

Seminarios de diabetes

Utilidad de los fármacos antiobesidad en la diabetes mellitus tipo 2

Anti-obesity drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus

J. Quevedo¹, J. Tur², G. Serra¹, B. Burguera^{1,2}

¹Servicio de Endocrinología. ²Unidad de Investigación-IUNICS. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Resumen

Tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 son dos problemas de salud crecientes en nuestra sociedad que muchas veces van unidos, siendo el segundo consecuencia del primero en muchos casos. La terapia farmacológica de la obesidad puede ser de utilidad en pacientes con diabetes, ya que reducciones importantes en el peso se asocian a una mejoría significativa del control glucémico y otros parámetros metabólicos. El objetivo de esta revisión es ofrecer un análisis de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la obesidad y que pueden ser de utilidad en pacientes obesos con diabetes tipo 2. Para ello, analizaremos las diferentes perspectivas terapéuticas que ofrecen y revisaremos el limitado arsenal terapéutico disponible actualmente para abordar el grave problema de la obesidad en el contexto del paciente diabético. Además, se presentan los fármacos antiobesidad que actualmente se encuentran en fase III de desarrollo, como posibles candidatos para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

Palabras clave: diabetes, obesidad, medicamentos antiobesidad.

Abstract

Both obesity and diabetes mellitus type 2 are major health problems in our society that often go together, being in most cases the second consequence of the first. Obesity drugs may be useful in diabetic patients, since important weight loss is associated with a significant improvement of glycemic control, as well as other metabolic parameters. The objective of this manuscript is to offer an analysis of the drugs currently used for the treatment of obesity and that may be useful for obese patients with type 2 diabetes. We will analyze different therapeutic perspectives and review the limited armamentarium currently available to approach the serious problem of the obesity in the context of the diabetic patient. Furthermore, anti-obesity drugs currently in phase III of development will be presented as possible candidates for treatment of obesity and diabetes.

Keywords: obesity, diabetes, anti-obesity drugs.

Introducción

La obesidad está alcanzando proporciones epidémicas, y lleva asociadas importantes comorbilidades, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial, la dislipemia y las enfermedades cardiovasculares¹⁻³. Las causas de este aumento en la prevalencia de la obesidad son multifactoriales. Pero, sin duda, el cambio a hábitos de vida más sedentarios con menor gasto energético durante las labores diarias, unido a modificaciones en las pautas de alimentación, con consumo de comidas de alto contenido energético y bajo valor nutricional, son factores importantes que están contribuyendo a la consolidación de la obesidad como

uno de los más graves problemas de salud global. Consideramos obesidad cuando los índices de masa corporal (IMC) son iguales o superiores a 30 kg/m², y sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre 25 y 29,9 kg/m².

Nuestro dilema en la consulta

Cuando como endocrinólogos nos enfrentamos a diario al tratamiento del paciente obeso con diabetes, se nos plantea un importante dilema: ¿nos concentramos en el control glucémico o invertimos más esfuerzo en apoyar a este paciente para que pierda peso? Aunque el abordaje correcto debería englobar ambos aspectos, la realidad es que es más sencillo y reconfortante, tanto para el médico como para el paciente, plantearse metas en el control de la diabetes que en el de la obesidad. Consecuentemente, nuestras consultas se van llenando de pacientes con diabetes tratados con hipoglucemiantes orales e insulina (que en muchos casos causan ganancia de peso) y que presentan «obesidad creciente».

