolesterolemia y el IMC, tanto en México¹²⁻¹³ como en los Estados Unidos¹⁴; la edad de inicio de la obesidad puede asociarse más resistencia a la insulina si el sujeto ha sido delgado y aumenta de peso posteriormente,^{15,16} pero esta relación se pierde cuando el sujeto tiene obesidad con IMC mayor de 40.¹⁷

Debido a que la obesidad es una enfermedad crónico-degenerativa, los objetivos terapéuticos deben de ser trazados a largo plazo.¹⁸⁻²⁰ La reducción de 2.25 Kg del peso inicial disminuye en 48% el riesgo de enfermedad coronaria en hombres y 40% en mujeres.²¹ Estos riesgos están relacionados a la grasa visceral, que parece ser parte causal de disminución de concentración en suero de adiponectina, un factor protector contra los efectos de la resistencia a la insulina.²²

Desgraciadamente, pocos pacientes en tratamiento convencional de la obesidad (dieta, ejercicio y modificaciones conductuales) logran mantener una pérdida de peso durante el tiempo suficiente para reducir los riesgos de enfermedades asociadas a la obesidad.²³⁻²⁵ Es importante considerar que al tratamiento convencional se le deba agregar el tratamiento farmacológico.²⁶ La respuesta de tratamiento más exitosa para disminución de IMC en nuestra población de obesos es en aquellos pacientes que no padecen de diabetes mellitus, son hombres y desde las primeras visitas reciben medicamento para disminución de peso.²⁷

Debido a que los grados de obesidad tienen un origen diferente (mayor carga genética para las clases mayores) y efectos metabólicos diferentes, nos interesamos en investigar si la respuesta al tratamiento con sibutramina es diferente para los pacientes con sobrepeso y cada clase de obesidad. La sibutramina actúa en el hipotálamo, inhibiendo la recaptura de serotonina, induce sensación de saciedad temprana y, en menor grado, produce inhibición de la recaptura de noradrenalina en las terminales presinápticas promoviendo la termogénesis.²⁸⁻³⁰

En el presente estudio se analizaron los datos recolectados en un amplio grupo de pacientes que asisten a la consulta en centros de salud. Todos los pacientes recibieron sibutramina 15 mg vía oral durante dos meses. Debido a que hay poca disponibilidad de datos observacionales en la consulta diaria que evalúen la respuesta al tratamiento de disminución de peso, este grupo de estudio se vuelve interesante para investigar la eficacia y tolerancia a la sibutramina 15 mg vía oral, de acuerdo con las diferentes clases de obesidad y sobrepeso registrados durante la primera consulta. La disociación de la disminución de la cintura con respecto al IMC contribuye a elaborar nuevas hipótesis en cuanto a la distribución del medicamento en los diferentes grupos de obesidad.

Material y métodos

Se diseñó un estudio retrolectivo con una base de datos recolectada entre septiembre de 1999 y marzo del 2000. Esta base de datos fue parte de un estudio observacional de la

aceptación de sibutramina por parte de médicos y pacientes. Se recolectaron los datos de pacientes que asistían a 47 centros de salud distribuidos en las principales ciudades de México. Los pacientes, en forma voluntaria, dieron consentimiento verbal para que se registraran sus datos y se les entregara el medicamento. Además, se les explicó que podrían solicitar la eliminación del registro de sus datos sin que esto afectara el tratamiento subsiguiente. Cuando se realizó el estudio, la sibutramina había sido aprobada por la Secretaría de Salud para su prescripción en México. Durante el periodo de la recolección de datos no se evaluó ninguna nueva indicación terapéutica, ni hubo modificación de las dosis recomendadas.

Participaron 774 pacientes adultos de ambos sexos, entre 18 y 65 años de edad, con IMC mayor de 25. Todos los pacientes recibieron una dosis oral diaria de sibutramina 15 mg, durante un periodo de 8 semanas junto a una dieta de 1500-1800 kilocalorías o bien reducción del 20% de la ingestión calórica habitual. Además se les dio consejo para realizar un programa progresivo y sostenido de ejercicio físico ajustado de acuerdo con la edad y sexo. El plan de ejercicio consistió en caminata vespertina diaria durante 30 minutos con incremento de 15 minutos a las 4 semanas.

