



Original / *Obesidad*

Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso

Amparo Martínez-Riquelme¹, Ignacio Sajoux², Joan Fondevila²

¹Unidad de Endocrinología y Nutrición, Instituto Médico Láser. Madrid. España. ²Pronokal. Barcelona. España.

Resumen

Introducción y Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia en la reducción de peso con la utilización de dieta de muy bajo aporte calórico cetogénica y posterior reeducación alimentaria según el método PronoKal® en pacientes con sobrepeso y obesidad, y la seguridad durante su aplicación.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional, retrospectivo en que se analizaron estadísticamente variables descriptivas de los pacientes, variables relacionadas con el cambio ponderal, circunferencia de cintura abdominal, y bioquímica general al final de cada una de las etapas de tratamiento, y los acontecimientos adversos referidos en cada visita a lo largo del tratamiento.

Resultados: De los 426 casos evaluables, el 62,3% de los pacientes eran obesos. El 16,7% presentaba hiperlipemia, el 2,3% diabetes mellitus tipo 2, y el 4,8% hipertensión arterial. Al final del tratamiento la media de peso perdido fue de $17,1 \pm 8,0$ kg ($p < 0,001$), con una reducción del IMC de $6,2 \pm 3,0$ kg/m². El 54,2% de pacientes alcanzó la situación de normopeso (35,9% de los obesos), siendo mayor en mujeres que en hombres (62,5% vs 28,2%, respectivamente; $p < 0,001$). El perímetro de la cintura se redujo en $17,3 \pm 9,5$ cm. Hubo mejora de todos los parámetros analíticos en los pacientes diabéticos, hipertensos y dislipémicos, alcanzándose la significación estadística ($p < 0,05$) en la disminución de glucosa (28,8%) en diabéticos, en la disminución de glucosa (12,7%) y colesterol (14,5%) en hipertensos, y en la disminución de glucosa (11,7%), colesterol total (11,9%), colesterol LDL (11,3%) y triglicéridos (37,9%) en dislipémicos. La aparición de acontecimientos adversos se refirió en el 23,7% de los pacientes, principalmente estreñimiento (23,9%).

Conclusiones: El método PronoKal® es un método eficaz y seguro de abordaje del exceso de peso, cuando se realiza de forma completa y bajo estricto control clínico

RESULTS OF PROMESA I STUDY; EFFICACY AND SAFETY OF A VERY LOW CALORIE DIET APPLICATION AND FOLLOWING ALIMENTARY REEDUCATION WITH THE PRONOKAL® METHOD IN THE TREATMENT OF EXCESS OF WEIGHT

Abstract

Background and Aims: The aim of this study was to evaluate the efficacy in the reduction of weight with a cetogenic very low calorie diet followed by alimentary reeducation according to the PronoKal® method in patients with overweight and obesity, and the safety during the procedure.

Methods: Retrospective, observational and multicentre study where the patient's descriptive variables, variables related with the ponderal change, abdominal waist circumference, and general biochemistry were statistically analysed at the end of each treatment stages, and the adverse events referred at each visit during the treatment.

Results: From the 426 evaluable cases, 62.3% of the patients were obese. The 16.7% had hyperlipemia, the 2.3% type 2 diabetes mellitus, and the 4.8% arterial hypertension. At the end of treatment, the mean weight lost was 17.1 ± 8.0 kg ($p < 0.001$), with a BMI reduction of 6.2 ± 3.0 kg/m². The 54.2% of the patients achieved the status of normoweight (35.9% of obese patients), higher in women than in men (62.5% vs 28.2%, respectively; $p < 0.001$). Waist perimeter was reduced in 17.3 ± 9.5 cm. There was an improvement in all laboratory variables in diabetic, hypertensive and dyslipemic patients, reaching statistical significance ($p < 0.05$) in glucose reduction (28.8%) in diabetics, in glucose (12.7%) and cholesterol (14.5%) reduction in hypertensive, and in glucose (11.7%), total cholesterol (14.5%), LDL cholesterol (11.3%) and triglycerides (37.9%) reduction in dyslipemics. The presence of adverse events was reported in 23.7% of patients, mainly constipation (23.9%).

Conclusions: The PronoKal® method is an effective and safe method of excess weight approach, when it is done at completion and under a strict multidisciplinary

Correspondencia: Amparo Martínez-Riquelme.
Unidad de Endocrinología y Nutrición.
Instituto Médico Láser.
Paseo General Martínez Campos, 33.
28010 Madrid.
E-mail: amartinez@iml.es

Recibido: 4-VII-2013.
1.ª Revisión: 31-X-2013.
Aceptado: 5-XI-2013.

multidisciplinar, mejorando diferentes parámetros de riesgo cardiovascular.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:282-291)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7086

Palabras clave: *Obesidad. Sobrepeso. VLCD (very low calorie diet). Diabetes. Enfermedad cardiovascular.*

Abreviaturas

DE: Desviación estándar.

IMC: Índice de masa corporal.

LCD: *Low calorie diet*, dieta baja en calorías.

VLCD: *Very low calorie diet*, dieta muy baja en calorías.

Introducción

El problema del exceso de peso está adquiriendo las características de una auténtica epidemia a nivel mundial y constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública. Aunque éste afecta fundamentalmente a países desarrollados, abarcando todas las edades, sexo y condición, la prevalencia del exceso de peso también se está incrementando en países de economía en transición, debido a la adquisición de hábitos de vida occidentales¹.

Desde 1997, los resultados obtenidos sobre la prevalencia de exceso de peso (considerando juntos sobrepeso y obesidad) en diferentes estudios, colocan a España en el primer puesto con un 44% de prevalencia en Europa (11% de obesidad y 33% de población con sobrepeso)². Según el estudio nacional ENRICA³ el exceso ponderal, en conjunto para España, se estima que afecta al 62,3% de la población adulta (22,9% para la obesidad). De la misma forma, el *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NANHES) de 1999-2004 estima una prevalencia de exceso ponderal en población adulta en Estados Unidos del 57,6% (correspondiendo un 30% a la obesidad)⁴.

La obesidad es un importante factor de riesgo de morbi-mortalidad para la población, siendo bastante resistente a la intervención. La prevalencia de otros factores de riesgo y estilos de vida no saludables como la hiperlipemia o la hipertensión arterial han mostrado en los últimos años una clara tendencia a descender, sin embargo los índices de obesidad ascienden de forma alarmante tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. La obesidad aumenta sustancialmente el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular, así como ciertos tipos de cáncer y otras enfermedades de alta prevalencia, convirtiéndola en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable después del tabaco⁵. Los pacientes con obesidad presentan también una gran estigmatización social y discriminación, ya que esta condición muchas veces no es considerada como una verdadera enfermedad⁶.

medical control, improving different cardiovascular risk parameters.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:282-291)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7086

Key words: *Obesity. Overweight. VLCD (very low calorie diet). Diabetes. Cardiovascular disease.*

Además, el coste económico que implica la obesidad, según el estudio español DELPHI, se ha estimado en unos 2.500 millones de euros anuales, lo que supone casi el 7% del gasto sanitario en España⁷.