Varios factores podrían contribuir a que cada vez dediquemos menos tiempo a hablar de obesidad con nuestros pacientes. En primer lugar, muchos de nuestros pacientes con obesidad no consideran que deban perder peso y desconocen que, en la gran ma-

Fecha de recepción: 19 de abril de 2010

Fecha de aceptación: 3 de mayo de 2010

Correspondencia:

B. Burguera. Unidad de Investigación-IUNICS. Edificio de Gerencia 1. Hospital Universitario Son Dureta. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Correo electrónico: bartolome.burguera@ssib.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

CB: cirugía bariátrica; CV: cardiovascular, cardiovasculares; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-IV: dipeptidilpeptidasa IV; ECV: enfermedad cardiovascular; EMEA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration; GLP-1: *glucagon-like peptide 1*; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; OXM: oxintomodulina; POMC: proopiomelanocortina.

yoría de los casos, su diabetes está causada por su sobrepeso e inactividad física, por lo que carecen de intención/motivación para proponerse perder peso. De la misma forma, muchos pacientes tienen un alto grado de frustración, ya que han intentado –sin éxito– muchos métodos para perder peso y han terminado por «tirar la toalla». Curiosamente, aunque en muchos casos han probado métodos de medicina alternativa, muy pocos han seguido un programa médico de pérdida de peso supervisado que incluyera medicamentos antiobesidad.

El médico también tiene su parte de culpa, ya que muchos facultativos no consideran la obesidad como una enfermedad, en ocasiones carecen de conocimientos sobre nutrición, y no pocas veces no disponen del tiempo suficiente para abordar temas de nutrición, actividad física y aspectos psicológicos en el tratamiento de un paciente con obesidad. De la misma forma, tenemos en general poca confianza en los medicamentos antiobesidad, ya que a lo largo de los años hemos sido testigos de importantes fracasos en este campo. Véase la retirada del mercado de fármacos como dexfenfluramina, rimonabant y sibutramina después de figurar durante años en nuestro elenco terapéutico.

Nuestro sistema sanitario tampoco piensa que invertir en el tratamiento de la obesidad sea demasiado importante. La mayoría de nuestros hospitales carecen de unidades de obesidad, dotadas del personal y de las herramientas necesarias para el óptimo diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes obesos. A la falta de dietistas incorporados en el sistema sanitario se unen el insuficiente apoyo psicológico especializado y la ausencia de cobertura para medicamentos antiobesidad, así como el hecho de que la cirugía bariátrica no esté incluida, en general, en el contrato de gestión y nuestros pacientes con obesidad mórbida lleguen a esperar hasta 3 años antes de ser intervenidos. A todo esto se une la Iniciativa NAOS⁴, principalmente centrada en la prevención de la obesidad infantil, aunque olvidándose de aspectos terapéuticos, y que actualmente carece de un presupuesto económico asignado. Por último, debemos señalar la falta de regulación sobre métodos alternativos, productos de herboristería y métodos no demostrados para el tratamiento de la obesidad, que crea todavía más confusión entre nuestros pacientes.

Ante este panorama poco alentador no sorprende que las compañías farmacéuticas hayan preferido centrar sus esfuerzos en desarrollar medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Es posible que, además de las limitaciones científicas para encontrar una diana terapéutica, las trabas burocrático-legales que los fármacos para la obesidad sufren para ser aprobados también hayan contribuido a que en el momento actual sólo tengamos un medicamento para su tratamiento. Es interesante observar cómo incluso con medicamentos que han demostrado tener un efecto beneficioso en la pérdida de peso, como los inhibidores del receptor cannabinoide y los análogos de GLP-1, las compañías farmacéuticas han tratado de distanciarse de estos «efectos adelgazantes» para centrarse en efectos «más asépticos y políticamente correctos», como la mejora de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) o del perfil lipídico.

Panorama actual del tratamiento farmacológico de la obesidad

Pese a los grandes progresos en el conocimiento de los mecanismos implicados en el balance energético y la regulación del apetito a nivel hipotalámico, y probablemente en parte debido a las razones ya señaladas, no se ha avanzado en la ampliación del *armamentarium* de fármacos útiles para el tratamiento de la obesidad. De hecho, la lista realmente sólida es la que incluía medicamentos para el tratamiento de la obesidad que han sido eliminados del mercado. En este contexto de evidente pesimismo acabamos de ser testigos, hace unas semanas, de la retirada de sibutramina del mercado europeo, mientras que el horizonte de cara a identificar algún «blockbuster terapéutico» no es muy halagüeño.

