

---

## Tratamiento farmacológico de la obesidad

### *Pharmacological treatment of obesity*

---

J. Salvador, C. Silva, E. Santos

---

#### RESUMEN

La base en la que se sustenta el tratamiento de la obesidad descansa sobre los procedimientos encaminados a desequilibrar la ecuación de balance energético a favor del consumo calórico.

El tratamiento farmacológico se dirige a favorecer la reducción en la ingesta calórica o a estimular la producción calórica. Dependiendo de su mecanismo de acción los fármacos que se emplean en el tratamiento de la obesidad pueden dividirse en inhibidores del apetito, bloqueadores de la absorción/digestión de alimentos y estimuladores de la termogénesis. Entre los inhibidores del apetito, además de los fármacos de acción adrenérgica como los de tipo anfetamínico, que se encuentran proscritos por su efecto adictivo, destacan los agonistas serotoninérgicos como dexfenfluramina (retirado en 1997) y fluoxetina. La reciente comercialización de la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina con efecto inhibidor del apetito y estimulador de la termogénesis, ofrece nuevas perspectivas en este campo. Entre los fármacos inhibidores de la absorción merece mención el orlistat que inhibe la absorción de hasta el 30% de grasa ingerida sin ocasionar efectos secundarios de trascendencia. En el terreno de los fármacos termogénicos se encuentra la asociación efedrina-cafeína, y los agonistas  $\beta$ -3 adrenérgicos, que se encuentran aún en el campo de la investigación. Existen numerosas perspectivas futuras entre las que se figuran la leptina, análogos de GLP-1 y colecistoquinina y antagonistas de neuropéptido Y. Es necesario contar con elementos predictivos que permitan conocer el fármaco más útil y los pacientes que más se van a beneficiar de los diferentes tratamientos farmacológicos.

**Palabras clave:** Obesidad. Sibutramina. Orlistat. Agonistas  $\beta$ -3 adrenérgicos. GLP-1. Colecistoquinina.

#### ABSTRACT

The foundation on which the treatment of obesity rests is made up of the procedures aimed at unbalancing the equation of energy balance in favour of calorie consumption.

Pharmacological treatment is aimed at favouring a reduction of calorie intake or stimulating calorie production. Depending on their mechanism of action, the drugs that are used in the treatment of obesity can be divided into appetite inhibitors, inhibitors of food intake or blockers of fat digestion and stimulators of thermogenesis. Amongst the appetite inhibitors, besides the adrenergic agents such as those of the amphetamine type, which are forbidden because of their addictive effect, are the serotonin uptake inhibitors such as dexfenfluramine (withdrawn in 1997) and fluoxetine. The recent commercialisation of sibutramine, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor with an appetite inhibiting and thermogenesis stimulating effect, offer new perspectives in this field. Amongst inhibitors, mention is deserved by orlistat that inhibits the absorption of upto 30% of ingested fat without causing secondary effects of significance. In the area of thermogenic drugs there are the ephedrine-caffeine association, and the adrenergic beta antagonists, which are still being researched. There are numerous future perspectives amongst which are leptin, analogs of GLP-1 and cholecystokinin and neuropeptide Y antagonists. It is necessary to have reliable predictive elements that make it possible to know the most useful drugs, as well as the sort of patients who will benefit most from the different pharmacological treatments.

**Key words:** Obesity. Sibutramine. Orlistat. Adrenergic Beta-antagonists. GLP-1. Cholecystokinin.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 1): 143-161.

Departamento de Endocrinología y Nutrición.  
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

#### Correspondencia:

Dr. Javier Salvador  
Departamento de Endocrinología y Nutrición  
Clínica Universitaria de Navarra  
Avda. Pío XII, s/n  
31080 Pamplona  
Tfno. 948 255400  
E-mail: jsalvador@unav.es

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una de las enfermedades que inciden con mayor impacto sobre la salud pública en los países industrializados y en aquellos en vías de desarrollo. Durante las últimas décadas su prevalencia ha aumentado hasta alcanzar proporciones epidémicas. Actualmente, más del 50% de la población norteamericana presenta sobrepeso y el 20% es obesa<sup>1</sup>. En el momento actual existen en el mundo 250 millones de obesos, existiendo predicciones de llegar a 300 millones en el año 2025<sup>2</sup>. En España, la prevalencia de obesidad es del 13,4%<sup>3</sup>. Es bien conocido que la obesidad se asocia con complicaciones cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, articulares y aumenta la probabilidad de la aparición de algunos tipos de malignidad como el carcinoma de mama o el de colon. Estas entidades clínicas contribuyen a afectar significativamente la calidad y expectativa de vida del paciente obeso, siendo responsables en gran parte de una fracción no desdeñable del gasto sanitario<sup>4</sup>.

Las bases sobre las que descansa el tratamiento de la obesidad se orientan hacia la manipulación de la ecuación de equilibrio energético en un intento de conseguir un balance calórico negativo que conduzca a la reducción del exceso de grasa corporal, que es el elemento que define la condición de obesidad. En consecuencia, la instauración de un plan de alimentación hipocalórico equilibrado junto al aumento de actividad física y la consiguiente educación nutricional encaminada a la adquisición de hábitos saludables conforman el tratamiento convencional de la obesidad. El frecuente fracaso de estas medidas ha generado la necesidad de contar con recursos terapéuticos adicionales que faciliten que el consumo energético sea superior a la ingesta calórica. El tratamiento farmacológico constituye una de las alternativas más empleadas con este fin.

## NIVELES DE ACTUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El conocimiento de los sistemas de regulación del balance energético permite

establecer tres escalones de actuación farmacológica:

- Disminución de la ingesta.
- Modificación del metabolismo de los nutrientes.
- Incremento del gasto energético.

La progresiva profundización en los mecanismos que regulan el apetito y la saciedad ha permitido conocer el papel de los distintos neurotransmisores, neuropeptidos y de las señales periféricas en la regulación de la conducta alimentaria.

El determinante principal de la cuantía de la ingesta es la saciedad. Las señales que determinan la saciedad provienen de aferencias nerviosas vehiculadas por el nervio vago y por mensajes humorales transmitidos por diferentes péptidos de origen gastrointestinal como colecistoquinina, péptido análogo al glucagón, insulina, amilina y leptina entre otros. Estos péptidos a su vez actúan directamente sobre las estructuras hipotalámicas responsables del control de la ingesta y/o a través de modular la secreción de otros péptidos igualmente activos a dicho nivel como son CRH, neuropeptido Y, galanina, opiáceos, o de los sistemas de neurotransmisión entre los que destacan el noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico. En la tabla 1 se observan los distintos péptidos involucrados en las señales orexigénicas y anorexigénicas.

Es precisamente la estimulación de algunos sistemas de neurotransmisión el mecanismo que más se ha aprovechado para modular farmacológicamente el comportamiento alimentario y así aumentar la saciedad y/o disminuir el apetito.

No obstante, la posibilidad de desarrollar fármacos agonistas de péptidos saciantes o antagonistas de péptidos orexigénicos es real y hoy en día gran parte de los trabajos de investigación orientados a la obtención de fármacos moduladores de la conducta alimentaria se dirigen a este terreno.

El desarrollo de fármacos con efecto bloqueador de determinados sistemas enzimáticos implicados en la digestión y absorción de nutrientes ha permitido actuar en este nivel para reducir la asimi-

**Tabla 1.** Agentes farmacológicos que influyen sobre el comportamiento alimentario.

Agentes orexigénicos	Agentes anorexigénicos
Péptidos opiáceos	Serotonina
Neuropéptido Y	CRH / Urocortina
Hormona concentradora de melanocitos	Noradrenalina (alfa 1)
Glutamato	Histamina
Galanina	Dopamina
Orexinas	Leptina
	Colecistoquinina
	CART
	GLP-1

CRH: Hormona liberadora de corticotropina; CART: Transcriptor relacionado con cocaína-anfetamina; GLP-1: Péptido análogo al glucagón tipo 1.

lación de algunos principios inmediatos y así contribuir al mantenimiento de un balance calórico negativo.

