



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL
TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES
DE LA OBESIDAD

Autor: JOSÉ CLERIGUÉ LOUZADO

D.N.I.: 02.289.462-L

Tutor: MARÍA SOLEDAD FERNÁNDEZ ALFONSO

Convocatoria: JUNIO 2015

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----------|
| 1. Resumen..... | 3 |
| 2. Introducción y antecedentes..... | 3 |
| 3. Objetivos..... | 6 |
| 4. Metodología..... | 6 |
| 5. Resultados y discusión..... | 6 |
| a. Hipertensión arterial..... | 6 |
| b. Diabetes mellitus tipo 2..... | 9 |
| c. Dislipidemia..... | 16 |
| 6. Conclusiones..... | 19 |
| 7. Bibliografía..... | 20 |

RESUMEN

La obesidad se ha convertido durante las últimas décadas en un grave problema de salud pública a nivel mundial, debido principalmente al cambio de los hábitos alimentarios y del estilo de vida. A la par que la obesidad, otras patologías como la HTA, la DM tipo 2 y la dislipidemia han seguido una evolución epidemiológica similar, habiéndose demostrado que existe una estrecha relación fisiopatológica subyacente que explica este hecho. Los objetivos de este trabajo son, esencialmente, revisar en qué consisten los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la obesidad con sus principales complicaciones, y describir las principales estrategias terapéuticas en desarrollo que ponen su punto de mira en estos mecanismos. A través de una extensa revisión bibliográfica de diversas bases de datos de investigación biomédica, se llega a la conclusión de que la relación epidemiológica y fisiopatológica entre la obesidad y sus complicaciones está avalada por numerosos estudios, verificándose que la investigación farmacológica de este campo está cada vez más focalizada en interferir en esta relación. Así, actualmente hay una gran cantidad de nuevos fármacos en desarrollo cuyas dianas se relacionan con los mecanismos implicados, siendo el interés aún mayor sobre aquellos fármacos capaces de actuar simultáneamente sobre varias dianas de interés.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad multifactorial caracterizada por un exceso de grasa corporal y un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m^2 en adultos o por encima del percentil 95 en niños (1,2), y cuya patogenia aún no está totalmente establecida dada su complejidad. No obstante, de forma sucinta se puede explicar la obesidad como un desequilibrio crónico entre la energía ingerida por una persona y la consumida en sus procesos metabólicos, que degenera hacia una disfunción del sistema de control del peso corporal que impide el ajuste de las reservas grasas al volumen óptimo (2).

Hay una gran diversidad de criterios de clasificación de la obesidad, se recogen a continuación los principales: según el IMC, según etiología y según disposición topográfica de la grasa corporal.

Según el IMC, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que un valor superior a 25 kg/m^2 es indicativo de sobrepeso en adultos, considerándose obesidad cuando se sitúa por encima de 30 kg/m^2 . La estratificación de la obesidad según IMC se recoge en la tabla adjunta (1).

| Body Mass Index | |
|-----------------|-------------------------|
| Classification | BMI (kg/m^2) |
| Underweight | <18.5 |
| Normal range | 18.5–24.9 |
| Overweight | ≥ 25.0 |
| Pre-obese | 25.0–29.9 |
| Obese class I | 30.0–34.9 |
| Obese class II | 35.0–39.9 |
| Obese class III | ≥ 40.0 |

Figura 1: Clasificación de IMC (1)

Para los niños, se utilizan una serie de gráficas que relacionan peso y talla separados por sexo y tramo de edad donde se establecen los percentiles límite: 85 para el sobrepeso y 95 para la obesidad.

Según su etiología, la obesidad puede ser primaria o secundaria. La obesidad **esencial o primaria**, la más frecuente, es de etiopatogenia compleja y aún no del todo conocida, siendo su origen el desequilibrio entre la cantidad de energía ingerida por el organismo y la cantidad consumida en los procesos metabólicos. La obesidad **secundaria**, en cambio, sí tiene una causa directa y un origen definido, que puede ser endocrino, farmacológico, hipotalámico (congénito o adquirido) o asociado a síndromes genéticos.

Según la disposición topográfica de la grasa corporal, la obesidad se clasifica habitualmente en dos tipos: androide y ginoide. La obesidad **androide o abdominovertebral**, llamada así por su mayor prevalencia en hombres, se caracteriza por la concentración de los depósitos adiposos en zonas de la cara, región cervical, tronco y región supraumbilical, así como por un mayor volumen de grasa visceral. Este patrón de distribución adiposa se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad como la diabetes mellitus tipo II, la hiperlipidemia o la arteriosclerosis, debido todo ello sobre todo al tejido adiposo visceral, mayor productor de citoquinas proinflamatorias y mayor liberador de ácidos grasos libres. En la obesidad **ginoide o fémoro-glútea**, más prevalente en las mujeres, el tejido adiposo se acumula sobre todo en la región infraumbilical abdominal, en las caderas, los muslos y la región glútea, siendo mucho menor la grasa visceral. Por ello este tipo de obesidad es mucho menos peligroso desde el punto de vista de las complicaciones metabólicas.

Se establecen dos grupos principales de factores condicionantes para la obesidad: los genéticos y los ambientales. Dentro de los primeros se encuentran factores monogénicos, que por sí mismos pueden representar un mecanismo directo causante de esta enfermedad; y genes de susceptibilidad, no causantes directos pero sí contribuyentes a la patogenia de la obesidad. Por otra parte, los factores ambientales-conductuales comprenden un amplio abanico de condicionantes: el ejercicio físico, el estilo de vida, la dieta, los factores socioeconómicos y culturales, etcétera. El gran desarrollo económico y social de las últimas décadas ha modificado de forma muy importante este último grupo de factores, sobre todo el estilo de vida: descenso de la actividad física, aumento del sedentarismo, dieta cada vez más rica en grasas (especialmente ácidos grasos saturados) y azúcares simples en detrimento de los hidratos de carbono complejos y la proteína vegetal, etcétera.