Orlistat (Xenical®, Roche, Basilea, Suiza)

Orlistat es el único medicamento autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la obesidad. Es un medicamento eficaz y seguro que actúa inhibiendo de forma irreversible la lipasa intestinal, lo que se traduce en una reducción de la absorción de hasta el 30% de la grasa ingerida. El estudio XENDOS (Xenical® en la prevención de la diabetes en pacientes obesos)^{5,6} evaluó el efecto del tratamiento con orlistat en 3.300 pacientes obesos con tolerancia alterada a la glucosa. Este estudio mostró que los pacientes tratados con orlistat consiguieron una pérdida de peso de 11 kg al final del primer año, que se mantuvo con un ligero incremento hasta el final del estudio, con un peso final de 7 kg menos que al inicio. Además, el uso de orlistat permitió reducir en un 45% el desarrollo de DM2 en pacientes obesos con tolerancia alterada a la glucosa. El tratamiento con orlistat también mejora la sensibilidad a la insulina y los parámetros que definen el síndrome metabólico⁵. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen las molestias gastrointestinales y la urgencia fecal. A más largo plazo, existe el riesgo de deficiencia de vitaminas liposolubles. En 2007, Glaxo SmithKline (GSK), bajo licencia de Roche, lanzó una dosis baja de orlistat (Alli®) para la cual no es necesaria receta médica.

Sibutramina

Sibutramina había sido, desde su comercialización en España 10 años atrás hasta hace unos meses, una herramienta eficaz en la práctica clínica diaria, que había contribuido positivamente al control de la obesidad y a la mejoría del perfil metabólico de muchos de nuestros pacientes. El efecto en cuanto a reducción de peso se conseguía por la sensación de saciedad precoz que causaba, aunque como efectos adversos podíamos encontrar ligeros aumentos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

El 21 de enero de 2010 la EMA procedió a la suspensión cautelar de su comercialización, basándose en los resultados de seguridad del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial)^{7,8}. Es importante señalar que en este estudio participaban pacientes mayores de 55 años con elevado riesgo cardiovascular y que, en la gran mayoría de los casos, no correspondían al tipo de pacientes para los que estaba autorizado este fármaco. En dicho estudio, tras 6 años de tratamiento, los indivi-

duos que tomaron sibutramina presentaron un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV) (infarto de miocardio o ictus no mortal) de un 11,4%, frente al 10,0% del grupo control tratado con placebo.

Esta decisión no deja de ser sorprendente si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en el SCOUT no cumplían criterios para recibir tratamiento con sibutramina, ya que tenían historia de ECV o estaban en alto riesgo de padecerla⁸. Parte de la decisión estaba también basada en la poca pérdida de peso que habían experimentado estos pacientes. Sin embargo, existen varios estudios en la bibliografía que muestran una pérdida de peso significativa inducida por sibutramina en pacientes con un IMC >30 kg/m² y sin ECV^{9,10}. Fuera del ámbito europeo, en países como Estados Unidos o Australia, las autoridades sanitarias no han retirado el fármaco del mercado. En concreto, la Food and Drug Administration (FDA) proporcionó datos adicionales del estudio SCOUT¹¹ para apoyar su decisión, señalando que sólo individuos con historia de ECV mostraron un incremento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares (CV) mientras tomaban sibutramina. Y lo que es más importante, los pacientes con DM2 pero sin historia de eventos CV no mostraron ninguna diferencia entre el grupo tratado con placebo y el grupo que recibió sibutramina en lo que se refiere a la tasa de acontecimientos CV. Basándose en estos datos, la FDA sigue manteniendo la prescripción de sibutramina –respetando siempre las indicaciones establecidas– tras añadir al prospecto del medicamento que éste no debe emplearse en pacientes con ECV, y ha pospuesto el tomar una decisión final hasta la aparición de los datos definitivos a finales de año¹¹.