La posibilidad de obtener medicamentos con efecto termogénico constituye un abordaje terapéutico interesante y prometedor, si bien en el momento actual la mayoría de ensayos farmacológicos en este sentido pertenece al campo de la investigación.

En la tabla 2 se observa una clasificación de los fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad.

## FÁRMACOS INHIBIDORES DEL APETITO

### Agonistas serotoninérgicos

La serotonina se ha reconocido implicada en el control del apetito y la saciedad. La activación de la neurotransmisión serotoninérgica inhibe la ingesta alimentaria, especialmente en lo que se refiere a carbohidratos y grasas<sup>5,6</sup>. Los efectos más significativos se han conseguido mediante fármacos que actúan estimulando la acción serotoninérgica más que la síntesis.

En clínica se han empleado fármacos liberadores de serotonina, así como aquellos que inhiben su recaptación en la sinapsis, lo que favorece la persistencia del neurotransmisor y su interacción con receptores postsinápticos.

#### *Fenfluramina y dexfenfluramina*

Inicialmente se comercializó el compuesto racémico, para sintetizarse poste-

riormente el isómero dextrógiro (dexfenfluramina) dotado de mayor potencia. El fármaco actúa estimulando la liberación e inhibiendo la recaptación de serotonina en la sinapsis, no descartándose un efecto directo agonista sobre el receptor serotoninérgico<sup>7</sup>. Su dosis habitual era de 15 mg dos veces al día, lo que inducía reducción de apetito y pérdida de peso significativa frente a placebo. No se comprobó un efecto termogénico en humanos<sup>8</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes eran leve sequedad de boca, astenia y sensación de mareo. Aun cuando su eficacia clínica era significativa y su tolerancia considerada como aceptable inicialmente, fue retirado en 1997 tras observarse casos de valvulopatías, especialmente mitral y aórtica y de hipertensión pulmonar tras la administración de la combinación dexfenfluramina-fentermina<sup>9</sup>.

#### *Fluoxetina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina*

La fluoxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina que interacciona débilmente con el receptor serotoninérgico<sup>10,11</sup>. Inicialmente fue diseñado como antidepresivo. A dosis de 60 mg diarios reduce la ingesta alimenticia y el peso corporal<sup>12</sup>. Su eficacia es especialmente evidente en los primeros 4-5 meses produciéndose con posterioridad un estancamiento o incluso recuperación ponderal<sup>11</sup>. Adicionalmente, el fármaco mejora la sensibilidad a la insulina en diabéticos tipo 2. Los efectos adversos suceden con escasa frecuencia y entre ellos

**Tabla 2.** Clasificación del tratamiento farmacológico de la obesidad.

Inhibidores del apetito	Agonistas adrenérgicos	Aumenta liberación de NA-DA	Benzfetamina Fendimetracina Mazindol Fenilpropalamina Fentermina
	Agonistas serotoninérgicos centrales	Aumenta liberación de 5HT	Fenfluramina Dexfenfluramina
		ISRS	Fluoxetina Paroxetina Sertralina
	Agonistas serotoninérgicos y adrenérgicos centrales	Aumentan liberación de 5HT, NA y en menor cantidad de DA	Dietilpropion Fenproporex Clobenzorex Benfluorex
Inhibidores de la recaptación de 5HT, NA y en menor medida DA		Sibutramina	
Fármacos termogénicos	Adrenérgicos	Aumentan NA	Efedrina+cafeína
		Agonistas $\beta$ -3	Investigación
Inhibidores de la absorción grasa	Inhibidores lipasa		Orlistat
	Sustitutivos de la grasa		Olestra
	Secuestradores de grasa		Fibra
Péptidos y hormonas	Análogo leptina		Investigación
	Agonista CCK		Investigación
	Antagonista NPY y galanina		Investigación

NA: Noradrenalina; DA:Dopamina; 5-HT: 5 Hidroxitriptamina; ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; CCK: Colecistoquinina; NPY: Neuropeptido Y.

destacan ansiedad, nerviosismo, insomnio, astenia, temblor, diarrea y mareo. La fluoxetina se empleó como sustituto de dexfunfluramina, si bien su eficacia y tolerancia han sido inferiores a las observadas inicialmente con el dextroisómero de fenfluramina. Sertralina y paroxetina son otros fármacos que pertenecen al mismo grupo funcional y que son empleados como antidepressivos. Sin embargo, la experiencia acumulada con estos dos fármacos como moduladores del comportamiento alimentario es muy inferior a la derivada del tratamiento con fluoxetina.

### Agonistas adrenérgicos

La noradrenalina puede actuar en el núcleo paraventricular del hipotálamo a través de la interacción con dos tipos de

receptores. La activación del receptor  $\beta$ -1 inhibe el apetito, mientras que la del receptor  $\beta$ -2 lo estimula<sup>13</sup>. No obstante, es bien conocido que la administración de agonistas adrenérgicos aumenta la actividad simpática e inhibe el apetito<sup>14</sup>. Este grupo de fármacos potencia la liberación de noradrenalina y dopamina. Tanto la anfetamina como sus derivados metanfetamina y fentermina fueron retirados por su capacidad de inducir adicción<sup>15,16</sup>. Posteriormente, se ha modificado su estructura química con objeto de potenciar el efecto anorexigante y reducir la capacidad adictiva dando lugar a preparados como dietilpropion, mazindol y fentermina<sup>17</sup>.

La fentermina se ha ensayado tanto en administración continua como intermitente, si bien los resultados de esta última

pauta terapéutica fueron inferiores. Se ha contraindicado en pacientes con depresión. Es esencial su supresión gradual. Existen estudios en los que se confirma la eficacia de dietilpropion y mazindol.

En general, la relación beneficio/efectos secundarios es peor que la correspondiente a los fármacos de acción serotoninérgica, por lo que en los últimos años se han visto desplazados por estos últimos. Entre los efectos adversos destacan insomnio, irritabilidad y nerviosismo.

### **Agonistas serotoninérgicos y adrenérgicos**

#### ***Sibutramina***

La reciente comercialización en España de sibutramina tras la eficacia demostrada en los ensayos clínicos previos ha colocado a este fármaco en la primera fila del tratamiento farmacológico dirigido a la inhibición del apetito.

La sibutramina es un inhibidor selectivo de la recaptación fundamentalmente de serotonina y noradrenalina, pero también de dopamina. Carece de efecto sobre la liberación de noradrenalina o de un efecto agonista directo sobre los receptores adrenérgicos<sup>18</sup>. En un principio fue investigado como antidepresivo, siendo ineficaz en este sentido. Sin embargo, los pacientes tratados perdían peso sin proponérselo<sup>18</sup>, motivo por el que se reorientó su utilidad como fármaco coadyuvante en la disminución ponderal. Al igual que algunos de los fármacos comentados con anterioridad, que actúan sobre estos neurotransmisores de modo individual, la sibutramina reduce la ingesta merced a su interacción con receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos y 5HT<sub>2A/2C</sub> y aumenta la termogénesis a través de la activación central simpática eferente que ocasiona estimulación de receptores adrenérgicos  $\beta$ -3<sup>18</sup>. El efecto termogénico aumenta en 18 veces la utilización de glucosa por parte del tejido adiposo pardo en ratas. Los efectos son mediados no sólo por el fármaco en sí, sino también por sus metabolitos activos que son sus aminas primaria y secundaria<sup>18</sup>.

La mayoría de estudios observan que la pérdida de peso es dosis dependiente,

de modo que dosis iguales o superiores a 10 mg/día producen mejores resultados que el tratamiento con placebo<sup>19,21</sup>. Sin embargo, otros ensayos terapéuticos empleando tan sólo 5 mg/día también observan mayor efecto sobre la evolución ponderal que el obtenido con placebo<sup>22</sup>. En estudios de 8 a 12 semanas de duración y administrando 10-20 mg/día de sibutramina, la reducción ponderal fue de 5-7,6 kg frente a 1,5 a 3,5 kg que se consiguió tras placebo<sup>19</sup>. A los 6 meses, el 16 y 18% de los pacientes tratados con sibutramina a dosis de 10 y 15 mg/día respectivamente alcanzaron un 10% de pérdida corporal frente a ninguno de los que fueron tratados con placebo<sup>23</sup>.