La evolución epidemiológica que ha tenido la obesidad durante los últimos treinta años es realmente preocupante. Según uno de los últimos estudios sobre la carga de enfermedad que suponen el sobrepeso y la obesidad a nivel mundial (3), la prevalencia estimada de los mismos ha aumentado del 29,3% al 37,5% en la población general comparando los datos de 1980 con los de 2013. Si lo expresamos como cantidades absolutas, si en 1980 había 857 millones de personas con obesidad o sobrepeso, en 2013 esta cifra alcanza las 2.100 millones, habiendo entre ellos 657 millones de obesos. Además, hay otro dato que merece la pena destacar: en esos 33 años, la prevalencia de sobrepeso/obesidad tuvo un aumento del 27,5% en la población adulta y de un 47,1% en la población infantil, lo que pone aún más en relieve la gravedad del problema. Otra revisión calcula que la prevalencia de obesidad (excluyendo sobrepeso) ha pasado del 6,4% al 12% entre 1980 y 2008. También se comprobó en este estudio que si bien el problema del aumento del sobrepeso inicialmente afectó sobre todo a los países más desarrollados, hoy en día ya se ha extendido esta tendencia a la gran mayoría de la población mundial, aunque en niveles absolutos aún se mantenga una notable diferencia (3). Según la OMS, la obesidad en 2007 suponía un coste que oscilaba en los distintos países entre el 2% y el 6% del presupuesto sanitario.

Tras este aluvión de cifras tan alarmantes, cabe preguntarse: ¿por qué la obesidad supone un problema tan considerable para la salud pública mundial? La respuesta reside en la gran cantidad de complicaciones y patologías sistémicas para las que se ha demostrado que se comporta como factor de riesgo. La lista es muy larga: hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cerebrovascular, síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO), reflujo gastroesofágico, osteoartritis, síndrome de ovario poliquístico, algunos tipos de cáncer (vesícula biliar, colorrectal, esófago, tiroides, etc.), problemas psicológicos y un largo etcétera (4). Esta revisión, por la amplitud del tema, se centrará sólo en tres complicaciones: hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2. Esta elección se basa en el hecho de que son enfermedades de prevalencia creciente con una evolución semejante a la obesidad, y además forman parte junto con ésta de la lista de hallazgos clínicos conducentes al diagnóstico de síndrome metabólico.

El síndrome metabólico (SM) no es tanto una entidad clínica concreta como un concepto (5) que indica la convivencia de varios factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en un paciente. Sus criterios diagnósticos se adjuntan en la tabla adyacente, en la que se observa que se incluyen las tres complicaciones

| Factor de riesgo | Definición |
|---|---|
| Triglicéridos (mgdL ⁻¹) | ≥ 150 o en tratamiento |
| c-HDL(mgdL ⁻¹) | Hombres: < 40 / Mujeres: < 50 o en tratamiento |
| Glicemia (ayunas) (mgdL ⁻¹) | ≥ 100 o en tratamiento |
| Obesidad Central (cm)* | CC: Hombres: > 90 / Mujeres: > 80 |
| Presión Arterial (mmHg) | PAS ≥ 130 / PAD ≥ 85 o en tratamiento |

*Asia y Latinoamérica; CC: circunferencia de cintura; c-HDL: Colesterol de HDL; PAD: Presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica.

Figura 2: Criterios diagnósticos del SM (5)

de la obesidad cuyas posibilidades terapéuticas van a ser revisadas. La amenaza creciente que suponen tanto el síndrome metabólico en su conjunto como los factores de riesgo que lo componen por separado para la salud pública mundial, justifica la revisión que se va a llevar a cabo de las nuevas estrategias terapéuticas en investigación, y que podrían proveer, a corto y medio plazo, de importantes herramientas para afrontar este gran reto sanitario del siglo XXI.

OBJETIVOS

1. Revisar el papel que cumple la obesidad como factor de riesgo para sus principales complicaciones, desde el punto de vista epidemiológico y fisiopatológico.
2. Partiendo de esa revisión, analizar las posibles dianas terapéuticas que pueden ser útiles para el manejo de estas comorbilidades.
3. Describir el grado de desarrollo clínico en el que se encuentran los principales fármacos de cada una de las nuevas estrategias terapéuticas descritas.

METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica extensa que ha implicado diversos tipos de fuentes. Para la información de carácter general, se han consultado informes de diversas organizaciones como la OMS o la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). En cambio, para recopilar la información más concreta y actualizada sobre las nuevas terapias se ha trabajado con algunas de las principales bases de datos de publicaciones científicas biomédicas, como PubMed, Elsevier, Science Direct, MEDES, etc. También se han utilizado algunas bibliotecas virtuales como CISNE o Bucea a las que se puede acceder a través de la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como ya se ha avanzado anteriormente, se van a estudiar la HTA, la DM de tipo 2 y la dislipidemia como complicaciones de la obesidad, y este análisis va a abarcar dos aspectos: el mecanismo por el que la obesidad aumenta el riesgo de aparición de estas patologías, y las nuevas posibilidades terapéuticas en estudio contra las mismas.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial se define como la elevación de la presión arterial sistólica por encima de los 140 mmHg y/o la elevación de la presión arterial diastólica por encima de los 90 mmHg.

Su prevalencia, al igual que la de la obesidad, ha aumentado drásticamente en las últimas décadas, de modo que se estima en el entorno del 35-40 % de la población mundial adulta (6).

La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (por sus siglas en inglés, NHANES) de los Estados Unidos indica que la prevalencia de hipertensión entre individuos obesos alcanza el 42,5%, frente al 27,8% entre individuos con sobrepeso y el 15,3 % de personas con IMC menor a 25 kg/m². Además, el famoso estudio de Framingham sobre los factores de riesgo cardiovascular estimó un riesgo relativo de desarrollar hipertensión por tener sobrepeso de 1,48 entre los hombres y 1,70 entre las mujeres, valores que aumentan a 2,23 y 2,63 respectivamente en la población obesa (7). Por último, queda señalar que la hipertensión se asocia sobre todo con la obesidad androide, y no tanto con la ginoide (6).

La obesidad causa un aumento de la presión arterial por varios mecanismos (6). En primer lugar, genera un estado de resistencia periférica a la insulina, lo que a su vez provoca una hiperinsulinemia reactiva que acaba por ocasionar un daño endotelial conducente a la aparición de arterioesclerosis. Se observa además una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediada, por un lado, por la expresión y secreción aumentada de enzima conversor de angiotensina (ECA), angiotensinógeno y angiotensina II por parte del tejido adiposo; y por otro, por la liberación por parte del tejido adiposo de factores estimulantes de la secreción suprarrenal de aldosterona. Todo ello lleva a una mayor disfunción endotelial, resistencia a la insulina y aumento de la retención de agua y sodio a nivel renal, con el subsiguiente aumento de la presión arterial.