Se excluyeron del registro de datos aquellos pacientes con hipertensión o diabetes no controladas; aquellos con cualquier otra enfermedad severa que involucrara cualquier órgano o sistema incluyendo estados de inmunosupresión, inmunodeficiencia o enfermedades neoplásicas. Asimismo, se excluyó a todo paciente con historia clínica de reacción alérgica a medicamentos como la sibutramina o compuestos relacionados, aquellos con antecedentes de alcoholismo o drogadicción o que en cualquier momento no quisieran que sus mediciones continuaran siendo registradas para el estudio (eliminación voluntaria del estudio).

A todos los pacientes participantes se les realizó una historia clínica y se registró su estatura en centímetros, y peso corporal en kilogramos, con los que se calculó el IMC. Se midió la circunferencia de la cintura en centímetros, se localizó el perímetro ubicado entre el borde inferior de la parrilla costal y las crestas ilíacas superiores. Se realizaron tres visitas (basal, 4 y 8 semanas) en las que se registraron las mediciones mencionadas.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial para la Salud: Sobrepeso son los sujetos con IMC entre 25 y 30, obesidad clase I los que tienen IMC entre 30 y 35, obesidad clase II con IMC entre 35 y 40, finalmente, obesidad clase III aquellos con IMC mayor de 40.³¹

En cada una de las visitas se interrogó al paciente sobre la posibilidad de presentar los efectos indeseables y conocidos del tratamiento con sibutramina.

Análisis estadístico

Los datos se describen con promedios \pm desviación estándar o en porcentajes. El análisis de IMC y circunferencia de cintura fue realizado con un modelo lineal general para muestras repetidas con factores fijos. Los modelos fueron

Cuadro I. Características generales de la muestra estudiada de acuerdo con el grado de obesidad. Se observa una tendencia a tener mayor edad y más obesidad. La distribución de mujeres y hombres es diferente de acuerdo con el grado de obesidad

	Sobrepeso	Obe clase I	Obe clase II	Obe clase III	p
Mujer / Hombre	182 / 27	228 / 59	104 / 37	45 / 19	0.003
(% M / % H)	(32.6 / 19)	(40.8 / 41.5)	(18.6 / 26.1)	(8.1 / 13.4)	
Edad (años)	35.7±8.8	37.7±10.1	38.0±11.7	38.3±10.5	0.067
IMC	27.9±1.3	32.3±1.4	37.1±1.4	45.6±4.6	<0.001
Circunferencia de cintura (cm)	88.7±10.2	99.0±11.1	107.9±14.1	127.9±15.8	<0.001
Hipertensión arterial → sí / no	11 / 198	25 / 262	24 / 117	13 / 51	<0.001
(% sí / % no)	(15.1 / 31.5)	(34.2 / 41.7)	(32.9 / 18.6)	(17.8 / 8.1)	
Diabetes mellitus tipo 2 → sí / no	1 / 208	16 / 271	10 / 131	6 / 58	0.003
(% sí / % no)	(3.0 / 31.1)	(48.5 / 40.6)	(30.3 / 19.6)	(18.2 / 8.7)	

Obe = Obesidad; M = Mujeres; H = Hombres; % = Porcentaje

ajustados para género, edad, estado de la República donde se ubicaba el centro de salud y el valor inicial de las variables dependientes.³² Considerar el estado inicial como una covariable es una maniobra estricta para evaluar la respuesta al tratamiento en el tiempo.³³ Se realizó un análisis de contraste *post hoc* utilizando las distancias cuadradas. Para evaluar el ajuste de los modelos se emplearon las distancias de Cook y Leverage de los residuales.

Se empleó χ^2 para analizar la asociación entre efectos adversos con el uso de sibutramina y la categoría de IMC del paciente. En los cuadros se dan los intervalos de confianza y valores de p.

Resultados

Se invitó a participar a 774 personas, de los que 701 (hombres 142 y mujeres 559) tuvieron registros completos. Las personas con sobrepeso constituyeron el 29.8% (n = 209), obesidad clase I el 40.9% (n = 287), clase II el 20.1% (n = 141) y clase III el 9.1% (n = 64). Las características generales de los grupos pueden observarse en el Cuadro I.

Se observaron diferencias basales entre los grupos de obesidad para el IMC, circunferencia de cintura, edad, prevalencia de hipertensión arterial y diabetes tipo 2.