En un ensayo de un año de duración, comparando placebo con sibutramina a dosis de 10 y 15 mg diarios, se observó superior pérdida de peso en los grupos de tratamiento con el fármaco<sup>24</sup>. Otro estudio<sup>21</sup> puso de manifiesto que el tratamiento con sibutramina permitía mantener la pérdida de peso conseguida con una dieta muy baja en calorías durante 4 semanas. De este modo el 75, 95 y 96% de los pacientes tratados con sibutramina mantuvieron el 100, 50 y 25 % del peso perdido. Sin embargo, entre los pacientes que habían recibido placebo mantuvieron el peso perdido en un 42, 73 y 80% respectivamente. Se ha observado que evita el descenso del gasto energético que ocurre tras la reducción ponderal en obesos tratados con dieta hipocalórica<sup>25</sup>.

El estudio STORM ha demostrado que la pérdida de peso que tiene lugar bajo tratamiento con sibutramina se mantiene durante 2 años<sup>26</sup>. Los pacientes que pierden más del 5% del peso corporal experimentan un aumento de HDL-colesterol del 22%, descenso de triglicéridos del 21% y reducciones significativas de HbA1c en obesos diabéticos.

Otros estudios revelan que la sibutramina disminuye el Índice cintura/cadera y la grasa corporal así como la circunferencia de la cintura<sup>27</sup>. Una vez suspendida la administración del fármaco, existen evidencias de que la recuperación ponderal es proporcional al peso perdido<sup>21</sup> y supe-

rior a la recuperación tras la interrupción de placebo<sup>19</sup>.

Además, los estudios realizados para evaluar el efecto de la administración de sibutramina sobre algunas complicaciones que acompañan a la obesidad como diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial e hiperuricemia concluyen que los efectos beneficiosos del fármaco sobre dichas alteraciones parece relacionada con la pérdida ponderal<sup>28,29</sup>.

Los efectos adrenérgicos atribuibles a la toma de sibutramina han cuestionado la posibilidad de que el fármaco posea efecto elevador de la presión arterial en pacientes obesos. En un ensayo realizado con pacientes hipertensos que recibieron sibutramina a dosis de 10 mg/día o placebo durante 12 semanas se objetivó una pérdida ponderal mayor en los que habían recibido sibutramina, en los que el descenso de presión arterial derivado de la pérdida de peso fue levemente inferior a la registrada tras tratamiento con placebo<sup>30</sup>. Otro estudio puso de manifiesto elevaciones de la presión arterial de 2 mm de Hg de presión diastólica a pesar de obtener reducciones ponderales<sup>29</sup>. En general, el fármaco puede considerarse seguro en pacientes con hipertensión arterial controlada<sup>29,30</sup>.

Desde el punto de vista práctico, se recomienda empezar con una dosis diaria de 10 mg. En caso de no conseguirse una disminución del 1% del peso inicial o 1,8 kg durante las primeras 4 semanas, se puede aumentar la dosis a 15 mg/día o suspender el tratamiento por ineficaz. Tanto en pacientes con hipertensión arterial bien controlada o en normotensos debe monitorizarse la tensión arterial con frecuencia durante las primeras semanas de tratamiento y debe administrarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con antecedentes de epilepsia. No debe indicarse si existe enfermedad mental, hipertensión arterial descontrolada o arritmias, arteriopatía obstructiva severa, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, hepatopatía o nefropatía. Debe evitarse su asociación con fármacos psicotrópicos que pudieran dar lugar a una potenciación del tono serotoninérgico o adrenérgico. Los fármacos con capaci-

dad inductora enzimática pueden acelerar el metabolismo de la sibutramina<sup>31</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, sequedad de boca, anorexia, insomnio y estreñimiento<sup>19</sup>. En estudios controlados con placebo la presencia de hipertensión, taquicardia o palpitaciones fue más frecuente en los pacientes tratados con sibutramina<sup>21</sup>. También pueden aparecer irritabilidad, impaciencia y excitación, siendo el número de efectos adversos dosis dependiente<sup>23</sup>.

Es importante destacar que no se ha observado dependencia psicofísica a sibutramina, probablemente porque se trata de un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina y, en muy poca magnitud de dopamina, que es la responsable del potencial efecto de abuso de drogas. Tampoco se ha evidenciado hipertensión pulmonar primaria o patología valvular cardíaca en probable relación con el hecho de ser un fármaco inhibidor de la recaptación y no un estimulador de la liberación de serotonina.

### ***Asociación dexfenfluramina - fentermina***

La combinación dexfenfluramina-fentermina da lugar a un tratamiento activador de la transmisión adrenérgica y serotoninérgica. Sin embargo, la evidencia de efectos secundarios graves relacionados con el desarrollo de valvulopatías e hipertensión pulmonar ha proscrito su uso.

### **Agonistas dopaminérgicos**

La activación de la vía dopaminérgica en el hipotálamo es capaz de inhibir el apetito a través de la interacción con receptores D<sub>2</sub><sup>13,32</sup>. La anfetamina actúa en parte por efecto agonista dopaminérgico.

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que actúa sobre receptores D<sub>2</sub>, que posee propiedades moduladoras del tono serotoninérgico<sup>33</sup>. Su administración se ha mostrado eficaz frente a placebo en inducir pérdida ponderal en combinación con una dieta hipocalórica. Se le atribuye un efecto adicional inhibidor de la lipogénesis y favorecedor de la tolerancia hidrocarbonada en pacientes obesos<sup>34</sup>.

La doprexina, un conjugado de dopamina y ácido cis-docosahexanoico que actúa como agonista D<sub>2</sub>, ha demostrado poseer un efecto supresor de la ingesta en ratas<sup>35</sup>. Pudiera ser eficaz en humanos, si bien ha de comprobarse la ausencia de efecto adictivo.

### Agonistas histaminérgicos

La activación de receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> se asocia con una disminución de la ingesta<sup>36,37</sup>. En cambio, la activación de receptores H<sub>3</sub> da lugar al efecto opuesto. La administración del antagonista H<sub>3</sub> GT-2016 a ratas reduce la ingesta alimenticia, lo que contrasta con la ausencia de efecto de otro fármaco de perfil similar (tioperamida)<sup>38</sup>. Es posible que la manipulación de la vía histaminérgica ofrezca posibilidades terapéuticas en un futuro.

## FÁRMACOS MODULADORES DE LA ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

### Orlistat

Orlistat (tetrahidrolipstatina) es un derivado hidrogenado de la lipstatina producido por la bacteria *Streptococcus toxytricini*<sup>39,40</sup>. Este compuesto es altamente lipofílico y es un potente inhibidor de la mayoría de las lipasas no influyendo sobre la actividad de otras enzimas (hidrolasas, tripsina, fosfolipasa pancreática A2, fosfolipasa C fosfoinositol específica, acetilcolinesterasa o carboxiesterasa hepática no específica). Debido a su mínima absorción no inhibe las lipasas sistémicas<sup>41,42</sup>.

Orlistat actúa en la luz intestinal reduciendo la hidrólisis de los triglicéridos ingeridos. Produce una reducción de la absorción de grasa dosis-dependiente, cercana al máximo si se administra a dosis de 120 mg tres veces al día. Esto produce un 30% de reducción en la absorción de la grasa ingerida que contribuye a desarrollar un balance calórico negativo con un déficit de aproximadamente 200 kcal/24 horas<sup>39</sup>.

Debido a su liposolubilidad, se absorbe menos del 1% de la dosis oral y se transforma en dos metabolitos principales. Diversos estudios farmacodinámicos sugieren que orlistat no altera la absorción

de fármacos como la digoxina<sup>43</sup>, fenitoína<sup>43</sup>, warfarina<sup>44</sup>, glyburide<sup>44</sup>, anticonceptivos orales<sup>45</sup> o alcohol<sup>39</sup>. Se ha objetivado una discreta reducción en la absorción de vitaminas A, E y  $\beta$  carotenos<sup>43,46</sup>, pudiendo requerir suplementos vitamínicos en un reducido número de pacientes. No se han encontrado diferencias significativas entre pacientes tratados con orlistat y controlados con placebo durante 12 semanas en la respuesta a hormona tiroidea, niveles de catecolaminas, IGF-1 o IGFBP-3<sup>47</sup>.