En la obesidad también se observa un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), lo que es achacable principalmente a la hiperinsulinemia, a la hiperleptinemia (la leptina es un polipéptido producido por el tejido adiposo, de actividad supresora del apetito y también simpaticomimética), a la activación del SRAA (por la acción simpaticomimética de la angiotensina II), a la disfunción del reflejo barorreceptor y a la apnea obstructiva del sueño asociada a la obesidad. Otro mecanismo involucra al daño renal asociado a la obesidad: la activación del SNS, del SRAA y la hiperinsulinemia, además de la compresión renal por parte del tejido adiposo intraabdominal y la disfunción vascular periférica, alteran la función tubular, concretamente aumentando la reabsorción de sodio. Ésta se acompaña de un aumento de la reabsorción de agua por efecto osmótico, de modo que la presión arterial aumenta.

También se atribuye un papel a los péptidos natriuréticos atrial y cerebral (ANP y BNP, respectivamente), puesto que se han observado menores niveles circulantes de ambos péptidos en relación con el sobrepeso, así como una disminución del ratio receptores activos/receptores inactivos en el tejido adiposo de individuos obesos. Lógicamente, esto desemboca en un descenso de la actividad vasodilatadora, natriurética y moduladora del tejido adiposo que tienen el ANP y el BNP.

Actualmente, se considera que el tratamiento de elección (8) para la hipertensión originada por la obesidad debe basarse en la inhibición del SRAA, ya sea un iECA o un ARA-II, ya que a otros efectos beneficiosos como el renoprotector o el sensibilizante a la insulina, suman la actuación sobre una diana involucrada en el origen de la patología. Además, carecen de los efectos adversos metabólicos de otros antihipertensivos como los β -bloqueantes o los diuréticos.

Entre las nuevas estrategias que puedan mejorar el control de la presión arterial en obesos (9), destaca la inhibición del SRAA interviniendo desde nuevas perspectivas, siendo una de ellas la inhibición de la neprilisina. La neprilisina es una metaloproteasa encargada de degradar diversos péptidos vasoactivos, algunos vasodilatadores como la bradiquinina y los péptidos natriuréticos, y otros vasoconstrictores como las angiotensinas I y II y la endotelina. No obstante, se ha demostrado que la inhibición de esta metaloenzima aumenta la excreción renal de agua y sodio, y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos del músculo liso vascular. Esto dio pie a dos nuevas estrategias farmacológicas antihipertensivas en combinación: inhibición de la neprilisina/ECA e inhibición de la neprilisina/receptor AT_1 de angiotensina II. La primera opción, representada por fármacos como sampatrilat, omapatrilat, e ilepatril, se ha descartado debido a los resultados negativos de los ensayos clínicos de fase II respecto a la seguridad, con un aumento de la incidencia de angioedema. En cambio, la otra vía sí parece prosperar, de modo que ahora mismo se encuentra en desarrollo la molécula LCZ696, que combina dos moléculas: valsartan, con actividad ARA-II, y sacubitril, de actividad inhibitoria de la neprilisina, en un ratio 1:1. Este nuevo fármaco, actualmente en ensayos clínicos de fase III, ha demostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos de fase II sin aumentar la incidencia de angioedema.

Otra manera de actuar sobre el SRAA es la inhibición de la aldosterona sintasa, que bloquearía el eslabón final de dicho sistema. La molécula LCI699, en los primeros ensayos de fase II realizados, ha demostrado su eficacia para la reducción de la presión arterial y un aumento de la actividad de renina plasmática que probaría la inhibición del SRAA por parte de esta molécula, sin un aumento de la incidencia de los efectos adversos de los que adolecen los antagonistas de los receptores de aldosterona (entre otras, hiperkalemia y aumento reactivo de las concentraciones plasmáticas de aldosterona). Sin embargo, las dosis de 1 mg/día ensayadas han demostrado una eficacia menor que la eplerenona en dosis de 50 mg, de modo que el avance de este nuevo fármaco se supedita a la realización de nuevos ensayos a dosis mayores que permitan comprobar si hay margen para mejorar la eficacia sin comprometer la seguridad de esta posible nueva terapia.

Otro mecanismo en ciernes involucra la doble inhibición de neprilisina y el enzima conversor de endotelina (ECE). En la obesidad se ha comprobado que la elevación de la actividad de la

angiotensina II sobre sus receptores AT₁ genera un mayor estrés oxidativo a nivel vascular, que estimula a su vez la secreción endotelial de diversos factores inflamatorios y vasoactivos como la endotelina-1. Ésta procede de un precursor, la Big-endotelina, que mediante la actividad proteolítica del ECE pasa a endotelina-1 activa. En este momento se estudian las posibilidades terapéuticas del daglutril, que ha atravesado por varios ensayos clínicos de fase II con resultados dispares: en un primer estudio no consiguió demostrar una reducción de la presión arterial significativa, pero el interés por este fármaco se ha reavivado recientemente ya que en un segundo ensayo sobre pacientes con HTA, DM tipo 2 y nefropatía sí que evidenció un notable descenso de la presión arterial, si bien no un beneficio significativo a nivel renal.

También existe la posibilidad de actuar a nivel de los receptores de péptidos natriuréticos. La molécula PL3994 es un péptido cíclico agonista de los receptores de péptidos natriuréticos tipo A (los activos), y además es resistente a su degradación por la neprilisina. Se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II, tras haber demostrado en voluntarios sanos y en pacientes con HTA controlada una reducción de la presión arterial con aumento de la natriuresis.

| TABLA 1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL: RESUMEN | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Nuevas estrategias | Mecanismo de acción | Ejemplos (fase desarrollo) |
| Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona | Bloqueo receptor AT ₁ + inhibición neprilisina | LCZ696 (fase III) |
| | Inhibición aldosterona sintasa | LCI699 (fase II) |
| | Inhibición ECE + inhibición neprilisina | Daglutril (fase II) |
| Activación del receptor de péptidos natriuréticos | Agonistas de los receptores tipo A de péptidos natriuréticos | PL3994 (fase II) |

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus se define como un conjunto de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas. Esta hiperglucemia se acompaña de otras alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas (9,10). Existen tres tipos principales: DM de tipo 1, que es de origen autoinmune o idiopático; DM de tipo 2, de origen multifactorial aunque con fuerte componente ambiental; y DM gestacional, asociada al embarazo.