La retirada de sibutramina del mercado español ha dejado en situación de indefensión a muchos pacientes y ha dañado el imprescindible diálogo y entendimiento entre la administración y las sociedades científicas, al habernos enterado de esta decisión por los medios de comunicación y sin haberse puesto en marcha ninguna comisión de expertos que evaluase la situación y diseñase un plan de contingencia para los más de 100.000 pacientes que recibían sibutramina anualmente en España.

Metformina

Metformina también ayuda en la pérdida de peso. Aunque no puede considerarse un fármaco antiobesidad, es muy útil en pacientes con obesidad y resistencia insulínica. El estudio UKPDS objetivó un menor aumento de peso en los pacientes tratados con metformina en comparación con los tratados con insulina durante 10 años, que ganaban una media de 5 kg¹².

Hábitos de vida saludables

Es importante resaltar que la terapia farmacológica de la obesidad siempre debe acompañarse de una dieta adecuada, incremento de la actividad física habitual y cambios en el estilo de vida. En la evaluación inicial del paciente debemos determinar, aparte del IMC, la circunferencia abdominal, que se ha correlacionado con el riesgo CV.

Tabla 1. Fármacos antiobesidad en fase III de desarrollo y análogos de incretinas con efecto antiobesidad

Fármacos en fase III	Mecanismo periférico	Empresa farmacéutica
Cetilistat	Inhibidor de la lipasa	Alizyme
Lorcaserina	Agonista selectivo 5-HT _{2c} Activa vías de supresión del apetito hipotalámicas y mesolímbicas	Arena Pharmaceuticals
Qnexa®	Combinación de topiramato y fentermina	Vivus
Contrave®	Combinación de bupropión y naltrexona	Orexigen® Therapeutics
Fármacos basados en el efecto incretina con efecto antiobesidad	Mecanismo	Empresa farmacéutica
Exenatida	Análogo GLP-1 de larga duración y agente anorexígeno hipotalámico	Amylin, Eli Lilly
Liraglutida	Análogo GLP-1 de larga duración	Novo Nordisk
Pramlintida-metreleptina	Análogos sintéticos de amilina y leptina	Amylin

Medicamentos en fase III para el tratamiento de la obesidad

En la actualidad tenemos cuatro fármacos en fase III de desarrollo como posibles candidatos para el tratamiento de la obesidad (tabla 1).

Cetilistat

Cetilistat (Alizyme, Cambridge, Reino Unido) es un inhibidor de la lipasa intestinal con una eficacia comparable a orlistat pero con un perfil más favorable en lo que se refiere a efectos gastrointestinales adversos¹³. Salvo este medicamento, hay pocos fármacos en fases avanzadas de desarrollo utilizando mecanismos de acción periféricos tales como la inhibición de la absorción de nutrientes o la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

Existen sin embargo varios fármacos contra la obesidad en fase III, que actúan a nivel central sobre la regulación de apetito.

Agonistas 5-HT_{2c}

Lorcaserina (San Diego, CA, Estados Unidos) es un agonista del receptor de la serotonina con gran especificidad por el receptor 5-HT_{2c} y un importante efecto anorexigénico. Su perfil es más seguro que el de otros agonistas serotoninérgicos menos selectivos, como dexfenfluramina, que fue retirada del mercado en la década de los noventa después de establecerse su relación con el desarrollo de enfermedad cardíaca valvular (mediada por el receptor subtipo 5-HT_{2b})¹⁴. Los estudios en fase III con lorcaserina (BLOOM trial) mostraron una pérdida de peso de 5,7 kg en el grupo tratado con lorcaserina después de 1 año, en comparación

con la pérdida de peso de 2,14 kg en el grupo placebo. No se describió ningún caso de enfermedad cardíaca valvular¹⁵.