Un estudio realizado en 1995<sup>48</sup> concluyó que la pérdida de peso inducida por tratamiento con orlistat era dosis dependiente. En 12 semanas orlistat produjo una pérdida de peso adicional comparada con placebo de 0,63 kg con 30 mg; 0,71 kg con 180 mg; y 1,75kg con 120 mg/día. Esta pérdida de peso se produjo fundamentalmente a expensas de la masa grasa. Se ha establecido que una reducción ponderal superior al 5% del peso inicial en 12 semanas predice una disminución del 14,6% en un año de tratamiento<sup>49</sup>.

La asociación de orlistat con dieta, metformina o insulina, resulta en una mejoría de los parámetros de control metabólico dando lugar a reducciones en las dosis de tratamiento antidiabético asociado<sup>50</sup>.

También se ha investigado el efecto de orlistat en pacientes con hiperlipemia. En un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego realizado en 1994<sup>51</sup> se administró orlistat a distintas dosis en pacientes sometidos a una dieta de mantenimiento durante 8 semanas. El descenso de peso fue significativo (1,2 kg) solamente en los pacientes que recibieron 360 mg diarios. El colesterol total se redujo en un 4-11% y la fracción LDL-colesterol en un 5-10% dependiendo de la dosis. La fracción de HDL se mantuvo inmodificada excepto tras la administración de la dosis más alta, reduciéndose en un 8%. La hipertrigliceridemia post-prandial se redujo en un 27%<sup>52</sup> con un descenso del 19% en los quilomicrones, probablemente por la disminución en la absorción intestinal de triglicéridos que produce el tratamiento con orlistat. Al disminuir la llegada de lípidos al hígado aumenta el número de receptores LDL y

consecuentemente disminuye la concentración de LDL-colesterol en sangre.

Los efectos adversos se derivan de la inhibición de la lipasa pancreática e incluyen manchado oleoso (27%), gases con emisión fecal (24%), urgencia fecal (22%), deposiciones grasas/oleosas (20%), evacuación oleosa (12%), aumento del número de deposiciones (11%) e incontinencia fecal (8%)<sup>48,53</sup>. Habitualmente ocurren durante la primera semana de tratamiento y se reducen a partir de las 12 semanas. En total, el 38% de los pacientes con 30 mg, el 73% de los pacientes con 90 mg y el 86% de pacientes con 360 mg presentaron uno o más síntomas gastrointestinales<sup>48</sup>. Estos síntomas permiten alertar al paciente y al médico, indicando que la restricción de grasas en la dieta no se está realizando de modo adecuado. En este sentido el tratamiento con orlistat puede ejercer un papel terapéutico adicional contribuyendo a reducir los hábitos alimenticios orientándolos hacia un menor consumo de grasas. No se ha registrado una mayor incidencia de litiasis biliar o renal, así como tampoco la presencia de alteraciones cardiovasculares o en sistema nervioso central.

### **Acarbosa**

La acarbosa es un inhibidor de las alfa glicosidasas intestinales que se emplea en la práctica clínica como tratamiento de la diabetes tipo 2 con el objetivo de ralentizar y reducir la absorción de carbohidratos. Su uso crónico no parece tener un potencial de reducción ponderal significativo. Algún estudio aislado ha demostrado un posible efecto reductor de la recuperación ponderal frente a placebo<sup>54</sup>. Sin embargo, los efectos gastrointestinales esperables a las dosis administradas (diez veces mayores que las actualmente recomendadas para el uso de la diabetes) limitan su uso.

### **Fibra**

Se encuentra en forma natural en los alimentos del reino vegetal. Entre los preparados más utilizados se encuentran: goma guar, salvado de trigo y pectina, y *psyllium*.

El retraso del vaciamiento gástrico producido por la ingesta de fibra contribuye al aumento de la sensación de saciedad<sup>55,56</sup>, así como a la interferencia en la absorción de glucosa y colesterol a nivel intestinal<sup>57</sup>. La fibra insoluble (salvado de trigo) aumenta el bolo fecal y mejora el estreñimiento, siendo útil cuando se sigue una dieta baja en calorías<sup>57</sup>. Habitualmente se recomiendan 25-30 g/día. Entre las contraindicaciones se encuentran la diverticulitis aguda, síndromes obstructivos, dolor abdominal, inflamaciones agudas o fístulas intestinales, alteraciones esofágicas o de la deglución. En los pacientes diabéticos la ingesta de fibra puede disminuir las necesidades de insulina, pero también puede disminuir la absorción de otros fármacos como la glibenclamida. Los efectos secundarios más frecuentes son la flatulencia y el meteorismo. No producen malabsorción de vitaminas ni minerales. Se han realizado numerosos estudios para evaluar la eficacia terapéutica de la fibra cuyas conclusiones son poco consistentes como para recomendar sistemáticamente su uso como hipolipemiante o hipoglucemiante. Sin embargo, sus efectos beneficiosos para el estreñimiento y la prevención de algunas enfermedades gastrointestinales son indiscutibles, y por lo tanto se recomienda la ingesta de 25-30 g/día (soluble e insoluble) tanto en obesos como en la población general.

### **Olestra**

Olestra es un sustituto de la grasa que fue aprobado por la FDA en 1996. Está constituido por una mezcla de hexa, hepta y octaésteres formados de la reacción de la sacarosa con ácidos grasos de cadena larga. Se puede freír y el hecho de no ser digerible ni absorbible lo convierte en no calórico. Algunos estudios han demostrado que sólo es efectivo si se utiliza como sustituto de las grasas en una dieta hipocalórica<sup>58,59</sup>. Algunos estudios han puesto de manifiesto un efecto compensador con aumento posterior de la ingesta calórica<sup>60</sup>, circunstancia que no ocurre cuando la reducción de la grasa digerible permite una absorción del 30% del contenido calórico<sup>61</sup>. Puede conseguirse una reducción de hasta 15% en la ingesta calórica y obtener-

se reducciones ponderales superiores a 5 kg en 3 meses<sup>58,59</sup>. Algunas observaciones han señalado efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico.

### **FÁRMACOS ESTIMULADORES DE LA TERMOGÉNESIS**

Junto con el gasto energético basal y la producción calórica derivada de la actividad física, la termogénesis completa el conjunto de elementos implicados en el capítulo que engloba al consumo energético diario. La posibilidad de incrementar el gasto calórico mediante fármacos estimuladores de la termogénesis constituye un abordaje terapéutico atractivo para desequilibrar la ecuación de balance energético con el objeto de reducir el compartimento graso en pacientes con obesidad.

#### **Hormona tiroidea**

La administración de hormona tiroidea tiene la gran desventaja de reducir rápidamente el porcentaje de masa libre de grasa, afectar a la función cardíaca con riesgo de arritmia y favorecer la reabsorción ósea y el desarrollo de osteoporosis. Induce un efecto supresor de la concentración de TSH conduciendo tras suspender su administración a una situación de hipotiroidismo secundario. Por este motivo su indicación queda restringida al tratamiento del hipotiroidismo.