En este trabajo se estudiará solamente la DM tipo 2, puesto que es la que tiene una relación fisiopatológica clara con la obesidad, siendo su evolución epidemiológica paralela. Según la

OMS, la prevalencia actual de DM tipo 2 a nivel mundial en adultos ronda el 9%, estimándose que en el año 2012 1,5 millones de muertes en el mundo tuvieron esta enfermedad como causa directa (9). Entre la población infantil este aumento se está produciendo en la misma medida, al calor del incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil.

La relación obesidad-diabetes tipo 2 parece clara (7): el estudio de Framingham calculó un riesgo relativo de 1,85 para hombres y 1,35 para mujeres (con IC al 95% superiores a 1 en ambos casos) de desarrollo de DM tipo 2 en pacientes obesos, no siendo estadísticamente significativa esta relación en pacientes con sobrepeso. Se calcula que hasta un 90% de los diabéticos tipo 2 tienen sobrepeso/obesidad, estimándose a su vez que un 11-14% de los pacientes obesos sufren esta patología (11). No obstante, aunque se ha demostrado que la obesidad favorece un estatus de resistencia a la insulina, también se señala que el establecimiento definitivo de DM tipo 2 requiere de un importante sustrato genético, sin el cual la obesidad no puede causar esta enfermedad de forma directa.

La obesidad, como ya se ha explicado, contribuye a la aparición de un estado de resistencia periférica a la insulina (11). Como mecanismo compensatorio, se desarrolla una hiperfunción de las células β pancreáticas, de modo que se produce una hiperinsulinemia que soluciona el problema temporalmente. No obstante, este forzamiento funcional acaba por provocar una disfunción de estas células, de modo que se instaura la hiperglucemia crónica que lleva a diagnosticar la diabetes mellitus. La resistencia a la insulina debida a la obesidad aparece de forma progresiva, con un mecanismo complejo. Todo comienza con la acumulación de depósitos de grasa visceral, compuestos por tejido adiposo blanco (TAB). El TAB se caracteriza especialmente por su baja vascularización (que se reduce aún más cuando se acumula en grandes depósitos) y por su actividad proinflamatoria determinada por esa baja irrigación y por la presencia de células inflamatorias, sobre todo macrófagos. Por tanto, en un estado de obesidad central, el TAB visceral desarrolla un estado de hipoxia, que provoca una importante alteración de la actividad y la función de los adipocitos. Así, se produce la secreción de gran cantidad de citoquinas proinflamatorias, mereciendo especial atención la producción de TNF- α por los macrófagos residentes del TAB visceral y por los propios adipocitos. Esta citoquina regula a la baja el PPAR- γ , afectando a la función almacenadora de lípidos del tejido adiposo y a la sensibilidad muscular a la insulina; inhibe a las proteínas IRS que conectan el receptor celular de insulina con la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), de modo que bloquea las ruta de señalización celular de la insulina; y estimula la lipólisis de triacilglicéridos en ácidos grasos libres (AGL) y glicerol, coadyuvada por la activación del SNS por la insulina y la leptina, que mediante los receptores β_3 en tejido adiposo también estimula la lipólisis. Además, estos AGL en conjunción

con el resto de citoquinas extienden el estado inflamatorio a otros tejidos, siendo especialmente importante este hecho a nivel hepático, donde los macrófagos residentes (células de Kupffer) amplifican aún más la respuesta, que se extiende a nivel sistémico promoviéndose la aterogénesis vascular y la resistencia periférica a la insulina. Los AGL tienen un papel central en el desarrollo de ésta por otros mecanismos adicionales: en músculo esquelético inhiben la glucólisis, de modo que la glucosa 6-fosfato y la glucosa se acumulan y se inhibe la captación de glucosa mediante el transportador GLUT-4. Se propone también que los metabolitos intracelulares de los AGL captados por el músculo esquelético (ceramidas, diacilglicerol, diversos acil graso-CoA) inhiben a las IRS como lo hacía el TNF- α , inhibiendo la acción de la insulina sobre este tejido (expresión de GLUT-4). Hay que resaltar que en la obesidad se ha observado un aumento de los depósitos ectópicos de tejido adiposo, de modo que aparece en hígado, músculo esquelético, miocardio o células β pancreáticas. Esto lleva al concepto de lipotoxicidad: los metabolitos de estos AGL liberados ya no sólo afectarían a la respuesta muscular a la insulina, sino también a la hepática (incrementando la liberación de glucosa y disminuyendo su almacenamiento en glucógeno) y a la función β -pancreática, reduciendo la secreción de insulina.

Por último, la inflamación del TAB visceral también afecta a su función endocrina: disminuye la secreción de adiponectina, una adipoquina sensibilizante a la insulina, y aumenta la de resistina, un péptido que parece promover la resistencia a la insulina en tejido adiposo, de modo que favorecería la lipólisis y disminuiría la captación de glucosa y de AGL por este tejido.

Los objetivos en el tratamiento del diabético tipo 2 obeso son, más que incrementar la secreción de insulina, mejorar la sensibilidad periférica a la misma, y no tener como efecto secundario el aumento de peso. Esto hace que tradicionalmente la metformina, activadora de la AMPK, haya sido el tratamiento de elección en este tipo de pacientes. Otra opción terapéutica utilizada son las tiazolidindionas (glitazonas), que mejoran la sensibilidad periférica a la insulina mediante la activación del PPAR- γ , aunque es necesario controlar la ganancia de peso que pueden originar.