Qnexa®

La empresa farmacéutica Vivus (Mountain View, CA, Estados Unidos) está desarrollando Qnexa®, una combinación de dosis bajas de fentermina y del agente anticonvulsivante topiramato para el tratamiento a largo plazo de la obesidad. Topiramato inhibe la neurotransmisión excitatoria, actuando en los sistemas GABA y glutamato, y se utiliza para el tratamiento de las convulsiones refractarias y las migrañas. El ensayo en fase III EQUATE evaluó el efecto de Qnexa® frente a placebo en 756 sujetos obesos, durante 28 semanas. Los pacientes tratados con una dosis completa de Qnexa® lograron una pérdida de peso promedio del 9,2%, comparado con el 1,7% reportado por el grupo placebo¹⁶. También hubo mejoras significativas en la HbA_{1c} en el subgrupo de pacientes diabéticos tratados con Qnexa®. En lo que se refiere a efectos secundarios, en este grupo el 20% reportó parestesias, el 18% sequedad de boca y el 15% alteraciones del gusto, frente al 3, 0 y 0% (respectivamente) en el grupo placebo, pero no hubo diferencias en los datos relativos al estado de ánimo. El mecanismo exacto por el cual Qnexa® promueve la pérdida de peso no está del todo elucidado¹⁷.

Contrave®

Contrave® es una combinación de bupropión (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina) con naltrexona (un antagonista opiáceo utilizado para tratar trastornos adictivos), y ha sido desarrollado por la compañía Orexigen (La Jolla, CA, Estados Unidos). Bupropión es un fármaco aceptado para el tratamiento de la depresión y también para la prevención de la ganancia ponderal cuando se está abandonando el hábito tabáquico. Estos dos agentes parecen actuar de forma sinérgica en las neuronas proopiomelanocortina (POMC), induciendo un aumento de la actividad neuronal de los péptidos hipotalámicos anorexígenos. Los resultados del ensayo clínico NB-302, de 56 semanas, en el que participaron 793 pacientes, mostraron que el grupo tratado con Contrave® perdió entre 9,2 y 11,4 kg, en comparación con 7,3 kg en el grupo placebo. Ambos grupos recibieron consejo nutricional y sobre actividad física¹⁸. Contrave® no se asoció a una mayor incidencia de síntomas depresivos, pero el 4,6% de los pacientes suspendió el medicamento debido a las náuseas.

Fármacos basados en el efecto incretina con efecto antiobesidad «Glucagon-like peptide 1» (GLP-1)

El GLP-1 es secretado por las células L intestinales al mismo tiempo que el PYY y la oxintomodulina (OXM). Se libera rápidamente tras la ingesta (especialmente de nutrientes ricos en grasas e hidratos de carbono) y sus niveles se mantienen elevados durante varias horas. Junto a la OXM y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP), es una incretina que estimula la liberación de insulina posprandial. La forma activa del GLP-1, el GLP-1_{7-36amida}, también inhibe la ingesta de alimentos en

un número de especies cuando se administra a nivel central o periférico. Además, el GLP-1 reduce el apetito en humanos^{19,20}. Su vida media es de 2 minutos, y su desactivación se produce después de su desdoblamiento N-terminal mediante la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP) IV²¹.

El exendín_{1-39amide}, un péptido purificado a partir de la saliva del monstruo de Gila, fue desarrollado por Amylin Pharmaceuticals, en colaboración con Eli Lilly (Indianápolis, IN, Estados Unidos), en el medicamento exenatida (Byetta®). Exenatida es un agonista de acción prolongada del GLP-1 con licencia como complemento de tratamientos orales para la diabetes tipo 2. Además del control glucémico, los metaanálisis de ensayos clínicos revelan una pérdida de peso promedio de 2,13 kg en los grupos tratados con exenatida sobre placebo, y una pérdida de peso de 4,76 kg en comparación con la insulina²². Su administración es subcutánea, dos veces al día. Amylin y Eli Lilly están en proceso de aprobación por la FDA para la formulación de exenatida LAR semanal, que ha demostrado conseguir un control glucémico superior a Byetta® administrada dos veces al día y con efectos similares sobre la pérdida de peso a largo plazo²³. El efecto secundario más común con exenatida es la náusea²⁴, que en general mejora con el ajuste de la dosis y se mitiga con el uso continuo.