Los diferentes grados de obesidad mostraron relación directa con la edad y la circunferencia de cintura. Los hombres mostraron mayor riesgo (razón de momios) de presentar obesidad clase III (OR = 2.8, IC 95% 1.45, 5.57) y obesidad clase II (OR = 2.4, IC 95% 1.38, 4.16) comparados con las mujeres. La presencia de hipertensión arterial se asoció con riesgo de obesidad clase III (OR = 4.6 IC 95% 1.9, 10.8) y de obesidad clase II (OR = 3.7 IC 95% 1.7, 7.8), comparados con las personas clasificadas como en sobrepeso. En la diabetes mellitus tipo 2, aunque muestra razones de momios con intervalos de confianza amplios, mostró asociación con las mismas clases de obesidad III y II (OR = 28.9 y 19.9, respectivamente).

Otras comorbilidades encontradas fueron: osteoartritis 4%, dislipidemias 2.5%, insuficiencia venosa periférica 2% y

síndrome de intestino irritable 1.6%. Este bajo número de casos no permite elaborar inferencias con respecto a los grupos de obesidad.

Una vez iniciado el tratamiento con sibutramina, la disminución de peso (ajustada por la edad, IMC registrado en la visita inicial, presencia de diabetes mellitus e hipertensión) fue proporcionalmente similar en todos los grupos de obesidad (Figura 1). La disminución de la circunferencia de cintura (ajustada por las mismas variables), no mostró el mismo grado de disminución (Figura 2). Los pacientes pertenecientes al grupo de obesidad clase III mostraron menor respuesta que el resto de grupos. Por lo tanto, hubo disparidad en la velocidad de disminución de peso y la disminución de la circunferencia de cintura. Se consideró también un modelo de interacción entre la hipertensión arterial y diabetes, que no mostró efecto de estas enfermedades sobre la disminución de peso.

La sibutramina fue bien tolerada y el 25.7% (180/701) de los pacientes experimentaron algún evento adverso relaciona-

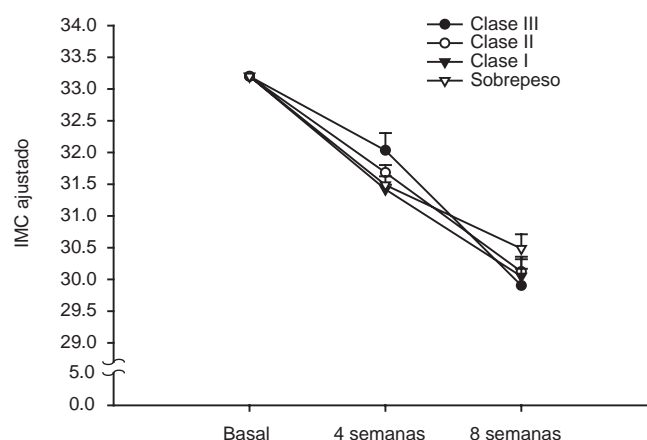


Figura 1. Disminución del índice de masa corporal ajustado por sexo, presencia de DM, HTA, edad y centro de recolección. Índice de masa corporal inicial como covariable p < 0.001, y diferencias entre grupos de obesidad p = 0.86.

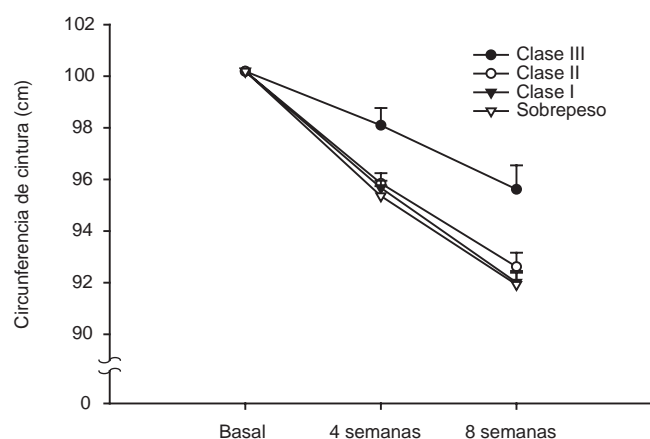


Figura 2. Disminución de la circunferencia de cintura ajustada por sexo, presencia de DM, HTA, edad y centro de recolección. Circunferencia de cintura inicial como covariable $p < 0.001$, y diferencias entre grupos de obesidad $p = 0.03$

do o no a la utilización del medicamento (Cuadro II). Todos los eventos adversos fueron calificados como leves o moderados, no se informó ninguno serio. Todos fueron transitorios y desaparecieron o disminuyeron su intensidad durante el periodo de estudio. Es interesante señalar que el grupo con mayor propensión de eventos adversos como constipación, sequedad de boca y ansiedad fue el de los pacientes en sobrepeso; en cambio, los pacientes con obesidad clase III fueron los que mostraron menor propensión a presentar efectos adversos.