Los tratamientos de la DM tipo 2 aprobados recientemente resultan también muy interesantes para el paciente obeso (12). En primer lugar están las terapias basadas en las incretinas GLP-1 (glucagon-like peptide-1) y GIP (gastric inhibitory polipeptide), secretadas por el intestino y el estómago respectivamente en respuesta a la ingesta, y entre cuyas funciones se encuentran promover la secreción de insulina y acelerar la aparición de saciedad tanto actuando sobre el hipotálamo como retrasando el vaciamiento gástrico. La primera estrategia, y probablemente la mejor para el paciente obeso diabético, es el diseño de análogos del GLP-1, habiendo sido el primero la exenatida, aprobada en Europa en 2011. Además de mostrar una eficacia similar a

otros antidiabéticos orales como la metformina (disminución de la HbA1c de hasta 2 puntos, como marcador de hiperglucemia), demostró un efecto reductor del peso de hasta 2-4 kg. La segunda estrategia se centra en la inhibición de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), una proteasa que degrada rápidamente las incretinas. El primer fármaco del grupo fue la sitagliptina, aprobado en 2008. Este grupo farmacológico no causa un incremento del peso corporal como otros ADO tradicionales, si bien tampoco lo reduce al no retrasar el vaciamiento gástrico. Además, su eficacia es menor que la de los análogos de GLP-1, reduciendo 0,6-0,8 puntos la HbA1c. De momento ambas estrategias sólo se utilizan, a falta de datos a largo plazo de eficacia y de seguridad, en tratamientos de combinación generalmente y sólo tras el fracaso de otros antidiabéticos orales.

Además, también se aprobó en el 2014 la dapaglifozina, el primero de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa del túbulo proximal renal SGLT-2. El bloqueo de este transportador resulta en una disminución de la reabsorción renal de glucosa, ayudando así a reducir la glucemia. Son fármacos muy prometedores, puesto que no sólo mejoran la hiperglucemia, sino también reducen la PA, mejoran la sensibilidad periférica a insulina y producen una moderada bajada de peso, de hasta 4 kg a las 52 semanas de tratamiento (12).

Muchos clínicos apuestan por enfrentarse al binomio obesidad/diabetes tipo 2 de manera inversa: mediante fármacos indicados para la obesidad que además hayan demostrado efectos positivos sobre los marcadores glucémicos y la resistencia a la insulina (12). Así, el orlistat, inhibidor de la lipasa pancreática, produce una mejora de los parámetros glucémicos seguramente secundaria a la reducción de peso. El mismo mecanismo de freno a la diabetes relacionada con la obesidad parecen tener dos terapias aprobadas por la FDA en 2012: la lorcaserina, agonista 5-HT_{2C}; y la combinación fentermina-topiramato, de acción supresora del apetito y saciante por numerosos mecanismos, entre ellos simpaticomimético y estimulante gabaérgico. Se encuentran en ensayos clínicos la combinación bupropion-naltrexona (fase III), estimulante de la proopiomelanocortina (POMC) con efecto saciante; y un agonista del receptor MC4 de melanocortina llamado RM-493 (fase II), con idéntico efecto sobre la ingesta. Ya han demostrado efectos positivos sobre el peso corporal y la tolerancia a la glucosa, faltando conocerse algunos detalles sobre la seguridad cardiovascular de la combinación bupropion/naltrexona.

En cuanto a las estrategias en desarrollo (13), una de ellas consiste en tratar de **interferir en las vías de señalización proinflamatorias** que se activan en el TAB visceral, evitando así que se origine una inflamación en este territorio que se extiende a otros tejidos activos metabólicamente, degenerando en un estado de resistencia periférica a la insulina. Así actúan tres moléculas que han conseguido alcanzar la fase II: GSK1070806, un anticuerpo monoclonal

humanizado anti IL-18; T2-18C3, anticuerpo monoclonal humano anti IL-1 α ; y HE3286, una molécula esteroídica que inactiva la ruta inducida por el NF- κ B.

En segundo lugar, se están desarrollando nuevos hipoglucemiantes cuya diana son los **ácidos biliares**. Una manera de actuar a este nivel consiste en desarrollar moléculas secuestrantes de ácidos biliares, actuando así dos fármacos: el colesevelam, aprobado ya por la FDA para el manejo de la diabetes tipo 2, y el sevelamer, un hipofosfemiante usado en pacientes con insuficiencia renal que ahora está en ensayos clínicos como antidiabético. Su capacidad secuestrante de los ácidos biliares parece estimular la secreción de incretinas y reducir la activación del receptor X farnesoide a nivel hepático, disminuyendo la gluconeogénesis. Otras moléculas inhiben el transportador intestinal apical de ácidos biliares dependiente de sodio (iBAT), bloqueando la recaptación de ácidos biliares a nivel ileal. Es el caso del fármaco GSK2330672, que a pesar de tener un mecanismo de acción diferente, tiene una acción farmacológica similar a las moléculas anteriores.

Existen dos receptores acoplados a proteínas G cuya activación también conlleva un **aumento en la producción de incretinas**. Uno es el receptor GPR119, que se expresa sobre todo en el páncreas y el tracto GI, y que promueve una mayor secreción de insulina y de incretinas, con un efecto hipoglucemiante y reductor de peso. Por este motivo, se han desarrollado agonistas de este receptor que de momento (están en fase II) confirman los hallazgos anteriores: DS-8500 y MBX-2892. El otro, llamado GPR40, se expresa en los islotes pancreáticos, donde su activación estimula la secreción de insulina; y en las células enteroendocrinas intestinales, mediando su activación un aumento en la secreción de incretinas. Por ello, el agonista JTT-851 ha demostrado buenos resultados en el control de la glucemia y el peso corporal, avanzando así hacia la fase II de ensayos clínicos, donde se encuentra actualmente.

La **sensibilización periférica a la insulina** es el objetivo principal de otra serie de nuevas terapias. Por ejemplo, la imeglimina, en fase IIb, ha demostrado un importante efecto positivo sobre la sensibilidad periférica a la insulina. No se conoce muy bien su mecanismo de acción, aunque se postula que protege a las mitocondrias celulares del estrés oxidativo generado por los FFA circulantes, y estimula las vías de señalización celular inducidas por la insulina a nivel de músculo esquelético y hígado, habiéndose observado que favorece la utilización metabólica de glucosa y la oxidación de ácidos grasos.

Una nueva opción emergió tras el descubrimiento de la diana mitocondrial de tiazolidindionas (mTOT), una proteína sita en la membrana interna mitocondrial que parece tener un papel clave en la entrada de piruvato a la mitocondria, de modo que interviene en el conjunto de señales

redox relacionadas con el metabolismo oxidativo celular que a su vez regulan la sensibilidad celular a la insulina. De esta manera, se ha establecido y demostrado que su modulación farmacológica, a través de moléculas como MSDC-0602 (fase II), tiene el mismo efecto positivo que las tiazolidindionas en cuanto a la mejora de la insulino-resistencia, careciendo además de los efectos colaterales por la activación del PPAR- γ , como el aumento de peso.