Los objetivos de tratamiento del sobrepeso y la obesidad se centran en mejorar o eliminar las comorbilidades, reducir el impacto general de las mismas, y mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes afectados. Varios estudios han demostrado que pérdidas sostenidas de entre el 5-10% del peso inicial son suficientes para ejercer un efecto beneficioso en la aparición y/o progresión de las enfermedades asociadas al sobrepeso y la obesidad^{8,9}.

Para ello se dispone de un arsenal terapéutico a valorar según los casos, como el tratamiento dietético, la actividad física y el apoyo psicológico, la cirugía bariátrica o la utilización de fármacos.

El tratamiento dietético constituye el pilar fundamental de la terapia del paciente con exceso de peso. Sin embargo, es conocida la poca eficacia de la mayoría de las aproximaciones en este respecto, en parte, justificado por la falta de motivación que genera la terapia dietética convencional (en inglés *low calorie diet*, LCD), ya que implica cambios ponderales muy progresivos. En la actualidad, el uso de las llamadas dietas de muy bajo aporte calórico (en inglés *very low calorie diet*, VLCD) y muy bajo aporte glucídico, puede ser una aproximación inicial efectiva para los pacientes con obesidad¹⁰⁻¹⁶.

Más allá del temor asociado a éste tipo de dietas, el *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity* de Estados Unidos, en 1993 concluyó que "las VLCD actualmente son seguras por lo general cuando se usan bajo supervisión médica apropiada en individuos obesos, y son usualmente efectivas al promover una pérdida de peso significativa a corto plazo, con mejoría concomitante de las condiciones asociadas a la obesidad"¹⁷.

El método PronoKal^{®18} consiste en una VLCD (600-800 kcal/día), muy baja en carbohidratos y lípidos, con un aporte proteico que oscila entre 0,8-1,2 gramos diarios por cada kilo de peso ideal, para cubrir las necesidades mínimas del organismo y evitar la pérdida de masa magra. Una vez finalizada la etapa cetogénica de la dieta (o dieta proteinada), bajo estricto control del médico responsable del paciente, se inicia la fase de re-educación alimentaria, con la incorporación progresiva de los diferentes grupos de alimentos para garantizar el mantenimiento del peso perdido.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de la dieta proteinada y

posterior reeducación alimentaria mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso, y aportar evidencia científica de la utilidad de la dieta proteínada, cuando ésta se realiza de bajo un control médico estricto y un soporte dietético a medio plazo que permita garantizar el mantenimiento del peso alcanzado a largo plazo.

Material y métodos

Sujetos del estudio

Estudio multicéntrico (20 médicos prescriptores), observacional, retrospectivo de casos.

Los pacientes incluíbles para el análisis fueron aquellos que iniciaron tratamiento para exceso de peso mediante el método PronoKal® de enero a diciembre de 2007. Se definen pacientes evaluables a aquellos de los que se dispusiera de datos de las dos etapas de tratamiento (fases 1 y 2 de la etapa 1 de Cetosis y al menos hasta la fase 5 de la etapa 2 de Reeducación Alimentaria); se definen como pacientes no evaluables a aquellos de los que no se dispusiera de datos de las 2 etapas de tratamiento. Los pacientes evaluables eran el objetivo principal del presente estudio.

Los pacientes seleccionados para el inicio de tratamiento cumplían los criterios de inclusión habituales para cualquier VLCD. Los criterios de exclusión fueron edad < 16 o > 65 años, insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, arritmia, accidente vascular (< 6 meses), diabetes mellitus tipo 1, cáncer, trastornos psiquiátricos graves, alcoholismo u otras adicciones, embarazo y lactancia.

Se calculó que era necesario reclutar 768 pacientes para estimar el porcentaje de individuos que consiguen obtener su peso objetivo con un error máximo de $\pm 5\%$, asumiendo de forma conservadora el máximo de incertidumbre posible para este estimador (50%) y que el 50% de los sujetos abandonarían la dieta antes de finalizar el seguimiento.

Método

Se recogieron los datos registrados durante las diferentes visitas realizadas por los pacientes en consulta, siguiendo el protocolo establecido del método (usualmente cada 10-14 días), y se seleccionaron como datos para el análisis estadístico aquellos obtenidos en la última visita realizada durante las diferentes etapas de tratamiento (etapa 1 o Activa, etapa 2 o de Reeducación) y en la visita correspondiente al tercer mes finalizadas éstas (etapa 3 o de Mantenimiento). En cada una de las visitas se registraron los datos antropométricos del paciente, se realizó una exploración básica, y se anotó la aparición de acontecimientos adversos (descripción, tipo y severidad), además se establecieron las medidas a tomar y los ajustes de tratamiento necesarios. Según la

fase en la que se encontraba el paciente, se solicitaban estudios analíticos para conocer su estado general tal y como establece el protocolo. Antes del inicio del tratamiento, todos los fármacos propios del paciente eran ajustados a las nuevas necesidades, pautándose dosis y frecuencia de los suplementos minerales y vitamínicos imprescindible para el tratamiento seguro.

Datos antropométricos y peso objetivo

La altura (metros) se determinó utilizando escalas estandarizadas, ajustadas al 0,01 m; el peso se definió en kilogramos, aproximando 0,1 kg. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado mediante el índice de Quetelet: $\text{Peso (kg)/Altura (m)}^2$; la cintura se midió utilizando una cinta métrica, ajustando hasta 0,5 cm. Se definió sobrepeso (IMC 25,0-29,9 kg/m²) y obesidad (grado 1: IMC 30,0-34,9 kg/m², grado 2: IMC 35,0-39,9 kg/m² y grado 3: IMC $\geq 40,0$ kg/m²) según la clasificación de la OMS¹⁹. Se estableció como perímetro de cintura pélvica de riesgo aumentado a ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres según las recomendaciones del ATP III de 2001²⁰.

El peso objetivo (personalizado para cada paciente y decidido conjuntamente entre médico y paciente) se estableció en la primera visita, determinando el tiempo de tratamiento en cada una de las etapas de tratamiento. Se definió como peso a perder: peso basal – peso objetivo en kg. Se definió peso final el obtenido en la última visita de tratamiento, y porcentaje de peso perdido: $\text{peso basal} - \text{peso final} / \text{peso basal} \times 100$.