#### **Efedrina y cafeína**

La efedrina es un agente simpatomimético que suprime el apetito a través de su efecto adrenérgico a nivel hipotalámico<sup>25,62</sup> y ejerce un efecto adicional favorecedor del gasto energético<sup>63</sup>. Estimula la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas. Aunque ha sido considerado como un fármaco básicamente termogénico, el 75% de la pérdida de grasa derivado de la administración de efedrina es debida a su efecto anoréxico y sólo el 25% es consecuencia de un aumento en el gasto energético. La cafeína inhibe la degradación de noradrenalina, lo que potencia el efecto simpático. Un estudio realizado por Astrup y col en 1992<sup>64</sup> comparó la capacidad de disminución ponderal de la efedrina exclusiva con la asociación

de efedrina cafeína y la administración de placebo en un grupo de 180 obesos a los que se les indicó que siguieran una dieta de 4,2 MJ durante 24 semanas. Bajo tratamiento con efedrina (60 mg/día), la pérdida de peso fue de 11,5 kg mientras que tras la administración de efedrina y cafeína (60 y 600 mg/día respectivamente) la reducción ponderal alcanzada fue de 16,6 kg frente a los 13,2 kg disminuidos en el grupo tratado con placebo. Su conclusión fue que la administración exclusiva de efedrina o cafeína no es más eficaz que el placebo. Sin embargo, la asociación de ambos fármacos fue efectiva para obtener una pérdida de peso significativa. La adición de aspirina puede potenciar el efecto de la asociación efedrina-cafeína por inhibir las prostaglandinas que degradan la noradrenalina a nivel sináptico. La combinación efedrina-cafeína aumenta el nivel de glucemia, insulinemia y péptido C y contribuye a preservar la masa libre de grasa<sup>65</sup>, aspecto muy interesante para evitar la caída de gasto energético en reposo que habitualmente ocurre con la reducción ponderal.

El tratamiento con cafeína-efedrina produce efectos adversos transitorios en un 50-60% de los pacientes, fundamentalmente temblor, insomnio y mareos<sup>25,66</sup>. La potenciación del efecto adrenérgico se traduce en elevaciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Tanto este aspecto como las complicaciones observadas tras administración crónica de compuestos que contienen efedrina<sup>67</sup> limitan su uso.

#### **Agonistas $\beta$ -3 adrenérgicos**

Los receptores adrenérgicos  $\beta$ -3 se localizan en los adipocitos del tracto gastrointestinal y en la grasa. Entre sus funciones se incluyen la regulación de la lipólisis, termogénesis y motilidad del tracto gastrointestinal. La termogénesis inducida por las catecolaminas en el tejido adiposo blanco y pardo está mediada por estos receptores en modelos animales, desconociéndose su fisiología exacta en el humano<sup>68</sup>. El efecto termogénico se explica por un aumento de la transcripción de mRNA de las proteínas desacopladoras de la membrana mitocondrial (UCP)<sup>69</sup>. Las UCPs

son responsables del transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna que se produce independiente de la síntesis de ATP. La expresión de UCPs se encuentra regulada por receptores  $\beta$ -3 adrenérgicos en tejido adiposo pardo, músculo y tejido adiposo blanco. En el hombre el tejido muscular es el de mayor capacidad termogénica y de expresión de UCP-3.

Desde que se describió que una mutación en el gen que codifica el receptor  $\beta$ -3 producía tendencia al aumento de peso<sup>70</sup> se han investigado varios compuestos agonistas de los receptores  $\beta$ -3 adrenérgicos (BRL 26830 A, BRL 35135, Ro 16-8714, Ro 40-2148, CL 316243, ZD 7114). Además de aumentar la expresión de UCPs, los agonistas  $\beta$ -3 adrenérgicos aumentan la oxidación de glucosa y la liberación de ácidos grasos libres de los depósitos de grasa visceral<sup>71</sup>. Estos fármacos pueden aumentar el gasto energético en un 10% y se han mostrado eficaces en conseguir una reducción ponderal significativa frente a placebo en estudios aislados<sup>72</sup>. Merced a su efecto estimulador del transportador de glucosa GLUT-4 en tejido adiposo pueden mejorar la tolerancia hidrocarbonada<sup>73</sup>. Sin embargo, en la mayoría de estudios realizados en humanos los resultados obtenidos hasta el momento han sido poco alentadores. Probablemente es debido a la escasa cantidad de tejido adiposo pardo existente en el hombre, especie en la que no hay expresión de receptores  $\beta$ -3 en tejido adiposo blanco<sup>74</sup>. Como efecto adverso del BRL 26830 A destaca el temblor que se correlaciona con los picos de concentraciones de los metabolitos activos, ocurre a los 30-60 minutos tras la administración, dura una hora y disminuye en severidad después de las primeras semanas de tratamiento. El agonista BRL 35135 consiguió mejorar la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos<sup>75</sup>, obesos<sup>76</sup> y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>77</sup>. Otro agonista (CL 316243) aumentó la acción de la insulina y la oxidación de grasas en pacientes sanos sin producir temblor ni taquicardia<sup>78</sup>. Las diferencias observadas en los efectos secundarios probablemente se deben a la deficiente selectividad de los preparados que muestran diferentes afinidades por los

receptores adrenérgicos  $\beta$ -1 y  $\beta$ -2<sup>79</sup>. En cualquier caso, son necesarios más estudios clínicos para conocer las posibilidades reales de este tipo de fármacos en el tratamiento de la obesidad.

## OTROS FÁRMACOS

Existen otros compuestos cuya administración se ha relacionado con un efecto modulador de la evolución del peso y/o la composición corporal. En este apartado merecen consideración algunas hormonas como la hormona de crecimiento, gonadotropina coriónica y andrógenos así como otros fármacos como metformina, piruvato o hidroxicitrato.

### Hormona de crecimiento

En pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GH), el tratamiento sustitutivo con GH exógena incrementa la lipólisis y el gasto metabólico, provocando cambios en la composición corporal caracterizados por una disminución del compartimento grasa y aumento de la masa muscular. Sólo se ha publicado un estudio randomizado con GH versus placebo en tratamiento a largo plazo (9 meses), en el cual se apreció una disminución de la masa grasa a expensas fundamentalmente del compartimento abdominal<sup>80</sup>. Snyder y col<sup>81</sup> no observaron ventajas en la evolución ponderal o de la masa muscular tras tratamiento con hormona de crecimiento durante 11 semanas a un grupo de obesos. Otros estudios han puesto de manifiesto cambios significativos de la composición corporal sin variaciones en el peso<sup>82</sup>. Las connotaciones económicas y el riesgo de sobredosificación con sus posibles efectos deletéreos sobre la presión arterial y metabolismo hidrocarbonado ejercen un efecto limitante de esta modalidad terapéutica.

### Gonadotropina coriónica

La inyección de gonadotropina coriónica (HCG) se ha empleado como tratamiento coadyuvante para perder peso, si bien no existe evidencia científica que sustente que su efecto sea superior al obtenido por la administración de placebo<sup>83,84</sup>.

### Andrógenos

La administración de dehidroepiandrosterona (DHEA) no se ha mostrado eficaz en reducir el peso ni en promover variaciones en la composición corporal o el gasto energético en individuos normales ni obesos<sup>85</sup>.

Los estudios realizados con tratamiento con testosterona han revelado efectos reductores de la grasa visceral cuando se administra a varones hipogonadales<sup>86,87</sup>. Otros esteroides anabolizantes como oxandrolona o nandrolona producen resultados similares en varones, mientras que en mujeres pueden ser opuestos<sup>88</sup>. No se han observado efectos beneficiosos con dihidrotestosterona. El efecto reductor de los andrógenos sobre el nivel de HDL-colesterol y sus efectos androgénicos limitan sus indicaciones en este terreno.

### Metformina y piruvato

La metformina es un antidiabético oral del grupo de las biguanidas que produce reducción del apetito y del peso corporal. Actúa reduciendo la producción hepática de glucosa y su absorción intestinal así como aumentando la sensibilidad insulínica en tejidos periféricos. Se encuentra indicada en diabéticos tipo 2 obesos.

La adición de piruvato a la dieta produce disminución del peso corporal a expensas del compartimento grasa<sup>89</sup> y atenúa la recuperación ponderal tras la pérdida ponderal<sup>90</sup>. No se han demostrado efectos positivos del hidroxicitrato<sup>91</sup>.

### PERSPECTIVAS FUTURAS

El progresivo conocimiento de los mecanismos implicados en el control del apetito/saciedad y de la termogénesis está abriendo interesantes perspectivas futuras de posible aplicación en el tratamiento farmacológico de la obesidad. Algunos de los fármacos potencialmente implicados se han ensayado en fases iniciales como es el caso de leptina, topiramato o GLP-1, mientras otras posibilidades se encuentran en estadios más experimentales de su desarrollo.