Discusión

En el presente estudio encontramos que los grados de obesidad disminuyen en peso la misma proporción durante el tratamiento con sibutramina; sin embargo, la disminución de

la circunferencia de cintura en sujetos con obesidad clase III está dissociada de la disminución de peso, lo que apoya que los grados de obesidad muestran diferencia en la respuesta al tratamiento con sibutramina.

Se esperaba que la respuesta al tratamiento dependiera de las condiciones iniciales del paciente y que los pacientes con mayor peso tuvieran menor respuesta en las variables estudiadas que los de menor peso. El análisis del presente estudio muestra que el tratamiento con sibutramina disminuye el peso en forma independiente del IMC inicial.

La experiencia con estudios abiertos y a corto plazo ha demostrado eficacia de la sibutramina en la disminución del peso corporal.³⁴ Debido a que el tejido adiposo visceral contribuye en forma única a la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, la circunferencia de cintura y no el IMC tiene mayor utilidad para valorar el riesgo de muerte.³⁵ El presente estudio muestra disminución importante de la circunferencia de cintura en los diferentes grados de obesos, lo que contribuye en gran medida a disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos grupos.

Explicaciones para la disociación en la disminución de la circunferencia de cintura y el IMC

La circunferencia de cintura muestra correlación directa con el índice de masa corporal, sin embargo, durante el tiempo de tratamiento, la correlación tendió a ser menor. Se ha demostrado que el tratamiento con sibutramina se asocia a disminución de la circunferencia de cintura en adultos³⁶ como en adolescentes.³⁷

El manejo del sistema simpático en el obeso se encuentra aún en investigación. La grasa visceral en gran cantidad se asocia a resistencia a la insulina y mayor reactividad simpática/parasimpático, efecto que es parcialmente independiente del fondo genético.³⁸ El hallazgo de la diferente respuesta de la grasa total (medida en forma indirecta con el IMC)

Cuadro II. Eventos adversos con el uso de sibutramina 15 mg diarios en el grupo estudiado

Parámetro	Sobrepeso	Obe clase I	Obe clase II	Obe clase III
Número de pacientes	209	287	141	64
Número de pacientes con eventos adversos	60	63	41	16
Boca seca	12	6	11	2
Cefalea	8	8	8	5
Insomnio	6	5	6	2
Mareo y náuseas	8	8	6	2
Constipación	10	7	4	0
Ansiedad	8	3	1	2
Otros (síntomas diversos)	8	26	5	3
Evaluación de causalidad				
No relacionado: Total 21 (100%)	3 (14.3)	10 (47.6)	4 (19.0)	4 (19.0)
Improbablemente relacionado: Total 28 (100%)	10 (35.7)	17 (42.9)	6 (21.4)	0 (0.0)
Probablemente relacionado: Total 102 (100%)	35 (34.3)	33 (32.4)	26 (25.5)	8 (7.8)
Definitivamente relacionado: Total 56 (100%)	67 (32.4)	16 (28.6)	15 (26.8)	6 (10.7)

Obe = Obesidad.

El valor de p para el número de eventos adversos y los grupos de obesidad fue de 0.028. El valor de p para la evaluación de causalidad fue de 0.30.

respecto a la grasa abdominal (medida en forma indirecta con la circunferencia de cintura) puede estar en relación con la respuesta simpática del paciente.

Los efectos de sibutramina sobre el sistema nervioso simpático parecen ser más complejos de lo que previamente se creía. La utilización de sibutramina puede en pocos días atenuar la respuesta de presión arterial ante un estímulo simpático. Este hallazgo sugiere que existe un efecto simpaticolítico en el sistema nervioso central.³⁹ El efecto neto de la regulación cardiovascular resulta de la interacción de los mecanismos periféricos y centrales del sistema nervioso autónomo. La sibutramina disminuye el tono vasomotor durante la estimulación simpática de pacientes obesos.⁴⁰

Una explicación mecanicista de la disociación de la circunferencia de cintura con respecto al peso en los sujetos con obesidad clase III es que requieran mayor dosis de sibutramina para alcanzar la disminución en grasa abdominal que han mostrado los otros grupos. Hipotetizamos que esto es debido a los volúmenes de distribución del medicamento, cuya dosis puede haber alcanzado lo necesario para bloquear los receptores 5-HT_{2c} de las células del núcleo arcuato pero no alcanzan receptores adrenérgicos para la cantidad de grasa visceral acumulada en el abdomen en este grado de obesidad.