Bioquímica

Se recogieron los datos analíticos realizados en la etapa de selección, a los 7 primeros días, y al final de cada una de las etapas de tratamiento. Se determinaron, al menos, los siguientes datos de bioquímica básica: creatinina, urea, sodio, potasio, cloro, glucosa, colesterol total y sus fracciones (LDL o lipoproteína de baja densidad, HDL o lipoproteína de alta densidad), ácido úrico, calcio, magnesio y transaminasas.

Estudio de seguridad y tolerancia: para el análisis de seguridad se analizaron parámetros de función hepática, renal y electrolitos, así como la presencia de acontecimientos adversos. Para el análisis de eficacia se establecieron los cambios en el peso, la consecución de objetivos, la obtención de un IMC normal, y los cambios en patologías asociadas según parámetros referentes a metabolismo glucídico, perfil lipídico y uricemia.

Estadística

El análisis estadístico se realizó usando el software SAS v9.1.

Se estableció la distribución de todas las variables analizadas. El análisis descriptivo de las variables cuali-

tativas se expresó como frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar ($m \pm DE$) y rango [mín; máx]. Las comparaciones de variables con distribución normal se realizaron mediante la utilización de test paramétricos: T-test, ANOVA para medidas repetidas y Tukey-HSD para el ajuste de comparaciones múltiples. En caso de no normalidad se aplicaron test no paramétricos: Wilcoxon y Friedman. Para el ajuste de comparaciones múltiples se empleó el test de Wilcoxon con ajuste de Bonferroni. Los cambios a lo largo del tratamiento en las variables continuas se expresaron como media, desviación estándar, rango e intervalo de confianza del 95%: $m \pm DE$ [rango] (IC95%:mín;máx). La comparación entre variables categóricas se realizó mediante el test de Chi-Cuadrado o el test exacto de Fisher para muestras pequeñas. La correlación entre variables se realizó mediante el cálculo de la Rho de Spearman (ρ), y la R de Pearson (R) para la correlación multivariante. Todos los test se realizaron empleando una significación del 5% bilateral.

Resultados

La muestra total obtenida fue de 888 pacientes, 24,3% hombres ($n = 216$) y 75,7% mujeres ($n = 672$), con una media de edad de $40,9 \pm 10,3$ años. Todos los pacientes eran de origen caucásico. El peso medio era de $88,5 \pm 17,7$ kg, que corresponde a un IMC de $32,3 \pm 5,2$ kg/m²; el 34,1% ($n = 303$) presentaba sobrepeso y el 59,4% ($n = 528$) algún grado de obesidad (obesidad 1: 33,2%, obesidad 2: 17,6%, obesidad 3: 8,7%). El 20,6% se declaraba fumador, el 5,4% consumía alcohol diariamente y el 55,1% era sedentario. Un 1,8% presentaba diabetes mellitus tipo 2, un 9,8% hipertensión arterial y un 12,7% alguna forma de dislipemia. En el

52,0% ($n = 462$) del total de pacientes incluidos no se disponía de datos de las 2 etapas de tratamiento examinadas por lo que fueron considerados como pacientes no evaluables y no se incluyeron en el análisis, mientras que en el 48,0% ($n = 426$) restante se disponía de datos de las 2 etapas de tratamiento siendo considerados como pacientes evaluables y por lo tanto incluidos en el análisis. En la tabla I constan las características antropométricas de todos los sujetos incluidos en el estudio (total incluidos, no evaluables y evaluables).

De los 426 pacientes evaluables, el 24,2% eran hombres ($n = 103$) y el 75,8% mujeres ($n = 323$), con una media de edad de $41,9 \pm 10,4$ años. El 37,8% ($n = 161$) correspondía a pacientes con sobrepeso, y el 62,3% ($n = 265$) a pacientes con obesidad (obesidad 1: 41,3%, obesidad 2: 15,9%, y obesidad 3: 4,9%). No se encontraron diferencias en cuanto a la edad entre hombres y mujeres, ni entre los diferentes grupos de exceso ponderal. En la tabla I se muestran las características antropométricas de los pacientes evaluables segregados por sexo y por categoría de exceso ponderal. El IMC basal y el peso a perder eran mayores en los hombres que en las mujeres ($33,3 \pm 4,6$ vs $31,0 \pm 4,4$ kg/m² y $23,1 \pm 11,5$ kg vs $18,5 \pm 8,8$ kg, respectivamente) siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

El 20,4% se declaraba fumador, con una media de consumo de $13,8 \pm 9,4$ cigarrillos/día, un 50,7% tomaba alcohol (5,9% diariamente, 27,2% esporádicamente y 17,6% en fin de semana), y un 61,5% no practicaba actividad física. El 31,7% refería tener antecedentes familiares de obesidad. Entre las patologías asociadas al exceso ponderal destaca un 16,7% con hiperlipemia de cualquier tipo (15,1% hipercolesterolemia y 4,8% hipertrigliceridemia), un 2,3% tenía diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia oral a la glucosa, y un 12,4% tenía hipertensión arterial.

Tabla I
Características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio y distribución en función del sexo y de la clasificación de exceso de peso para los pacientes evaluables

	Edad (años)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	Cintura (cm)	Peso a perder (kg)
Total incluidos (n = 888)	40,9 \pm 10,3	88,5 \pm 17,7	32,3 \pm 5,2	101,9 \pm 15,2	20,5 \pm 10,7
No evaluables (n = 462)	40,0 \pm 10,1	90,4 \pm 18,6	33,0 \pm 5,7	103,2 \pm 16,4	21,3 \pm 11,3
Evaluables (n = 426)	41,9 \pm 10,4	86,4 \pm 16,3	31,6 \pm 4,5	100,9 \pm 14,2	19,6 \pm 9,9
Características antropométricas por sexo en el total de pacientes evaluables (n = 426)					
Hombres (n = 103)	43,4 \pm 11,0	102,6 \pm 16,8	33,3 \pm 4,6	113,2 \pm 13,6	23,1 \pm 11,5
Mujeres (n = 323)	41,4 \pm 10,2	81,2 \pm 12,3	31,0 \pm 4,4	97,4 \pm 12,3	18,5 \pm 8,8
Características antropométricas por exceso de peso en el total de pacientes evaluables (n = 426)					
Sobrepeso (n = 161)	40,6 \pm 9,4	74,6 \pm 8,4	27,6 \pm 1,2	90,8 \pm 7,9	12,3 \pm 3,2
Obesidad grado 1 (n = 176)	41,9 \pm 10,6	87,1 \pm 10,2	31,8 \pm 1,4	101,4 \pm 10,8	20,2 \pm 7,5
Obesidad grado 2 (n = 68)	44,1 \pm 11,9	101,0 \pm 12,2	36,6 \pm 1,5	111,6 \pm 10,3	28,4 \pm 6,8
Obesidad grado 3 (n = 21)	43,5 \pm 10,9	123,4 \pm 19,5	44,3 \pm 3,5	128,7 \pm 12,9	42,4 \pm 10,5

Resultados expresados en media \pm desviación estándar (DE).