### Leptina

La leptina es una proteína, emparentada estructural y funcionalmente con las cito-

quinas, que es sintetizada por el adipocito y posee un efecto inhibitor de la ingesta alimentaria y estimulador del consumo energético. Adicionalmente, posee efectos en el control de otras funciones biológicas como la reproducción, el metabolismo intermediario y el sistema inmune. Estas características le confieren una importancia estratégica en los circuitos de control que regulan el mantenimiento del peso corporal a la vez que le otorgan una potencialidad significativa como agente terapéutico en la obesidad.

Sin embargo, la gran mayoría de pacientes obesos presentan concentraciones elevadas de leptina sugiriendo un fenómeno de leptinorresistencia. La administración de leptina humana recombinante a una niña de 9 años de edad con deficiencia congénita de leptina se ha mostrado eficaz en reducir el peso corporal a expensas de una disminución del compartimento grasa<sup>92</sup>. El balance calórico negativo conseguido se atribuyó preferentemente al efecto reductor de la ingesta alimentaria. Posteriormente se estudió el efecto de leptina recombinante a diferentes dosis en individuos delgados y obesos<sup>93</sup>. Aun cuando la pérdida de peso obtenida en obesos fue proporcional a la dosis de leptina, no se obtuvieron diferencias significativas entre los diferentes grupos de pacientes. Recientemente se ha publicado el efecto con leptina recombinante humana pegilada<sup>94</sup>. Este tipo de formulación prolonga la vida media del fármaco y disminuye su inmunogenicidad. La administración subcutánea de 20 mg semanales durante 12 semanas a un grupo de varones obesos no fue capaz de producir reducciones significativas del peso, cambios en la composición corporal ni en el gasto calórico comparados con los efectos obtenidos con placebo. Aunque los resultados iniciales de estos ensayos son poco alentadores y generan numerosos interrogantes<sup>95</sup>, es necesario evaluar otras pautas de administración<sup>96</sup>, nuevas dosis y preparados antes de establecer el papel terapéutico de la leptina en el tratamiento de la obesidad, que puede interesar a otras funciones diferentes de la evolución ponderal o la composición corporal.

### Topiramato

Es un nuevo anticonvulsivante, cuya estructura consta de un monosacárido

sustituido con sulfamato, que actúa a nivel de los receptores AMPA/KA y potencia los efectos del GABA<sup>97</sup>. Posee además un efecto inhibitor leve sobre la actividad de la anhidrasa carbónica. Las observaciones clínicas iniciales han puesto de manifiesto una reducción ponderal significativa en pacientes tratados con este fármaco<sup>98</sup>. Se ha demostrado que induce disminución de apetito y del balance energético en animales de experimentación<sup>99</sup>. Su administración a dosis de 100-1.400 mg diarios resulta eficaz en el tratamiento de los trastornos compulsivos de la alimentación<sup>100</sup>. Es necesaria la realización de mayor número de ensayos clínicos con vistas a conocer el posible papel del topiramato en el tratamiento de la obesidad.

### **GLP-1 (péptido análogo al glucagon-1)**

Es un péptido de 30 aminoácidos que se sintetiza en las células L de la mucosa intestinal y es segregado a la sangre en respuesta a una comida mixta<sup>101,102</sup>. Posee una secuencia de aminoácidos homóloga en el 50% a la del glucagón. Se le ha implicado en la regulación a corto plazo de la conducta alimentaria<sup>103</sup>. Su inyección intracerebroventricular en ratas inhibe la ingesta alimentaria<sup>104</sup>. En los pacientes obesos se ha observado una liberación atenuada de GLP-1 en respuesta a las comidas<sup>105</sup>. La administración intravenosa de GLP-1 a obesos induce una inhibición prolongada del apetito así como ralentización de vaciamiento gástrico<sup>106</sup>. La infusión de GLP-1 posee efectos insulíntrópicos en diabéticos tipo 2<sup>107</sup> en los que aumenta la saciedad<sup>108</sup>. Este efecto es extensivo a los pacientes obesos<sup>109</sup>.

La exendina-4, un péptido con analogía estructural del 56% con GLP-1, constituye un agonista del receptor de GLP-1. Su administración a ratas obesas induce disminución de apetito y peso<sup>110</sup> así como efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado más potentes que los de GLP-1<sup>111</sup>.

El lugar de GLP-1 o sus análogos en el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 queda aún por definir.

### **Hormona liberadora de corticotropina (CRH)**

Posee un efecto inhibitor de la ingesta cuando se inyecta en el núcleo paraventricular del hipotálamo<sup>112</sup>. La inhibición de la unión de CRH a su proteína transportadora potencia su actividad y se ha mostrado eficaz en el tratamiento de ratas Zucker<sup>113</sup>. Esta manipulación carecería de los efectos secundarios que se derivaría de la administración de CRH o sus agonistas como consecuencia de la activación global del eje hipofiso-adrenal.

### **Neuropéptido Y (NPY)**

Es un péptido de 36 aminoácidos que se sintetiza en el núcleo arcuato y es conducido al núcleo paraventricular y al hipotálamo ventromedial<sup>114</sup>. Es un potente estimulador de la ingesta cuando se inyecta en el hipotálamo<sup>114</sup>. Estimula preferentemente la ingesta de carbohidratos. Son los receptores Y1 e Y5 los implicados en el efecto de NPY sobre la ingesta. Adicionalmente, reduce la actividad simpática en el tejido adiposo pardo<sup>115</sup>. Sin embargo, los ratones transgénicos deficientes de NPY no desarrollan obesidad, por lo que el concurso de NPY no parece imprescindible en la regulación de la ingesta. Su efecto antagónico de la acción de la leptina es bien conocido. En el futuro debe valorarse la aplicabilidad de los antagonistas de NPY como posible tratamiento de la obesidad.

### **Oleil-estrona**

Es una molécula que se sintetiza en el adipocito y actúa a nivel hipotalámico reduciendo el apetito y manteniendo la termogénesis. Los resultados experimentales obtenidos en ratas abogan por un efecto reductor del peso corporal<sup>116</sup>.

### **Colecistoquinina (CCK)**

La CCK es un péptido que comparte un parecido estructural con la gastrina. Posee varias acciones como la inhibición del vaciamiento gástrico, contracción del esfínter de Oddi y esofágico superior, motilidad del intestino delgado y colon y estimulación de la secreción pancreática y gástrica. Su secreción se estimula mediante la ingesta

de proteínas y grasas fundamentalmente. Se trata en realidad de una familia de péptidos con distintas formas moleculares según el número de aminoácidos (CCK58S, CCK39S, CCK22S, CCK8S). Se encuentran en el sistema nervioso central y tubo digestivo. Se han descrito dos receptores para la CCK, CCK<sub>A</sub> y CCK<sub>B</sub>. El primero se localiza fundamentalmente en el tracto gastrointestinal y el segundo en el sistema nervioso. Parece que la CCK al unirse a su receptor CCK<sub>A</sub>, origina una contracción pilórica que retrasaría el vaciamiento gástrico, generando de esta forma una señal de saciedad, que se desplaza a través del nervio vago hasta el núcleo del tracto solitario produciendo el cese de la ingesta<sup>117</sup>. De hecho, la vagotomía parece bloquear el efecto de la CCK<sup>118</sup>. La administración de CCK-8 reduce el volumen de cada ingesta individual hasta en un 50% en ratas, pero esto se compensa realizando más comidas<sup>119</sup>. En estudios realizados mediante la administración de CCK a sujetos obesos se redujo la ingesta en un 20%<sup>120</sup>.

Además de esta acción periférica, la CCK ejerce un efecto central a través de su receptor CCK<sub>B</sub>, disminuyendo la ingesta e incrementando la actividad simpática<sup>121,122</sup>. El posible desarrollo de análogos<sup>123</sup> o de fármacos agonistas<sup>124</sup> de CCK puede ofertar nuevas posibilidades en el tratamiento de la obesidad.

### Otras perspectivas terapéuticas

La hormona MSH actúa sobre el receptor MC-4, inhibiendo la ingesta alimentaria, lo que ofrece posibilidades terapéuticas al desarrollo de agonistas de receptor MC-4<sup>125</sup>. Otras opciones pueden estar representadas por la manipulación de los efectos de la hormona concentradora de melancitos<sup>126</sup>, galanina<sup>127</sup> y péptidos opiáceos<sup>128</sup>, si bien las experiencias en estos terrenos son iniciales y se sustentan en ensayos realizados en animales de experimentación.