Otro aspecto que apoya una dosis baja en este grupo de obesos clase III es que se registró menor frecuencia de los efectos indeseables conocidos.⁴¹⁻⁴³ Se hace necesario explorar si los pacientes con obesidad clase III pueden tolerar dosis como la de 20 mg diarios,⁴⁴ lo que es razonable para la masa corporal de estos sujetos. Por otro lado, el control simpático es diferente entre obesos y delgados, y recientemente se ha informado de efectos de sustancias serotoninérgicas sobre las terminaciones ganglionares del intestino.^{45,46} Estos hallazgos estimula la investigación de los efectos de la sibutramina sobre el sistema autónomo.

Limitantes del estudio

El análisis del presente estudio se hizo por intención de tratar debido a que no hubo control sobre la ingestión del medicamento. Los resultados obtenidos son los que más podrían acercarse a lo que ocurre en un ambiente clínico real, sin embargo, debido a que el estudio fue retrolectivo, está expuesto a sesgo de selección. Este sesgo no es relevante porque la comparación de grupos de obesidad es dentro del mismo tipo de muestra, anidado en el lugar donde el paciente fue reclutado. Los resultados del presente estudio son aplicables para sujetos obesos que asisten voluntariamente a una clínica para recibir tratamiento por obesidad, con sibutramina y durante 8 semanas. Aunque no se puedan extrapolar los resultados a otros grupos, la hipótesis propuesta se hace atractiva para continuar estudios de farmacocinética y mecanismo de acción de la sibutramina en el metabolismo de la grasa visceral de acuerdo con la clase de obesidad.

Eventos adversos con el tratamiento

El porcentaje de pacientes que presentaron algún evento adverso fue de 25.7% (180/701), aunque fueron eventos

clasificados como no serios, de carácter transitorio y de intensidad de leve a moderada. Este porcentaje es comparable con las cifras informadas en otros trabajos realizados con sibutramina (14 a 33%).⁴² La mayoría de los eventos adversos se presentan generalmente durante los primeros meses de haber iniciado el tratamiento, siendo estos debidos principalmente al efecto activador de la sibutramina del sistema simpático y que habitualmente disminuyen o desaparecen a partir del segundo o tercer mes de tratamiento.⁴²

En conclusión, las clases de obesidad disminuyen una cantidad proporcional de peso al utilizar sibutramina de 15 mg, y esta dosis, además de ser eficaz, fue bien tolerada. La menor disminución proporcional de la circunferencia de cintura en los sujetos con obesidad clase III puede estar relacionada a una dosis submáxima del medicamento. Este hallazgo es relevante porque la grasa visceral es una variable subrogada de riesgo cardiovascular y este puede no disminuir proporcionalmente en este grupo de sujetos. Se sugiere la realización de estudios específicos cuyo enfoque sea la exploración del efecto de una dosis mayor de sibutramina para obesidad clase III, determinar si los efectos simpáticos del medicamento son los responsables de la disociación de la disminución en la circunferencia de cintura y en la concentración de sibutramina en tejido graso visceral.

Referencias

1. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SNVE) de México. Último informe de la OPS (1994).
2. Arroyo P, Loria A, Fernandez V, Flegal KM, Kuri-Morales P, Olaiz G, Tapia-Conyer R. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res* 2000;8:179-185.
3. Filozof C, Gonzalez C, Serenday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev* 2001;2:99-106.
4. Rivera JA, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutr* 2002;2:113-122.
5. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
6. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990;132:501-513.
7. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance is U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
8. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
9. Fanghanel-Salmon G, Sánchez-Reyes L, Arellano-Montano S, Valdés-Liaz E, Chavira-López J, Rascón-Pacheco RA. Prevalence of risk factors for coronary disease in personnel of the General Hospital of Mexico. *Salud Publica Méx* 1997;39:427-432.
10. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet* 1992;340:808.
11. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000;404:672-677.
12. López-Alvarenga JC, Reza-Albarrán A, Zenteno-Ocampo E, Hernández P, Brito-Córdova G, González-Barranco J. Obesity degree is associated with non insulin dependent diabetes mellitus and not to hypercholesterolemia. *Obes Res* 1997;5:68S.
13. Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, López-Alvarenga JC, González-Barranco J. El colesterol total tiene un comportamiento en forma de U invertida de acuerdo con el grado de obesidad y es independiente de la edad. *Memorias de la XXXVIII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición*. 1998; p. 61.
14. NHANES III. <http://www.cdc.gov/libux.utmb.edu/nchs/data>. Revisado el 27 de Septiembre de 2006.
15. Pérez-Navarro LM, López-Alvarenga JC, González-Barranco J. Onset of obesity in childhood has favourable influence upon adaptative changes in