Se ha utilizado la clasificación de la OMS para la clasificación de sobrepeso y obesidad.

Se observó reducción de peso en todos los tramos de tratamiento evaluados y en todos los grados de exceso ponderal ($p < 0,001$). Al final del tratamiento evaluado la media de peso disminuyó de $86,4 \pm 16,3$ a $69,8 \pm 10,8$ kg, siendo la pérdida promedio de $17,1 \pm 8,0$ kg. El IMC también disminuyó de $31,6 \pm 4,5$ a $25,6 \pm 2,9$ kg/m² al final del tratamiento, lo que supuso una reducción media del IMC de $6,2 \pm 3,0$ kg/m². La media del porcentaje de pérdida de peso respecto al peso inicial fue de un $19,2 \pm 6,5\%$ al final del tratamiento, y del $16,1 \pm 5,9\%$ durante la etapa 1, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El 94,3% del peso perdido se realizó en la etapa 1 ó etapa Activa. El 53,9% de los pacientes tuvieron una pérdida de peso de entre el 10% y el 19,9%, y el 40,4% redujo su peso al menos en un 20% (Fig. 1); las distribuciones fueron similares en hombres (59,4% con pérdida de peso de entre el 10% y el 19,9%, y 35,9% con pérdida de peso de al menos un 20%) y mujeres (52,4% con pérdida de peso de entre el 10% y el 19,9%, y 41,6% con pérdida de peso de al menos un 20%). Se obtuvo una correlación negativa entre edad y porcentaje de peso perdido al final del tratamiento ($r = -0,15$; $p = 0,002$), y positiva entre el IMC basal y el porcentaje de peso perdido ($r = 0,59$; $p < 0,0001$).

Un 54,2% ($n = 231$) de todos los pacientes alcanzaron la situación de normopeso, el 91,9% de los clasificados inicialmente como sobrepeso, y el 35,9% de los obesos (obesidad 1: 42,0%, obesidad 2: 11,8%, y obesidad 3: 4,8%). El número de mujeres que alcanzaron el normopeso fue mucho mayor al de los hombres (62,5% vs. 28,2% respectivamente, $p < 0,001$).

En la tabla II se muestra la evolución de las variables ponderales (en general y según la categoría de exceso ponderal). El perímetro de cintura se redujo en $17,3 \pm 9,5$ cm, observándose una mayor disminución del perímetro de cintura en hombres ($113,2 \pm 13,6$ al inicio vs. $94,9 \pm 10,9$ al final) que en mujeres ($97,4 \pm 12,3$ al inicio vs. $82,6 \pm 7,8$ al final) ($p < 0,001$).

La duración media del tratamiento (etapa de cetosis y reeducación) fue de $147,8 \pm 165,4$ días, sin diferencias en función de la edad, pero sí que se encontraron

diferencias entre hombres y mujeres siendo más larga la duración del tratamiento en las mujeres que en los hombres ($195,3 \pm 186,2$ días frente a $151,5 \pm 103,6$ días respectivamente, $p = 0,023$), y encontrándose diferencias según el grado de exceso ponderal (sobrepeso: $143,5 \pm 257,5$ días, obesidad grado 1: $130,5 \pm 71,5$ días, obesidad grado 2: $182,1 \pm 86,4$ días, y obesidad grado 3: $209,9 \pm 97,2$ días; $p = 0,002$). La duración del tratamiento en la etapa activa fue de $100,9 \pm 166,7$ días, lo que corresponde a un 62,3% del tiempo total de tratamiento.

La evolución de los parámetros analíticos se muestra en la tabla III. Destaca una reducción al final del tratamiento en los valores de glucosa, ácido úrico, colesterol total y colesterol LDL, y triglicéridos, siendo todos ellos estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

En la tabla IV aparecen los datos de los parámetros analíticos en pacientes diabéticos, hipertensos y/o dislipémicos. Analizando el grupo de pacientes diabéticos, las medidas de control metabólico (glucemia, colesterol y fracciones, y triglicéridos) se redujeron, si bien solo se encontró significación estadística para la glucosa (reducción del 28,9%, $p = 0,034$). En el subgrupo de pacientes hipertensos, también se redujeron los parámetros de control metabólico, siendo solo significativo en el caso de la reducción de glucosa al final del tratamiento (reducción del 12,7%, $p = 0,001$) y del colesterol total (reducción del 14,5%, $p = 0,004$). En el subgrupo de pacientes con cualquier tipo de dislipemia, también se observó una mejoría de los parámetros de control metabólico, siendo significativos ($p < 0,05$) en el caso de la glucosa (disminución del 11,7%), del colesterol total (disminución del 11,9%), del colesterol LDL (disminución del 11,3%), del colesterol HDL (aumento del 1,7%), y de los triglicéridos (disminución del 37,9%).

Acontecimientos adversos

La aparición de acontecimientos adversos a lo largo de todo el tratamiento se refiere en el 23,7% de pacientes (101 episodios). Destacan el estreñimiento (23,9%),

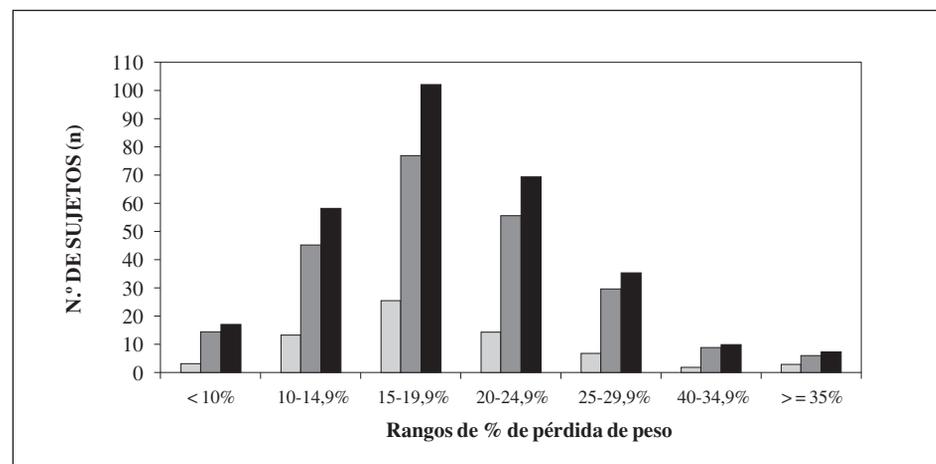


Fig. 1.—Distribución de la pérdida de peso (% respecto del peso inicial) en total y por sexo.