### RECOMENDACIONES PRÁCTICAS E INDICACIONES

El arsenal potencial para tratar farmacológicamente la obesidad está experimentando un desarrollo progresivo<sup>129,130</sup>. Los mecanismos de acción de los fármacos disponibles pueden ser en muchos casos

complementarios, lo que aboga por los efectos sinérgicos de las combinaciones entre medicamentos que operan a través de sistemas distintos.

Admitiendo que los fármacos disponibles poseen efectos secundarios, debe considerarse que la reducción ponderal que su uso ocasiona sobre las cifras esperadas tras administración de placebo resulta en mejorías muy significativas de las complicaciones derivadas de la obesidad con su consiguiente efecto sobre la tasa de morbi-mortalidad. Es importante tratar de establecer elementos predictivos de la respuesta terapéutica que permitan seleccionar el paciente y el momento más adecuado para iniciar tratamiento.

En líneas generales las recomendaciones prácticas para el empleo de fármacos en el tratamiento de la obesidad son:

- Indicarlos cuando el IMC sea superior a 30 kg/m<sup>2</sup> o a 25 kg/m<sup>2</sup> con complicaciones asociadas.
- Si no se observa una reducción ponderal superior a 2 kg o un cambio favorable en la composición corporal tras 4-8 semanas de tratamiento debe considerarse un fallo terapéutico.
- El fallo terapéutico debe conducir al aumento de dosis, la adición de otro fármaco o la suspensión del tratamiento inicial.
- La estabilización de la reducción ponderal tras un período prolongado de tratamiento no significa que el fármaco haya perdido eficacia.
- El tratamiento debe mantenerse si los beneficios superan los riesgos.

Es necesario encontrar elementos predictivos fiables que permitan seleccionar qué pacientes se beneficiarán de tratamientos farmacológicos prolongados y qué fármacos son los más idóneos en determinados colectivos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. FLEGAL KM, CARROLL MD, KUCZMARSKI RJ, JOHNSON CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1998; 22: 39-47.

2. WHO. Life in the 21<sup>st</sup> century-A vision for all. The World Health Rep. 1998. World Health Org. Geneva. Switzerland.
3. Estudio SEEDO'97. Prevalencia de la obesidad en España. Med Clin (Barc) 1998; 111: 441-445.
4. BRAY GA. Obesity: a time bomb to be defused. Lancet 1998; 352: 160-161.
5. WOLFE BE, METZGER ED, JIMERSON DC. Research update on serotonin function in bulimia nervosa and anorexia nervosa. Psychofarmacol Bull 1997; 33: 345-354.
6. BLUNDELL JE, LAWTON CL, HALFORD JCG. Serotonin, eating behavior and fat intake. Obes Res 1995; 3: 471-476.
7. DAVIS R, FAULDS D. Dexfenfluramine-an updated review of its therapeutic use in the management of obesity. Drugs 1996; 52: 696-724.
8. LAFRENIERE F, LAMBERT J, RASIO E, SERRI O. Effects of dexfenfluramine treatment on body weight and postprandial thermogenesis in obese subjects. A double blind placebo-control study. Int J Obes Relat Metab Dis 1993; 17: 25-30.
9. CONNOLLY HM, CRARY JL, MC GOON M, HENSRUD D, EDWARDS B, EDWARDS W et al. Valvular heart disease associated fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997; 337: 581-588.
10. CURZON G, GIBSON EL, OLUYOMI AO. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. Trends Pharmacol Sci 1997; 18: 21-25.
11. GOLDSTEIN DJ, RAMPEY AH, ENAS GG, POTVIN JH, FLUDZINSKI LA, LEVINE LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. Int J Obes Relat Metab Dis 1994; 18: 129-135.
12. LAWTON CL, WALES JK, HILL AJ, BLUNDELL JE. Serotonergic manipulation, meal-induced satiety and eating pattern: effect of fluoxetine in obese female subjects. Obes Res 1995; 3: 345-356.
13. HOEBEL BG. Neuroscience and appetite behavior research: 25 years. Appetite 1997; 29: 119-133.
14. CERULLI J, LOMAESTRO BM, MALONE M. Update on the pharmacotherapy of obesity. Ann Pharmacother 1998; 32: 88-102.
15. BRAY GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. Ann Intern Med 1993; 119: 707-713.
16. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long term pharmacotherapy in the management of obesity. JAMA 1996; 276: 1907-1915.
17. SILVERSTONE T. Appetite suppressant. Drugs 1992; 43: 820-836.
18. STOCK MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. Int J Obes Relat Metab Dis 1997; 21: 25-29.
19. WEINTRAUB M, RUBIO A, GOLIK A, BYRNE L, SCHEINBAUM ML. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. Clin Pharmacol Ther 1991; 50: 330-337.
20. RYAN DH, KAISER P, BRAY GA. Sibutramine: a novel agent for obesity treatment. Obes Res 1995; 3: 553-559.
21. APFELBAUM M, VAGUE P, ZIEGLER O, HANOTIN C, THOMAS F, LEUTENEGER E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomised blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. Am J Med 1999; 106: 179-184.
22. LEAN MEJ. Sibutramine-a review of clinical efficacy. Int J Obes Relat Metab Dis 1997; 21: 30-36.
23. BRAY GA, RYAN GH, GORDON D, HEIDINGSFELDER S, CERISE F, WILSON K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. Obes Res 1996; 4: 263-270.
24. JONES SP, SMITH IG, KELLY F, GRAY JA. Long-term weight loss with sibutramine. Int J Obes Relat Metab Dis 1995; 19: (Supl 2): 40.
25. ASTRUP A, TOUBRO S, CHRISTENSEN NJ, QUAAD E. Pharmacology of thermogenic drugs. Am J Clin Nutr 1992; 55: 246-248.
26. JAMES WPT, ASTRUP A, FINER N, HILSTED J, KOPELMAN P, ROSSNER S et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet 2001; 356: 2119-2125.
27. VAN GAAL LF, WAUTERS MA, PFEIFFER FW, DE LEEUW IH. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? Int J Obes Relat Metab Dis 1998; 22 (Supl 1): S38-S40.
28. FUJIOKA K, SEATON TB, ROWE E, JELINEK CA, RASKIN P, LEBOWITZ HE et al. Weight loss with sibutramine improves glycemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diab Obes Metab 2000; 2: 175-187.
29. MCMAHON FG, FUJIOKA K, SINGH BN, MENDEL CM, ROWE E, ROLSTON K et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and african american patients with hypertension. A 1 year, double-blind