Otra estrategia al alza es la activación de la glucokinasa, la enzima de la glucólisis que cataliza el paso de glucosa a glucosa 6-fosfato. Se ha visto que cumple un papel importante en la respuesta celular a la glucosa en páncreas y hígado, estimulando sus activadores la secreción de la insulina y la captación hepática de glucosa, contraviniendo así lo que causaba la inflamación sistémica presente en la obesidad. El PF-0497319 es el representante más avanzado de esta vía, estando en fase II de ensayos clínicos.

La proteína tirosín-fosfatasa 1B (PTP-1B), sobreexpresada en la obesidad y que actúa inhibiendo las vías de señalización dependientes de insulina, juega un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina. Su inhibición por TTP-814 (fase II) produce un importante efecto sensibilizante periférico a la insulina, con mejora de los parámetros glucémicos sin efectos adversos significativos.

En cambio, otras estrategias novedosas se dirigen principalmente a la **disminución de la gluconeogénesis hepática**, que tiene un papel importante en el aumento de la glucemia en el estado de insulinoresistencia. Diversos estudios han evidenciado que existe una disregulación del papel fisiológico del glucagón en pacientes con resistencia a la insulina. Parece que, al comenzar el fallo de las células β pancreáticas, las células α sufren cambios de señalización que provocan una peor sensibilidad a la glucemia, comprobándose unos niveles séricos elevados de glucagón en este tipo de pacientes. Debido a que el glucagón estimula la lipólisis del tejido adiposo y la gluconeogénesis hepática, parece interesante la posibilidad de bloquear los receptores de glucagón para revertir esta situación anómala. Así lo hace el fármaco LY2409021, que atraviesa la fase II de ensayos clínicos y cuyos resultados están siendo esperanzadores en cuanto al control glucémico.

El FGF-19 es un factor de crecimiento de fibroblastos producido en el intestino delgado en respuesta a la reabsorción de ácidos biliares (siendo la síntesis de éstos regulada a la baja por el FGF-19), y que, teniendo un papel inhibitorio de la gluconeogénesis hepática, sufre un descenso de sus niveles séricos en el estado de resistencia a la insulina. Por tanto, al demostrar la administración de FGF-19 efectos glucémicos beneficiosos, se desarrollan análogos como el NGM282, obtenido por ingeniería proteica y en fase II de ensayos clínicos.

Por último, cabe hablar de la terapia génica a través del diseño de **oligonucleótidos antisense** contra diversas dianas. Dos de ellos actúan contra dianas ya mencionadas anteriormente: son el ISIS-GCGRRx (fase II completada) y el ISIS-PTP-1BRx (fase II), que bloquean la expresión génica del receptor de glucagón y de la PTP-1B, respectivamente. Un tercero que también está en fase II es el ISIS-GCGRRx, que interfiere en la expresión del receptor de glucocorticoides. Su diseño permite que sólo actúe a nivel hepático y de tejido adiposo, evitando los efectos adversos provocados por otros fármacos que bloqueaban el receptor a otros niveles. Este bloqueo de la actividad hormonal resulta en una disminución de la gluconeogénesis hepática, un aumento de la utilización tisular de glucosa y un descenso de la movilización de AGL desde el tejido adiposo, pero también evitando la promoción de depósitos lipídicos en determinadas zonas característica de las hormonas glucocorticoides. Por último, hay que mencionar a un cuarto oligonucleótido antisense, el ISIS-FGFR4Rx, del que se anuncia su inminente entrada en ensayos clínicos de fase II. Reduce la producción del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR4 en el hígado y el tejido adiposo sin alcanzar otras zonas del organismo como el SNC, habiéndose observado un aumento de la oxidación de ácidos grasos en detrimento de la lipogénesis (con la reducción consiguiente de adiposidad y peso) y una mejora de la sensibilidad periférica a la insulina.

TABLA 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2: RESUMEN

| Nuevas estrategias | Mecanismo acción | Ejemplos (fase desarrollo) |
|---|---|-----------------------------------|
| Fármacos antiobesidad que mejoran parámetros glucémicos | Agonistas 5-HT _{2C} | Lorcaserina (aprobado) |
| | Activación SNS+GABA | Fentermina/topiramato (aprob.) |
| | Estimulación sistema POMC | Bupropion/naltrexona (fase III) |
| Aumento glucosuria | Inhibición SGLT-2 | Dapaglifozina (aprobado) |
| Aumento de la actividad de las incretinas y secreción de insulina | Inhibición DPP-IV | Sitagliptina (aprobado) |
| | Análogos GLP-1 | Exenatida (aprobado) |
| | Activación GPR-40 | JTT-851 (fase II) |
| | Activación GPR-119 | DS-8500 (fase II) |
| Modificación de la actividad de los ácidos biliares | Secuestro de ácidos biliares | Colesevelam (aprobado) |
| | Inhibición del transporte intestinal de ácidos biliares | GSK2330672 (fase II) |
| Sensibilización periférica a la insulina | Modulación mTOT | MSDC-0602 (fase II) |
| | Activación glucoquinasa | PF-0497319 (fase II) |
| | Inhibición PTP-1B | TTP-814 (fase II) |
| | Inhibición expresión FGFR4 | ISIS-FGFR4Rx (fase I) |
| | Otros (desconocido) | Imeglimina (fase II) |
| Disminución de la gluconeogénesis hepática | Inhibición receptores glucagón | LY2409021 (fase II) |
| | Análogos FGF-19 | NGM282 (fase II) |
| | Inhibición expresión GCGR | ISIS-GCGRRx (fase II) |

DISLIPIDEMIA

Se define como dislipidemia cualquier alteración de los niveles plasmáticos de lípidos circulantes (colesterol, sus fracciones, o triglicéridos -TG-), ya sea por exceso o por defecto (14). Existen tres tipos fundamentales de dislipidemia: hipercolesterolemia (sólo colesterol total y/o col-LDL elevado), hipertrigliceridemia (sólo TG elevados) y hiperlipidemia mixta (elevación de colesterol y TG); aunque a veces se habla también del déficit aislado de col-HDL cuando es el único parámetro afectado.