Tabla II
Evolución ponderal de los pacientes evaluables en función de la clasificación del peso

	<i>Etapas</i>	<i>Total</i>	<i>Sobrepeso</i>	<i>Obesidad grado 1</i>	<i>Obesidad grado 2</i>	<i>Obesidad grado 3</i>
Peso (kg) *	Basal	86,4 ± 16,3	74,6 ± 8,4	87,1 ± 10,2	101,0 ± 12,2	123,4 ± 19,5
	Fin Etapa 1	71,2 ± 12,1	64,4 ± 7,2	71,9 ± 10,1	80,2 ± 11,9	93,3 ± 13,4
	Fin Etapa 2	69,8 ± 10,8	63,8 ± 9,0	70,0 ± 8,9	76,8 ± 10,0	86,0 ± 14,8
IMC (kg/m²) *	Basal	31,6 ± 4,5	27,6 ± 1,2	31,8 ± 1,4	36,6 ± 1,5	44,3 ± 3,5
	Fin Etapa 1	26,2 ± 2,9	24,0 ± 1,2	26,4 ± 1,7	29,5 ± 2,2	32,9 ± 3,1
	Fin Etapa 2	25,6 ± 2,9	23,5 ± 1,8	25,5 ± 1,6	28,0 ± 2,3	32,1 ± 3,3
Reducción cintura (cm)	Fin Etapa 1	15,7 ± 9,5	11,1 ± 4,4	17,1 ± 11,2	16,6 ± 6,0	33,6 ± 8,8
	Fin Etapa 2	17,3 ± 9,5	12,3 ± 5,1	19,1 ± 11,9	20,8 ± 6,2	26,5 ± 7,3
Peso perdido (kg) *	Fin Etapa 1	14,2 ± 7,6	9,4 ± 2,9	14,5 ± 4,8	19,7 ± 6,3	35,0 ± 10,3
	Fin Etapa 2	17,1 ± 8,0	11,5 ± 3,7	17,3 ± 5,3	23,8 ± 7,9	33,1 ± 10,8
Porcentaje peso perdido *	Fin Etapa 1	16,1 ± 5,9	12,7 ± 3,5	16,8 ± 5,0	19,6 ± 5,7	27,2 ± 6,7
	Fin Etapa 2	19,2 ± 6,5	15,3 ± 4,5	19,8 ± 5,5	23,5 ± 6,8	27,6 ± 7,1
Días de tratamiento *	Fin Etapa 1	100,9 ± 166,7	92,9 ± 251,6	89,5 ± 44,6	132,1 ± 89,1	165,0 ± 66,1
	Fin Etapa 2	147,8 ± 165,4	143,5 ± 257,5	130,5 ± 71,5	182,1 ± 86,4	209,9 ± 97,2

* Diferencias significativas entre etapas de tratamiento ($p < 0,001$).

Resultados expresados en media ± desviación estándar (DE).

Se ha utilizado la clasificación de la OMS para la clasificación de sobrepeso y obesidad.

IMC: índice de masa corporal.

Tabla III
Evolución de los niveles analíticos evaluados en la población evaluable.
Cambios a la semana y al final de cada una de las etapas de tratamiento

	<i>Basal</i>	<i>Semana</i>	<i>Fin Etapa 1</i>	<i>Fin Etapa 2</i>
Glucosa (mg/dl) *	91,9 ± 14,2	75,6 ± 10,4	81,7 ± 11,7	83,5 ± 12,5
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Urea (mg/dl)	32,2 ± 8,2	32,0 ± 7,7	33,3 ± 7,7	33,2 ± 8,7
Ácido Úrico (mg/dl) *	4,8 ± 1,3	5,2 ± 1,7	4,7 ± 1,4	4,2 ± 1,4
Colesterol Total (mg/dl) *	203,8 ± 40,7	163,8 ± 35,0	174,1 ± 32,0	182,7 ± 32,9
Colesterol HDL (mg/dl)	53,6 ± 13,6	54,9 ± 16,0	50,7 ± 13,3	52,1 ± 11,6
Colesterol LDL (mg/dl) *	130,1 ± 35,7	109,7 ± 32,2	108,5 ± 28,1	114,2 ± 30,2
Triglicéridos (mg/dl) *	115,1 ± 79,9	87,4 ± 34,5	88,8 ± 40,2	88,1 ± 38,2
GOT (U/L)	22,0 ± 10,9	22,9 ± 9,5	21,1 ± 8,4	20,6 ± 7,0
GPT (U/L)	26,2 ± 17,3	26,5 ± 15,4	25,1 ± 18,2	27,8 ± 32,5
GGT (U/L) *	27,3 ± 29,5	20,3 ± 11,8	17,9 ± 12,1	29,8 ± 50,3
Sodio (mEq/l) *	139,6 ± 2,9	140,1 ± 2,5	140,7 ± 2,5	140,5 ± 2,9
Potasio (mEq/l) *	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,6
Cloro (mEq/l)	104,8 ± 5,3	103,9 ± 3,5	105,0 ± 3,1	105,5 ± 4,4
Calcio (mg/dl)	9,2 ± 1,1	9,4 ± 0,7	9,4 ± 0,8	9,4 ± 0,5
Magnesio (mEq/l)	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,6

* Diferencias significativas entre etapas de tratamiento ($p < 0,05$).

Resultados expresados en media ± desviación estándar (DE).

astenia (11,6%), cefalea (11,0%), y pérdida de cabello e hipotensión ortostática (ambos 10,3%) como los más frecuentes. Los restantes acontecimientos adversos fueron diarrea (7,74%), elevación de enzimas hepáticas, calambres y náuseas (4,52% los tres), debilidad muscular (3,87%), hiperuricemia y edemas (ambos 3,23%), crisis gotosa y pesadez piernas (ambos 0,6%).

