



NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

TRABAJO DE FIN DE GRADO
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
AUTOR: JOSÉ CLERIGUÉ LOUZADO
TUTOR: MARÍA SOLEDAD FERNÁNDEZ ALFONSO

INTRODUCCIÓN

La **obesidad** es una enfermedad multifactorial caracterizada por un exceso de grasa corporal motivado por un desequilibrio crónico entre la energía ingerida y la consumida en los procesos metabólicos.

- Su **prevalencia** ha crecido en las últimas décadas de forma notable, pasando del **6,4% de 1980 al 12% de 2008**. Actualmente hay en el mundo 2.100 millones de personas con sobrepeso, de las cuales 657 millones son obesas. Este aumento se debe sobre todo al cambio del **estilo de vida**: menor ejercicio físico, dietas menos saludables, etc.
- La obesidad constituye un **grave problema de salud pública debido a sus numerosas complicaciones**: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, algunos cánceres, problemas osteoarticulares, etc.
- Existen dos tipos de obesidad según la distribución de la grasa: **femoroglútea y abdominovisceral**. Es esta última, debido a los depósitos de grasa visceral, la que constituye un **factor de riesgo** para la aparición de las complicaciones asociadas al síndrome metabólico, y que son el objeto de este trabajo: **DM tipo 2, HTA y dislipidemia**.

OBJETIVOS

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

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica que comprende:

- Para la información de carácter **general**: informes publicados por organismos de referencia en la salud o en el tema a tratar, como la OMS o la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO).
- Para la información más **concreta y actualizada** sobre las nuevas terapias analizadas: bases de datos de publicaciones biomédicas como PubMed o Elsevier.

OBESIDAD

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

HTA: MECANISMOS DE LA COMPLICACIÓN	
Modificaciones fisiopatológicas	Consecuencias
Aparición de un estado periférico de insulinoresistencia.	Daño endotelial conducente a la aparición de arteriosclerosis.
Aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.	Aumento de la disfunción endotelial, de la insulinoresistencia y de la retención de agua y sodio a nivel renal.
Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.	Incremento del tono del músculo liso vascular mediado por los receptores α_1 adrenérgicos.
Aparición de un daño renal por causas neurohumorales y mecánicas.	Aumento de la reabsorción tubular de agua y sodio.
Disminución de la actividad de los péptidos natriuréticos.	Disminución de la actividad natriurética, moduladora del tejido adiposo y vasodilatadora del ANP y el BNP.



HIPERTENSIÓN ARTERIAL: NUEVOS TRATAMIENTOS		
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	Dagliutril (fase II)
Activación del receptor de péptidos natriuréticos.	Agonistas de los receptores tipo A de péptidos natriuréticos	PL3994 (fase II)

DM TIPO 2: MECANISMOS DE LA COMPLICACIÓN	
Modificaciones fisiopatológicas	Consecuencias
Inflamación de los depósitos de tejido adiposo blanco visceral.	Resistencia periférica a la insulina mediada por citoquinas inflamatorias.
Aumento de la lipólisis.	Liberación de AGL que también contribuyen al desarrollo de insulinoresistencia.
Depósitos ectópicos de tejido adiposo.	Lipototoxicidad: la inflamación del tejido adiposo ectópico se extiende a tejidos adyacentes: hígado, islotes pancreáticos, músculo esquelético, etc.
Cambios en la actividad endocrina del tejido adiposo.	Disminución de la acción periférica de la insulina.



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

DISLIPEMIA: MECANISMOS DE LA COMPLICACIÓN	
Modificaciones fisiopatológicas	Consecuencias
Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo.	El exceso de AGL circulantes es captado en el hígado y transformado en TG y VLDL sucesivamente.
Disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa y la lipasa hepática.	Acumulación plasmática de VLDL y quilomicrones, aumentando la trigliceridemia.
Elevación del intercambio de ésteres de colesterol entre lipoproteínas.	Disminución del colesterol-HDL y formación de LDL ricas en TG, que en hígado son hidrolizadas a LDL pequeñas y densas muy aterogénicas.
Alteraciones en el sistema del complemento.	Afectación del metabolismo postprandial de LP y de la utilización periférica de AGL.



DISLIPIDEMIA: NUEVOS TRATAMIENTOS		
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.	Inhibición 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.	Inhibición expresión Apo-B100	Mipomersen (aprobado)
	Inhibición PTTM	Lomitapida (aprobado)
	Inhibición PCSK-9	Evolocumab (fase III)

CONCLUSIONES

1. Numerosos estudios **avalan la relación epidemiológica y fisiopatológica** existente entre la obesidad y sus principales complicaciones asociadas al síndrome metabólico: DM tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia. No obstante, aún existen algunas incógnitas importantes en torno a los mecanismos subyacentes a esta relación, cuya resolución puede derivar en la aparición de nuevas estrategias de abordaje terapéutico de estas situaciones patológicas.
2. A la hora de diseñar **nuevas estrategias terapéuticas** de las complicaciones metabólicas de la obesidad, cada vez se pone más interés en diseñar fármacos capaces de interferir en **los mecanismos conducentes a su aparición**. Además, hoy en día se buscan, cuando es posible, nuevas terapias capaces de ejercer esta acción mediante un mecanismo de acción múltiple.
3. Existe un **enorme arsenal terapéutico** en fase de desarrollo clínico para el tratamiento de las complicaciones metabólicas de la obesidad, por lo que es posible aventurar que en unos años, los profesionales clínicos dispondrán de **numerosas estrategias nuevas** para afrontar este gran reto de la salud pública del siglo XXI.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Segula D. Complications of obesity in adults: A short review of the literature. Malawi Med J. 2014 March; 26(1): 20–24.
3. 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.
4. 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.
5. Klop B et al. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets Nutrients. 2013 Apr; 5(4): 1218–1240.