No hay un criterio unificado en cuanto a los niveles plasmáticos considerados límites, aunque habitualmente se suelen considerar las siguientes concentraciones como un factor de riesgo cardiovascular (14): colesterol total (CT) > 200mg/dL, colesterol-LDL > 160 mg/dL, colesterol HDL < 40 mg/dL y triglicéridos > 150 mg/dL.

La relación epidemiológica entre obesidad y dislipidemia se apoya en datos como los de la encuesta nacional de salud de los EE.UU. de 2002, que recogía una prevalencia de la dislipidemia en la población con normopeso del 38,2%, ascendiendo al 53,1% en la población con sobrepeso y hasta el 65% entre la población obesa (14).

La dislipidemia relacionada con la obesidad tiene unas características típicas (15): niveles séricos aumentados de AGL, TG, apolipoproteína B y LDL pequeñas densas, col-LDL normal o ligeramente elevado y col-HDL disminuido. La hipertrigliceridemia aparece en el paciente obeso principalmente como consecuencia de los elevados niveles circulantes de AGL, que al llegar al hígado son esterificados y acumulados en forma de TG. En respuesta a este acúmulo de TG, el hígado sintetiza VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) para transportarlos a los tejidos donde puedan ser utilizados. Aquí aparece un segundo problema: en la obesidad se ha observado una disminución de la actividad de la lipoproteín lipasa (LPL), enzima que hidroliza los TG en ácidos grasos y glicerol para su captación y utilización tisular, a nivel de tejido adiposo y músculo esquelético, entre otras razones por el estado de resistencia a la insulina (la insulina promueve la expresión de esta enzima) y por el aumento de la proteína apo C-III (inhibidora de la LPL) existente en la obesidad, que además se correlaciona con el aumento en los niveles de TG. Este hecho, sumado a que los quilomicrones procedentes de la dieta y las VLDL endógenas compiten por esta actividad, lleva a un estado de hipertrigliceridemia con aumento de los niveles séricos de apo-B (expresada en la superficie de quilomicrones y VLDL). A su vez, el nivel elevado de TG induce un aumento del intercambio de éstos con ésteres de colesterol entre las VLDL y los quilomicrones remanentes, por un lado, y las HDL (LP de alta densidad) y LDL (LP de baja densidad), por otro, a través de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol

(PTEC). Eso acarrea dos consecuencias: una disminución de la concentración sérica de colesterol-HDL, y un aumento del contenido en TG de las LDL. Estas LDL enriquecidas en TG llegan al hígado, donde la lipasa hepática hidroliza los TG, formando LDL pequeñas y densas. También parece que en la obesidad se produce una disfunción del sistema del complemento, habiéndose observado que un factor derivado del C3a (C3adesArg), cuyos niveles disminuyen en la obesidad, y la “mannose binding protein” están estrechamente relacionados con el metabolismo postprandial de las lipoproteínas y la utilización periférica de AGL.

Actualmente, se considera necesario el tratamiento farmacológico de los pacientes obesos con dislipidemia si han fracasado las medidas higiénico-dietéticas y existen otras enfermedades metabólicas concomitantes, sobre todo una dislipidemia de etiología genética (15). Teniendo en cuenta las alteraciones presentes en esta patología, se considera de primera elección la combinación de estatinas con fibratos, ya que permite el control del col-LDL aumentando el col-HDL y rebajando los TG. La combinación de estatinas con ácido nicotínico, inhibidor de la lipólisis en el tejido adiposo, parece tener el mismo efecto al rebajar la producción de AGL, pero los datos de los ensayos clínicos son confusos y aún no se ha comprobado su beneficio en pacientes obesos. Sí se ha aprobado por la FDA el uso de ácidos omega-3 en mayo de 2014 para la hipertrigliceridemia, ya que reduce el nivel sérico de TG un 25-30%. El mecanismo de acción ha demostrado ser especialmente efectivo en pacientes obesos, porque reduce la acumulación hepática de TG y la síntesis de VLDL en el contexto de resistencia a la insulina, acelerando también la conversión de VLDL en IDL (LP de densidad intermedia). Además, en ensayos clínicos se encuentran moléculas como CAT-2003 (fase II), un conjugado del ácido omega-3 EPA con niacina, y CAT-1004 (fase I), que combina otro ácido omega-3 (DHA) con salicilato (14).

En cuanto a las terapias en desarrollo, tienen mecanismos de acción muy diversos (16). Una estrategia interesante es la inhibición de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT-1), enzima que cataliza el paso final de la síntesis de TG y que se expresa fundamentalmente en intestino delgado, hígado y tejido adiposo, teniendo por tanto un papel clave en la absorción y distribución de los TG. El cabeza de serie de los inhibidores de esta enzima, el pradigastat, está en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la quilomicronemia familiar, pero dados sus resultados de eficacia se podrían ampliar en el futuro sus indicaciones a otras situaciones patológicas: reducción de más de un 40% de los TG y fuerte incremento del col-HDL (en ocasiones, mayor del 60%), con un ligero ascenso del col-LDL que no representa un riesgo significativo.

La apo C-III es una glucoproteína sintetizada por el hígado y, en menor medida, por el intestino. Se sitúa en la superficie de las lipoproteínas HDL, VLDL y LDL, inhibiendo la acción de la LPL

y la lipasa hepática (LH) sobre las lipoproteínas ricas en TG, de modo que se frena la conversión de VLDL en LDL y el remodelado de las HDL. También se ha visto que su efecto a nivel hepático causa un aumento de la secreción de VLDL, una disminución del aclaramiento de LP ricas en TG y un aumento de la producción de LDL pequeñas y densas. Por tanto, el desarrollo de oligonucleótidos antisense que inhiben la expresión del gen que codifica para la apo C-III es una opción muy interesante para la dislipidemia asociada a la obesidad, siendo así que la molécula ISIS 308401 se encuentra en fase II de ensayos clínicos, habiéndose observado un efecto reductor significativo de los niveles séricos de TG y de apo C-III.