El 69,7% (n = 108) de los episodios adversos fue considerada de intensidad leve, el 26,4% (n = 41) de intensidad moderada, y un 2,6% (n = 4) de intensidad severa (1 caso de diarrea, 1 caso de elevación de enzimas hepáticas y 2 casos de estreñimiento), no realizándose ninguna acción en el 40,0% de los casos, condicionando tratamiento específico en el 55,5% de los casos, y la

Tabla IV
Cambios en los parámetros analíticos al final del tratamiento en pacientes diabéticos, hipertensos y/o dislipémicos evaluables

	Basal	Fin Etapa 2
Diabetes (n = 10)		
Glucosa (mg/dl)*	134,0 ± 29,3	95,3 ± 20,2
Ácido Úrico (mg/dl)	6,1 ± 0,8	4,9 ± 1,2
Creatinina (mg/dl)	0,94 ± 0,1	0,9 ± 0,0
Colesterol Total (mg/dl)	198,6 ± 42,3	195,7 ± 63,5
Colesterol HDL (mg/dl)	53,3 ± 8,8	54,0 ± 28,3
Colesterol LDL (mg/dl)	131,0 ± 31,7	142,0 ± 53,7
Triglicéridos (mg/dl)	177,7 ± 93,8	85,5 ± 16,3
Hipertensión (n = 44)		
Glucosa (mg/dl)*	99,7 ± 22,1	87,0 ± 11,6
Ácido Úrico (mg/dl)	5,4 ± 1,2	4,5 ± 1,6
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Colesterol Total (mg/dl)*	212,2 ± 42,2	181,5 ± 37,1
Colesterol HDL (mg/dl)	51,0 ± 13,7	46,2 ± 7,4
Colesterol LDL (mg/dl)	133,3 ± 38,4	115,2 ± 29,4
Triglicéridos (mg/dl)	156,8 ± 114,6	101,4 ± 31,7
Dislipemia (n = 59)		
Glucosa (mg/dl)*	98,8 ± 23,0	87,2 ± 12,6
Ácido Úrico (mg/dl)	5,8 ± 1,3	5,6 ± 1,0
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2
Colesterol Total (mg/dl)*	240,0 ± 34,8	211,4 ± 41,6
Colesterol HDL (mg/dl)*	51,8 ± 14,1	52,7 ± 13,4
Colesterol LDL (mg/dl)*	156,3 ± 30,0	138,7 ± 35,4
Triglicéridos (mg/dl)*	179,7 ± 110,0	111,5 ± 47,1

* Diferencias significativas entre etapas de tratamiento ($p < 0,05$). Resultados expresados en media ± desviación estándar (DE).

retirada del tratamiento en el 1,3% restante (2 pacientes, uno de ellos por colelitiasis).

La frecuencia de aparición de acontecimientos adversos se relaciona significativamente con la edad observándose una disminución de la presencia de los mismos conforme aumenta la edad (16-30 años: 30,6%, 31-40 años: 26,6%, 41-50 años: 22,5% y 51-65 años: 12,1%, $p = 0,02$). No se detectó relación de la aparición de acontecimientos adversos con el sexo a pesar de ser más frecuentes en mujeres que en hombres (24,5% frente a 15,5% respectivamente, $p = 0,06$), ni con el grado de exceso de peso (sobrepeso: 21,7%, obesidad grado 1: 22,2%, obesidad grado 2: 26,5% y obesidad grado 3: 14,3%; $p = 0,68$).

El ionograma y la función hepática se mostraron estables y dentro de la normalidad en todas las fases de tratamiento (ver tabla III).

Pacientes no evaluables

Del total de pacientes incluidos, 462 fueron considerados como no evaluables y excluidos del análisis por

no disponerse de los datos de las 2 etapas que se pretendía evaluar en este estudio.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes evaluables y no evaluables en cuanto a las características demográficas basales, si bien los no evaluables eran un poco más jóvenes y tenían algo más de sobrepeso (Tabla I). Entre los pacientes no evaluables, el 30,74% presentaban sobrepeso, el 38,1% presentaban obesidad 1, el 19,1% presentaban obesidad 2 y el 12,1% presentaban obesidad 3.

Entre los pacientes no evaluables la media de peso disminuyó de $90,4 \pm 18,6$ kg/m² a $78,3 \pm 15,2$ kg/m², con una pérdida promedio de $12,1 \pm 7,8$ kg/m², correspondiente a una pérdida del 13,4% del peso original. El 23,8% (n = 110) de los pacientes no evaluables alcanzaron el normopeso (un 62,6% de los pacientes con sobrepeso inicial, un 11,4% de pacientes con obesidad 1 inicial y un 1,1% de pacientes con obesidad 2 inicial).

La aparición de acontecimientos adversos se refirió en el 16,23% de los pacientes no evaluables (117 episodios), destacando estreñimiento (28,2%), cefalea (18,8%) y náuseas (10,3%) como los más frecuentes. El 60,1% (n = 71) de los acontecimientos adversos fue considerado de intensidad leve, el 35,0% (n = 41) de intensidad moderada y el 4,3% (n = 5) de intensidad severa.

Discusión

Numerosos antecedentes en la bibliografía desde los últimos 30 años han demostrado la eficacia en la reducción de peso, a corto y medio plazo, de las denominadas VLCD con muy bajo contenido glucídico. Sin embargo, todavía existen pocas publicaciones como las de Torgerson²¹ y Vogels²² en las que el tratamiento ponderal se prolongue más allá de la típica VLCD mediante el acondicionamiento posterior hacia una LCD que continúe con una reducción más progresiva, y posterior equilibrio alimentario una vez alcanzado el objetivo, tal como el método PronoKal[®] promueve. El principal beneficio es la gran pérdida de peso que se produce en poco tiempo; así tras realizar el método PronoKal[®] se observa como en una media de 3 meses se han obtenido pérdidas medias de aproximadamente 17 kg, consistente con las cifras de pérdida de peso reportadas en otros trabajos^{13,15,23}. Sin embargo, esta pérdida de peso obtenida, aunque apreciable y similar a la de otros estudios, puede verse infraestimada debido a la inclusión en el protocolo de pacientes con sobrepeso, y por tanto con menor expectativa de pérdida de peso, en comparación con los otros estudios en los que sólo se incluyen pacientes con obesidad. Esta pérdida de peso supuso una reducción media de al menos 20% de peso inicial en el 40% de los pacientes, de entre el 10% y el 20% de peso en el 54% de los pacientes y de al menos el 10% de peso en el 94% de los pacientes. Según las publicaciones al respecto, una pérdida de al menos el 10% respecto del peso inicial es suficiente para conseguir efectos beneficiosos en parámetros pro-inflamatorios y de clara

influencia sobre el riesgo cardiovascular, como son la glucemia y resistencia a la insulina, la tensión arterial, el perfil lipídico, la circunferencia de cintura y las citoquinas, entre el 10-15% de pérdida es apreciable en la mejora de la función respiratoria, con una corrección completa del síndrome de apnea del sueño cuando se obtienen pérdidas superiores al 20%. Además, en varios estudios epidemiológicos se ha demostrado que la pérdida voluntaria de peso, y su mantenimiento es capaz de reducir la mortalidad global en adultos entre un 20-25%, de forma independiente⁵.

Destaca en los resultados el gran porcentaje de pacientes que alcanzó el normopeso (54,2%), incluso entre los inicialmente clasificados como obesos (35,9%), conociendo las limitaciones que el cálculo del IMC supone, por lo que muchos de los pacientes con IMC discretamente superior a 25 kg/m² probablemente tengan un peso magro adecuado. La cifra de normopeso obtenido puede verse incrementada debido a la inclusión de pacientes con sobrepeso, con más facilidad de alcanzar dicho normopeso.