Un segundo análogo del GLP-1 recientemente desarrollado por Novo Nordisk (Bagsværd, Dinamarca) es liraglutida (Victoza®). Liraglutida es en un 97% idéntico al péptido nativo humano, y esta circunstancia parece reducir su inmunogenicidad. Victoza® ya está aprobado en la Comunidad Europea para el tratamiento de la DM2 y se administra de forma subcutánea una vez al día. Los estudios LEAD 1-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) han comparado el efecto de liraglutida en monoterapia frente a antidiabéticos orales o insulina, así como en combinación con antidiabéticos orales. Estos estudios muestran un importante efecto de liraglutida reduciendo la HbA_{1c} de 0,48-1,84 puntos, y reducciones de peso de 2,5-4 kg^{25,26}.

Otros análogos del GLP-1 de acción prolongada en fase III de desarrollo son lixisenatida, de Zealand Pharma (Copenhague, Dinamarca); albiglutida (Syncría®), de GSK (Filadelfia, PA, Estados Unidos), y taspoglutida, de Roche (Basilea, Suiza).

Amilina

La amilina (*islet amyloid polypeptide*) es un péptido 37-amino co-secretado con la insulina por las células beta pancreáticas tras la ingestión de nutrientes²⁷. Administrada crónicamente, la amilina reduce el apetito y causa pérdida de peso en humanos. Amylin Pharmaceuticals (San Diego, CA, Estados Unidos) ha desarrollado un análogo, pramlintida, como complemento de la insulina para el tratamiento tanto de la DM tipo 1 como de la DM tipo 2. Su análogo de segunda generación, davalintida, acaba de entrar en ensayos clínicos fase II para estudiar su seguridad, tolerabilidad y eficacia como agente para perder peso en sujetos obesos.

Amylin Pharmaceuticals está también desarrollando un nuevo tratamiento para la obesidad, metreleptina, que es una combinación de pramlintida con leptina humana recombinante que surgió tras la observación de que la amilina aumenta el efecto adelga-

Consideraciones prácticas

- Orlistat es el único medicamento autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la obesidad. Orlistat ha demostrado que es capaz de prevenir la aparición de diabetes tipo 2 en individuos obesos con tolerancia alterada a la glucosa.
- Existen varios fármacos en investigación en fase III, como cetilistat (un inhibidor de la lipasa intestinal), lorcaserina (un agonista del receptor de la serotonina 5-HT_{2C}), Qnexa[®] (una combinación de dosis bajas de fentermina y topiramato) y Contrave[®] (una asociación de bupropión y naltrexona).
- Otros fármacos con efecto relevante sobre el peso y que se utilizan para el tratamiento de la diabetes son los análogos del receptor de GLP-1 y pramlintida (un análogo de la amilina).

zante de la leptina en estudios con ratas obesas²⁸. Diversos estudios en fase II evaluando el efecto de pramlintida y metreleptina, solas y en combinación, comparadas con placebo, han mostrado datos muy alentadores relativos a pérdida de peso²⁹.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica (CB) es hasta ahora la terapia más eficaz para conseguir una pérdida de peso significativa en pacientes obesos. Está indicada en pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² y en pacientes con un IMC >35 kg/m² con comorbilidades³⁰. Existen diferentes técnicas quirúrgicas (banda gástrica, tubulización gástrica, *bypass* gástrico, derivación biliopancreática) que además de causar importantes pérdidas de peso llegan a curar la DM2, que en muchos casos se asocia a la obesidad³¹. La mejoría en la resistencia insulínica ocurre antes de la pérdida de peso, y actualmente se desconoce el mecanismo responsable de esta circunstancia. Es posible que ciertos cambios en la secreción de incretinas tales como el PYY y el GLP-1, secundarios a las modificaciones anatómicas inherentes a la cirugía bariátrica, estén implicados en la curación de la DM2 tras la cirugía.