- insulin resistance, compared with onset of obesity in adulthood. *Obes Res* 2000;8:105S.
16. **Lira-Hernández LP, López-Alvarenga JC, Castillo-Martínez L, González-Barranco J.** Onset of obesity during adulthood and not during childhood is related to DM in Mexican women. *Obes Res* 2000;8(suppl 1):105S.
17. **Tamez-Dávila LR, López-Alvarenga JC, González-Barranco J.** La edad de inicio de obesidad no es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades asociadas a la obesidad en obesos grado V. Memoria de la XXXVI Reunión de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición. 1996; p. 98.
18. **Stern JS, Hirsch J, Blair SN, Foreyt JP, Frank A, Kumanyika SK, et al.** Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. *Obes Res* 1995;3:591-604.
19. **National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity.** Long-term Pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996;276:1907-1915.
20. **Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults.** Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
21. **Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB.** Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;24:1104-1109.
22. **Empana P, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X.** Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: The Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004;110:2781-2785.
23. **Garrow JS, Summerbell CD.** Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:1-10.
24. **Andreson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL.** Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579-584.
25. **Borg P, Kukkonen-Harjula K, Fogelholm M, Pasanen M.** Effects of walking or resistance training on weight loss maintenance in obese, middle-aged men: a randomized trial. *Int J Obes* 2002;26:676-683.
26. **National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity.** Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996;276:1907-1915.
27. **Aburto-Torres CB, López-Alvarenga JC, Bautista S, Brito-C GX, González-Barranco J, Gómez-Pérez FJ.** Sexo masculino, uso de d-fenfluramina y ausencia de diabetes mellitus son factores que determinan mayor disminución de peso en pacientes obesos de la consulta externa. Estudio de casos-contróles. Memorias de la XXXVI Reunión de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición. 1996; p. 97.
28. **Stock MJ.** Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes* 1997;21:25-29.
29. **Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Mc Donald IA, Astrup A.** Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1180-1186.
30. **Astrup A.** Thermogenic drugs as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine* 2000;13:207-212.
31. **World Health Organization.** Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO; 1995, p. 329.
32. **Aburto-Torres CB, López-Alvarenga JC, Cortez-Torrez E, González-Barranco J.** Factores confusores asociados al análisis del cambio de peso en pacientes obesos. Memorias de la XXXVIII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición. 1998; p. 23.
33. **Brown H, Prescott R.** Applied mixed models in medicine. Chichester. John Wiley & Sons. 1999.
34. **Gaciong Z, Placha G.** Efficacy and safety of sibutramine in 2225 subjects with cardiovascular risk factors: short-term, open-label, observational study. *Journal of Human Hypertension* 2005;19:737-743.
35. **Blackburn GL, Waltman BA.** Pharmacotherapy to reduce visceral fat. *Clinical Cornerstone* 2005;7:52-60.
36. **Sanchez-Reyes L, Fanghanel G, Yamamoto J, Martinez-Rivas L, Campos-Franco E, Berber A.** Use of sibutramine in overweight adult hispanic patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2004; 26: 1427-1435.
37. **García-Morales LM, Berber A, Macías-Lara CC, Lucio-Ortiz C, Del-Rio-Navarro BE, Dorantes-Alvárez LM.** Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2006;28:770-782.
38. **Lindmark S, Lonn L, Wiklund U, Tufvesson M, Olsson T, Eriksson JW.** Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. *Obes Res* 2005;13:717-728.
39. **Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC, et al.** Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation* 2002;106:2459-2465.
40. **Heusser K, Tank J, Diedrich A, Engeli S, Klaua S, Kruger N, et al.** Influence of sibutramine treatment on sympathetic vasomotor tone in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:500-508.
41. **Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K.** A double blind randomized placebo trial of sibutramine. *Obes Res* 1996;4:263-270.
42. **Lean ME.** Sibutramine a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:S30-S36.
43. **Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al.** Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;188-189.
44. **Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P.** Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes* 1998;22:32-38.
45. **Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW, Stephens D.** Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284: G130-G137.
46. **Camilleri M.** Serotonergic modulation of visceral sensation: lower gut. *Gut*. 2002;51(Suppl 1):i81-i86.