Aunque en el presente trabajo no se estudió específicamente el cambio en la composición corporal, sí se objetiva una reducción equivalente en el perímetro abdominal, de 17 cm al final del tratamiento, medida asociada sistemáticamente a la presencia de masa grasa intra-abdominal. Esta reducción sería consistente y equivalente a una pérdida de masa grasa en torno al 80% del peso total perdido, similar al de los estudios previos con VLCD^{15,24-28}, de ahí la reconocida importancia de preservar la masa magra con la utilización de una cantidad adecuada de proteínas de alta calidad como en el método PronoKal^{®29}. Con dicho método, el mantenimiento de la masa muscular es mayor que la obtenida en las dietas LCD equilibradas, probablemente por un mayor mantenimiento del gasto energético basal en las VLCD³⁰, y mejor recuperación de gasto energético durante las fases de reeducación alimentaria en relación con el nuevo peso^{30,31}.

La mejora de los parámetros analíticos básicos de control de riesgo metabólico es evidente. En todos los estudios con VLCD se ha puesto de manifiesto una precoz y rápida mejora en las morbilidades asociadas como diabetes mellitus, hipertensión o dislipemia³³. Usualmente, la mejora del control glicémico se obtiene durante la primera semana de tratamiento^{27,34,35}, y requiere el ajuste de la medicación hipoglicémica. En el presente estudio se observa una reducción estadísticamente significativa en los niveles de glucemia durante todo el proceso, aun cuando se retira toda la medicación hipoglicémica oral antes de iniciar el tratamiento y se reduce a menos de la mitad la terapia insulínica.

En el presente trabajo, la mejora de los parámetros de riesgo cardiovascular se observa en todos los pacientes, siendo muy importante y significativa en aquellos pacientes con patologías asociadas y en los que la disminución en los niveles de lípidos supondría una reducción extra en el riesgo cardiovascular asociado. La reducción media de colesterol total, colesterol LDL y

triglicéridos, así como el incremento de los niveles de colesterol HDL son similares a los encontrados en otros trabajos donde el colesterol total se reduce entre un 5-25% desde las primeras 6 semanas, paralelamente a la reducción del colesterol LDL y el incremento del colesterol HDL^{28,36-39}, y similares a los objetivos que se pretende obtener con el tratamiento farmacológico hipolipemiante clásico. Pero cabe destacar de forma clara que esta mejora se produce incluso cuando muchos de los pacientes inicialmente tratados no reciben tratamiento farmacológico desde el inicio, y los restantes ven reducida la dosis farmacológica por mejora del control metabólico.

La seguridad de método PronoKal[®] se pone de manifiesto por la baja incidencia de efectos adversos (24%) y de carácter leve-moderada fundamentalmente (96,1%). Y se corresponde con el control estricto y frecuente de los pacientes, de tal manera que la dosificación de suplementos, agua y medicación previa se modifican en función de las demandas personales del paciente. La aparición de crisis gotosa (en el presente estudio, 1 caso, previamente hiperuricémico), se ha descrito previamente en otras series⁴⁰, siendo también de aparición fundamentalmente en pacientes con hiperuricemia previa, a pesar de que se aconseja la reducción de los niveles de ácido úrico y la hidratación abundante previa a la inclusión. El desarrollo de cálculos biliares en los pacientes con exceso de peso es frecuente, sobre todo en mujeres por diversos mecanismos, y una rápida pérdida de peso parece estar implicada en un incremento de la litogenicidad, como se ha puesto de manifiesto en varios estudios en los que se ha objetivado la aparición de litiasis biliar por ultrasonografía en pacientes en tratamiento con VLCD hasta en un 11%, sin embargo sólo el 23% de ellos desarrollaron síntomas⁴¹, si bien la causa directa no puede ser atribuida a la dieta *per se*, y parece más relacionada con el volumen de peso perdido y el peso inicial. En el presente estudio sólo 1 paciente desarrolló clínica de coledolitiasis y fue retirado del estudio; no es protocolo la realización de ultrasonografía previa al inicio de tratamiento en el método PronoKal[®] por lo que no se puede afirmar nada en cuanto a la incidencia de desarrollo de coledolitiasis asintomática.

El presente estudio tiene varias limitaciones que se comentan a continuación. En primer lugar, sólo son incluidos en el estudio analítico profundo aquellos pacientes que completaron, al menos, las dos etapas de tratamiento (incluyendo hasta al menos la fase 5), ya que se pretende evaluar la eficacia y seguridad de un método (PronoKal[®]) definido por esas dos etapas y una posterior de mantenimiento, no considerando que hayan realizado el método aquellos pacientes que no cumplen estas premisas; sin embargo se considera que, a pesar de las pequeñas diferencias entre los dos grupos, se podrían extrapolar resultados si de todos ellos se dispusiera de datos.

En segundo lugar, debido a que es un estudio multicéntrico, hay que considerar la heterogeneidad de los

métodos analíticos utilizados, así como la variabilidad interpersonal de las medidas antropométricas realizadas. Es por ello que no se incluyeron entre las variables a estudio medidas encaminadas al análisis de los diferentes componentes corporales (masa grasa, masa muscular, etc.), ya que ni la medida de pliegues corporales ni el uso de aparatos de medida más específicos (impedanciometría, DEXA) eran comunes para todos los investigadores. Y, aunque el índice de masa corporal no diferencia entre composición de tejido graso y muscular, se indica actualmente como referencia estándar del estado ponderal en adultos, conociéndose sus limitaciones.

En tercer lugar, el presente estudio no pretende evaluar la eficacia a largo plazo; es por ello que no se establecen conclusiones respecto de la evolución ponderal después del tercer mes de mantenimiento. Dichas conclusiones se espera que puedan ser establecidas hasta los dos años de seguimiento, a través de otro estudio ya en marcha.

En varios estudios se ha determinado que los programas de pérdida de peso son poco eficaces a largo plazo. Ahora bien, Anderson⁴² en su estudio a largo plazo observó un mantenimiento del peso (definido como mantenimiento de una pérdida de peso de más del 10% del peso inicial) entre el 31% y 25% a 3 y 7 años respectivamente en pacientes bajo tratamiento con dieta VLCD intensiva y terapia conductual, de forma similar al estudio de Wadden con un 26,4% de éxito a los 5 años con un programa similar²³, si bien son resultados mejores a antiguos estudios. Aunque la re-ganancia de peso parece ser la norma, los beneficios que se obtienen con la pérdida moderada pero prolongada de peso ya se han comentado anteriormente.