Merece la pena destacar, brevemente, el nuevo grupo terapéutico consistente en el diseño de agonistas duales de PPAR- α y PPAR- γ . El saroglitazar, ya aprobado en la India para la diabetes tipo II asociada a dislipidemia, es el cabeza de serie de este nuevo grupo, habiendo demostrado en los ensayos de fase I, II y III la capacidad de reducir los TG y aumentar el col-HDL (agonista PPAR- α) con la mejora de los parámetros glucémicos y de resistencia periférica a la insulina propia de la actividad sobre el PPAR- γ . Al ser la resistencia a la insulina y la dislipidemia dos complicaciones comúnmente concomitantes en el paciente obeso, estos nuevos fármacos serían muy interesantes para atacar las complicaciones de la obesidad desde más de un frente.

También parece prometedora la idea de bloquear la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC), enzima implicada en los intercambios de ésteres de colesterol entre lipoproteínas que originan algunas de las alteraciones propias de la dislipidemia en el paciente obeso. No obstante, es una estrategia de futuro incierto, ya que los dos primeros inhibidores, torcetrapib y dalcetrapib, fracasaron en fase III por toxicidad e infectividad, respectivamente. Actualmente están en fase III el anacetrapib y evacetrapib, que aumentan el col-HDL entre un 60 y un 130%, reduciendo el col-LDL hasta un 30%.

Por último, están las estrategias principalmente encaminadas a la reducción de los niveles de col-LDL, pero que a la vez reducen los niveles de TG y aumentan los de col-HDL. Hay dos novísimos fármacos, aprobados en 2013 por la FDA, que cumplen con este perfil. En primer lugar, el mipomersen, un oligonucleótido antisense inhibidor de la apolipoproteína B-100 (presente en VLDL, LDL, IDL y quilomicrones) que reduce significativamente los niveles de TG, apo C-III y LDL pequeñas, sin modificar sustancialmente los de col-HDL. En segundo lugar, la lomitapida, inhibidora de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (PTTM), que reduce los niveles de col-LDL y TG sin afectar a los de col-HDL debido a que el bloqueo de la PTTM en los hepatocitos inhibe a su vez la incorporación de TG a las VLDL. Por otro lado, en un estado muy avanzado de desarrollo están los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), proteína que secuestra los receptores de LDL a

nivel hepático. Son anticuerpos monoclonales que ya están en fase III, como el evolocumab o el alirocumab.

| TABLA 3. DISLIPIDEMIA: RESUMEN | | |
|--|---|-----------------------------------|
| Nuevas estrategias | Mecanismo de acción | Ejemplos (fase desarrollo) |
| Inhibición de la síntesis de TG | Competición por enzimas de síntesis de TG | CAT-2003 (fase II) |
| | Inhibición de la DGAT-1 | Pradigastat (fase III) |
| Aumento de la actividad de la LPL y LH sobre las LP | Inhib. expresión de Apo-CIII | ISIS 308401 (fase II) |
| | Agonistas duales PPAR- α/γ | Saroglitazar (fase III) |
| Inhibición del intercambio de colesterol-ésteres entre LP | Inhibición de la PTEC | Anacetrapib (fase III) |
| Reducción de col-LDL con actividad secundaria sobre TG y HDL | Inhib. expresión Apo-B100 | Mipomersen (aprobado) |
| | Inhibición PTTM | Lomitapida (aprobado) |
| | Inhibición PCSK-9 | Evolocumab (fase III) |

CONCLUSIONES

- Numerosos estudios avalan la relación epidemiológica y fisiopatológica entre la obesidad y sus complicaciones típicas del síndrome metabólico: HTA, DM tipo 2 y dislipidemia. No obstante, se trata de una relación muy compleja, de modo que quedan por desentrañar numerosas incógnitas sobre algunos aspectos cuya aclaración podría llevar a la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas.
- Cada vez existe una mayor conciencia a nivel clínico del interés que supone la explotación de nuevas dianas terapéuticas que incidan en los mecanismos de desarrollo de las complicaciones de la obesidad y el síndrome metabólico, de modo que se pueda frenar e incluso revertir la aparición de dichas comorbilidades. Además, en muchas ocasiones se estudia la aplicación de moléculas que tienen un mecanismo doble de acción, de modo que se trata de afrontar la alteración incidiendo sobre dos dianas complementarias, o incluso de combatir a la vez dos patologías diferentes con el mismo origen.
- Existe un enorme arsenal terapéutico en fase avanzada de desarrollo clínico para el tratamiento de las principales complicaciones de la obesidad, por lo que se puede aventurar que en los próximos años los profesionales clínicos dispondrán de una notable cantidad de nuevos fármacos para paliar y frenar el avance de la morbimortalidad a causa de las patologías del síndrome metabólico, uno de los grandes retos de la salud pública mundial del siglo XXI.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva No 311. Enero de 2015.
2. Fundación Española de la Nutrición. Libro Blanco de la Nutrición en España. 2013.
3. Ng M , Fleming T et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug. 30; 384, No. 9945, p766–781.
4. Segula D. Complications of obesity in adults: A short review of the literature. *Malawi Med J*. 2014 March; 26(1): 20–24.
5. Acosta E. Vigencia del Síndrome Metabólico. *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2011 jul/set; vol.45, p79-85.
6. Landsberg L et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jan; 15(1):14-33.
7. Wilson PW, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch. Intern. Med*. 2002 Sep 9;162(16):1867-72
8. Wenzel UO, Benndorf R, Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol*. 2013 Jan; 33(1):66-74
9. Paulis L et al. New Developments in the Pharmacological Treatment of Hypertension: Dead-End or a Glimmer at the Horizon? *Curr Hypertens Rep*. 2015 Jun;17(6):557
10. OMS. Diabetes. Nota descriptiva No312. Noviembre de 2014.
11. Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA. Obesity. 1ª Edición. Barcelona: Elsevier;2011
12. Henry R, Chilton R, Garvey WT. New options for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (narrative review). *J Diabetes Complications*. 2013 Sep-Oct; 27(5):508-18.
13. America’s biopharmaceutical research companies. Medicines in development: diabetes. 2014. Disponible en: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/diabetes2014.pdf>
14. Smith DG. Epidemiology of Dyslipidemia and Economic Burden on the Healthcare System. *Am J Manag Care*. 2007 Jun; 13 Suppl 3:S68-71.
15. Klop B et al. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets *Nutrients*. 2013 Apr; 5(4): 1218–1240.
16. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. Novel strategies for managing dyslipidemia: treatment beyond statins. *Postgrad Med*. 2012 Nov; 124(6):43-54.