La identificación de este mecanismo es un área importante de investigación que potencialmente permitiría la administración de un tratamiento médico, evitando así la CB. Alternativamente, se podría argumentar que, si con la CB tenemos un tratamiento que cura la diabetes, ¿por qué someter a nuestros pacientes a tratamientos paliativos de por vida? La puesta en marcha de un ensayo clínico prospectivo en pacientes con obesidad y DM2, aleatorizados a tratamientos médicos frente a CB, podrá dar una respuesta a esta importante controversia.

Conclusiones

La obesidad es un grave problema de salud pública responsable, en muchos casos, de la aparición de diabetes tipo 2. Aunque contamos con un grupo importante de medicamentos para el tratamiento de la diabetes, carecemos sin embargo de una lista signifi-

cativa de tratamientos efectivos para la obesidad. Actualmente orlistat es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la obesidad. En un futuro próximo es posible que lleguemos a contar con varios fármacos que, actuando a nivel central principalmente, podrán ser útiles para ayudar a perder peso a nuestros pacientes con obesidad. Hasta que esta circunstancia ocurra, es importante tener en cuenta que los nuevos tratamientos para la diabetes, como los análogos del receptor de GLP-1 y pramlintida, tienen efectos relevantes reduciendo el peso. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Ninguno de los autores de este manuscrito tiene conflicto de intereses con los medicamentos revisados en este artículo.

Bibliografía

1. Lobstein T. The prevention of obesity in children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1 Suppl 3:471-5.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723-7.
3. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull.* 1997;53:307-21.
4. Iniciativa NAOS. Available on: <http://www.naos.aesan.msp.es>
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.
6. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:2873-83.
7. European Medicines Agency. Press release 21 January 2010. Available on: www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf
8. Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C, et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT Lead-in Period. Obesity (Silver Spring). 2010;18:987-94.
9. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM study group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance. *Lancet.* 2000;356:2119-25.
10. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004;164:994-1003.
11. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198221.htm>
12. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2361-4.
13. Bryson A, De la Motte S, Dunk C. Reduction of dietary fat absorption by the novel gastrointestinal lipase inhibitor cetilistat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:309-15.
14. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskin D, et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325:577-87.
15. Salem V, Bloom SR. Approaches to the pharmacological treatment of obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;3:73-88.
16. Vivus Pharmaceuticals. Results from Phase 3 EQUATE trial of VIVUS' Qnexa Highlighted at European Congress on Obesity. 2009. Available on: <http://ir.vivus.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=382339>
17. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res.* 2003;11:722-33.
18. Orexigen Therapeutics. Orexigen[®] Therapeutics presents additional NB-302 Contrave[®] data at American Diabetes Association (ADA). 69th Scientific Sessions. Available on: <http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle&ID=1296807&highlight>
19. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4382-9.

20. Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr.* 2004;91:439-46.
21. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995;136:3585-96.
22. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:194-206.
23. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1487-93.
24. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther.* 2007;29:2333-48.
25. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl 3:26-34.
26. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. LEAD-6 Study Group Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374:39-47.
27. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kesty NC, et al. Progressive reduction in bodyweight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2977-83.
28. Trevaskis JL, Lei C, Koda JE, Weyer C, Parkes DG, Roth JD. Interaction of leptin and amylin in the long-term maintenance of weight loss in diet-induced obese rats. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:21-6.
29. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1736-43.
30. Buchwald H. Consensus Conference Panel. Bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *J Am Coll Surg.* 2005;200:593-604.
31. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238:467-84.