En conclusión, el tratamiento dietético mediante el método Pronokal[®] cuando se realiza de forma completa, es un método eficaz y seguro para la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad, y la mejoría de factores de riesgo cardiovascular. Pretende ser un método que siga de forma rigurosa y estricta el protocolo validado de tratamiento con VLCD y posterior reeducación alimentaria, con un ineludible control clínico y analítico riguroso y muy frecuente sobre el paciente, y un apoyo multidisciplinar durante el tratamiento y a medio y largo plazo, a fin de obtener una apreciable y mantenida pérdida de peso que mejore la calidad y esperanza de vida del paciente con exceso de peso.

Agradecimientos

El proyecto fue financiado por Protein Supplies S.L. (Barcelona) con el aval de la Asociación Médica Española de Dieta proteinada (AMEDPRO).

Los autores agradecen su colaboración a los médicos investigadores del estudio retrospectivo Promesa I, a Esther Pellicer por su ayuda en la preparación del manuscrito y a Recerca Clínica por su trabajo con el análisis estadístico.

Referencias

1. World Health Organisation. Global Strategy on diet, physical activity and Health. Genève, Switzerland: World Health Organisation 2004.
2. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 200-10.
3. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011
4. Odgen CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
5. Bray GA. Risk of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 787-804.
6. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and Economic Consequences of Overweight in Adolescence and Young Adulthood. *N Engl J Med* 1993; 329: 1008-12.
7. Estudio de costes económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. En: Productos Roche SA: Estudio Prospectivo Delphi. Libro Blanco. Costes sociales y Económicos de la obesidad y sus patologías asociadas (Hipertensión, Hiperlipidemias y Diabetes). 1999, pp. 51-66.
8. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995; 3: 211-6.
9. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 397-415.
10. Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, Sundström J, Neovius M, Marcus C. Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 953-61.
11. Mandrucco I, Pasqualetti P, Giordani I, Manfredotto D, De Marco F, Alegiani F y cols. Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 609-13.
12. Saris WH. Very-Low-Calorie Diets and Sustained Weight Loss. *Obes Res* 2001; 9: 295S-301S.
13. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD y cols. Efficacy and Safety of Low-Carbohydrate Diets. A Systematic Review. *JAMA* 2003; 289: 1837-50.
14. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio A. A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1617-23.
15. Volek JS, Sharman MJ, Gómez AL, Judelson DA, Rubin MR, Watson G y cols. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutr Metab* 2004; 1: 13.
16. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ y cols. Effects of Low-Carbohydrate vs Low-Fat Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2006; 13: 285-93.
17. Very low-calorie diets. National Task Force on the prevention and treatment of obesity. National Institutes of Health. *JAMA* 1993; 270: 967-74.
18. <http://www.pronokal.com/>
19. World Health Organization, "Obesity and Overweight," July 2009, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
20. 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.

21. Torgerson JS, Lissner L, Lindroos AK, Kruijer H, Sjostrom L. VLCD plus dietary and behavioural support versus support alone in the treatment of severe obesity. A randomised two-year clinical trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 987-94.
22. Vogels N, Westerterp-Plantenga M. Successful Long-term Weight Maintenance: A 2-year Follow-up. *Obesity* 2007; 15: 1258-66.
23. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes* 1989; 13 (Suppl. 2): 39-46.
24. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA, Mullen JL. Long-term effects of dieting on resting metabolic rate in obese outpatients. *JAMA* 1990; 264: 707-11.
25. Foster GD, Wadden TA, Feurer ID, Jennings AS, Stunkard AJ, Crosby LO y cols. Controlled trial of the metabolic effects of a very low calorie diet: short- and long-term effects. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 167-72.
26. Willi SM, Oexmann MJ, Wright NM, Collop NA, Key LL Jr: The effects of a high-protein, low-fat, ketogenic diet on adolescents with morbid obesity: body composition, blood chemistries, and sleep abnormalities. *Pediatrics* 1998; 101: 61-7.
27. Meckling KA, Gauthier M, Grubb R, Sanford J. Effects of a hypocaloric, low-carbohydrate diet on weight loss, blood lipids, blood pressure, glucose tolerance, and body composition in free-living overweight women. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 1095-105.
28. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gomez AL, Scheett TP y cols. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 2002; 51: 864-70.
29. Hoffer JC, Froidevaux F, Schutz Y, Christin L, Jequier E. Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding, and in the weight-relapse period. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 35-42.
30. 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.
31. Ravussin E, Swinburn BA. Effect of caloric restriction and weight loss on energy expenditure. In: Wadden TA, Van Itallie TB, eds. *Treatment of the Seriously Obese Patient*. New York, NY: Guilford Press 1992. pp. 163-89.
32. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, García-Lago E y cols. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* 2012; 307: 2627-34.
33. Palgi A, Read JL, Greenberg I, Hoffer MA, Bistran BR, Blackburn GL. Multidisciplinary treatment of obesity with a protein-sparing modified fast: results in 688 outpatients. *Am J Public Health* 1985; 75: 1190-4.
34. Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, Brodows RG, Lockwood DH. The safety and efficacy of a controlled low-energy ('very low calorie') diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch Intern Med* 1988; 148: 873-7.
35. Dhindsa P, Scott AR, Donnelly R. Metabolic and cardiovascular effects of very-low-calorie diet therapy in obese patients with Type 2 diabetes in secondary failure: outcome after 1 year. *Diabet Med* 2003; 20: 319-24.
36. Hoffer LJ, Bistran BR, Young VR, Blackburn GL, Matthews DE. Metabolic effects of very low calorie diets. *J Clin Invest* 1984; 73: 750-8.
37. Pekkarinen T, Takala I, Mustajoki P. Weight loss with very-low-calorie diet and cardiovascular risk factors in moderately obese women: one-year follow-up study including ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 661-6.
38. Vermeulen A. Effects of a short-term (4 weeks) protein sparing modified fast on plasma lipids and lipoproteins in obese women. *Ann Nutr Metab* 1990; 34: 133-42.
39. Hammer SC, Snel M, Lamb J, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H y cols. Prolonged Caloric Restriction in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Decreases Myocardial Triglyceride Content and Improves Myocardial Function. *J Am Coll Cardiol* 2008; 12: 1006-12.
40. Wadden TA, Van Itallie TB, Blackburn GL. Responsible and irresponsible use of very-low-calorie diets in the treatment of obesity. *JAMA* 1990; 263: 83-8.
41. Ko CW, Lee SP. Obesity and gallbladder disease. In: Bray GA, Bouchard C, James WP, ed. *Handbook of obesity: etiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. pp. 919-34.
42. Anderson JW, Vichitbandra S, Qian W, Kryscio RJ. Long-term weight maintenance after an intensive weight-loss program. *J Am Col Nutr* 1999; 18: 620-7.