- placebo-controlled, multicenter trial. Arch Intern Med 2000; 160: 2185-2191.
30. HAZENBERG BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. Cardiology 2000; 94: 152-158.
  31. CARRILLO M, BRBANY M. Últimos avances en el tratamiento farmacológico de la obesidad. Nutrición y Obesidad 1999; 2: 277-288.
  32. COMINGS DE, FLANAGAN SD, DIETZ G, MUHLEMAN D, KNELL E, GYSIN R. The dopamine D2 receptor (DRD2) as a major gene in obesity and height. Biochem Med Met Biol 1993; 50: 176-185.
  33. CINCOTTA AH, TOZZO E, SCISLOWSKI PWD. Bromocriptine/SKF 38393 treatment ameliorates obesity and associated metabolic dysfunctions in obese (ob/ob) mice. Life Sci 1997; 61: 951-956.
  34. CINCOTTA AH, MEIER AH. Bromocriptine (ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. Diabetes Care 1996; 19: 667-670.
  35. SHASHOUA VE, HESSE GW. N-docosahexaenoyl, 3 hydroxytyramine: a dopaminergic compound that penetrates the blood-brain barrier and suppresses appetite. Life Sci 1996; 58: 1347-1357.
  36. HAQ AU, BUNDRANT HM, MERCER LP. Food intake is inversely correlated with central nervous system histamine receptor (H1) concentrations in male Sprague-Dawley rats fed normal, low protein, low energy or poor quality protein diets. J Nutr 1996; 126: 3083-3089.
  37. LECKLIN A, ETU-SEPPALA P, STARK H, TUOMISTO L. Effects of intracerebroventricular infused histamine and selective H1, H2 and H3 agonists on food and water intake and urine flow in Wistar rats. Brain Res 1998; 793: 279-288.
  38. SAKATA T, YOSHIMATSU H, KUROKAWA M. Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. Nutrition 1997; 13:403-411.
  39. GUERCIOLINI R. Mode of acting of orlistat. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21 (Supl 1): 12S-23S.
  40. HADVARY P, LENGFIELD H, WOLFER H. Inhibition of pancreatic lipase *in vitro* by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. Biochem J 1998; 256:357-361.
  41. ZHI J, MELIA AT, GUERCIOLINI R, CHUNG J, KINBERG J, HAUPTMAN JB et al. Retrospective population-based analysis of dose-response (fetal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. Clin Pharmacol Ther 1994; 56:82-85.
  42. REITSMA JB, CASTRO CABEZAS M, DE BRUIN TW, ERKELENS DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. Metabolism 1994; 43:293-298.
  43. MELIA AT, ZHI J, KOSS-TWARDY SG, MIN BH, SMITH BL, FREUNDLICH NL et al. The influence of reduced dietary fat absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 35: 840-843.
  44. ZHI J, MELIA AT, KOSS-TWARDY SG, MIN B, GUERCIOLINI R, FREUNDLICH NL et al. The influence of orlistat in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 35: 521-525.
  45. GUZELHAN C, ODINK J, NIESTIJL JANSEN-ZUDEIMA JJ, HARTAMNN D. Influence of dietary composition on the inhibition of fat absorption by orlistat. J Int Med Res 1994; 22: 255-265.
  46. ZHI J, MELIA AT, FUNK C, VIGER-CHOUGNET A, HOPFGARTNER G, LAUSECKER B et al. Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. J Clin Pharmacol 1996; 36: 1006-1011.
  47. DRENT ML, POPP-SNIJDERS C, ADER HJ, JANSEN ZB, VAN-DER-VEEN EA. Lipase inhibition and hormonal status, body composition and gastrointestinal processing of a liquid high fat mixed meal in moderately obese subjects. Obes Res 1995; 3: 573-581.
  48. DRENT ML, LARSSON I, WILLIAM-OLSSON T. Orlistat (RO-18-0647), a lipase inhibitor in the treatment of human obesity; a multiple dose study. Int J Obes Rel Metab Dis 1995; 19: 221-226.
  49. TOPLAK H. The role of orlistat in weight management today. Symposium Lose weight. Gain life. 11<sup>th</sup> European Congress of Obesity. Viena 2001.
  50. HOLLANDER PA, ELBEIN SC, HIRSCH IB, KELLEY D, MCGILL J, TAYLOR T et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1288-1294.
  51. TONSTAD S, POMETTA D, ERKELENS DW. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 405-410.

52. REISMA JB, CASTRO-CABEZAS M, DE-BRUIJN TW, ERKELENS DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994; 43: 293-398.
53. JAMES WPT, AVENELL A, BROOM J, WHITEHEAD J. A one year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1997; 21 (Supl 3): S24-S30.
54. WILLIAM-OLSSON T, KROTKIEWSKI M, SJOSTROM L. Relapse reducing effects of acarbose after weight reduction in severely obese subjects. *J Obes Weight Regulation* 1985; 4: 20-32.
55. YAMASHITA J, ONAI T, YORK DA, BRAY GA. Relationship between food intake and metabolic rate in rats treated with  $\beta$ -adrenergic agonist. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 429-433.
56. TSUJII S, BRAY GA. Beta-3 adrenergic agonist (BRL-37344) decreases food intake. *Physiol Behav* 1998; 63: 723-728.
57. CANGIANO C, CECI F, CASCINO A, DEL BEN M, LANVIANO A, MUSCARITOLI M et al. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 863-867.
58. BRAY GA, SPARTI A, WINDHAUSER MM, YORK DA. Effects of two weeks fat replacement by olestra on food intake and energy metabolism. *FASEB J* 1995; 9: A439.
59. ROY J, LOVEJOY J, WINDHAUSER MM, BRAY GA. Metabolic effects of fat substitution with olestra. *FASEB J* 1995; 11: 358 A.
60. ROLLS BJ, PIRRAGLIA PA, JONES MB, PETERS JC. Effects of olestra, a noncaloric fat substitute, on daily energy and fat intakes in lean men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 84-92.
61. COTTON JR, BURLEY VJ, WESTSTRATE JA, BLUNDELL JE. Fat substitution and food intake: effect of replacing fat with sucrose polyester at lunch or evening meals. *Br J Nutr* 1996; 75: 545-556.
62. BLUNDELL JE, HALFORD JCG. Pharmacological aspects of obesity treatment: towards the 21<sup>st</sup> century. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1995; 19 (Supl 3): S51-S55.
63. RATHEISER KM, BRILLON DJ, CAMPBELL RG, MATTHEWS DE. Epinephrine produces a prolonged elevation in metabolic rate in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1046-1052.
64. ASTRUP A, BREUM L, TOUBRO S, HEIN P, QUADE F. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1992; 16:269-277.
65. ASTRUP A, BUEMANN B, CHRISTENSEN NJ, TOUBRO S, THORBEG G, VICTOR OJ et al. The effect of ephedrine/caffeine mixture on energy expenditure and body composition in obese women. *Metabolism* 1992; 41: 686-688.
66. ATKINSON RL. Use of drugs in the treatment of obesity. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 383-403.
67. POSTON WSC, FOREYT JP, BORRELL L, HADDOCK CK. Challenges in obesity management. *South Med J* 1998; 91: 710-720.
68. ARCH JR, WILSON S. Prospects for  $\beta$ -3-adrenoreceptors agonists in the treatment of obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1996; 20: 191-199.
69. YEN TT. Beta-agonists as antiobesity, antidiabetic and nutrient partitioning agents. *Obes Res* 1995; 3: 531-536.
70. CLEMENT K, VAISSE C, MANNING BS, BASDEVANT A, GUY-GRAND B, RUIZ J et al. Genetic variation in the  $\beta$ -3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333:352-354.
71. LONNQVIST F, THORNE A, NILSELL K, HOFFSTEDT J, ARNER P. A pathogenic role of visceral fat  $\beta$ -3 adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest* 1995; 95: 1109-1116.
72. CONNACHER AA, BENNET WM, JUNG RT. Clinical studies with the  $\beta$ -adrenoceptor agonist BRL 26830 A. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 258-261.
73. DANFORTH E, HIMMS-HAGEN J. Obesity and diabetes and the  $\beta$ -3 adrenergic receptor. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 362-365.
74. ITO M, GRUJIC D, ABEL ED, VIDAL-PUIG A, SUSULIC VS, LAWITTS J et al. Mice expressing human but not murine  $\beta$ -3 adrenergic receptors under the control of human gene regulatory elements. *Diabetes* 1998; 47: 1464-1471.
75. WHEELDON NM, McDEVITT DG, McFARLANE LC, LIPWORTH BJ. Beta-adrenoceptor subtypes mediating the metabolic effects of BRL 35135 in man. *Clin Sci* 1994; 86: 331-337.
76. MITCHELL TH, ELLIS RD, SMITH SA, ROBB G, CAWTHORNE MA. Effects of BRL 35135, a  $\beta$  adrenoceptor agonist with novel selectivity on glucose tolerance and insulin

- sensitivity in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1989;13: 757-766.
77. CAWTHORNE MA, SENNETT MV, ARCH JR, SMITH SA. BRL 35135, a potent and selective atypical  $\beta$ -adrenoreceptor agonist. *Am J Clin Nutr* 1992;56: 252-257.
  78. WEYER C, TATARANNI PA, SNITKER S, DANFORTH E JR, RAVUSSIN E. Increase in insulin action and fat oxidation after treatment with CL 316243, a highly selective  $\beta$ -adrenoreceptor agonist in humans. *Diabetes* 1998; 47: 1555-1561.
  79. MILAGRO FI, FORGA L, MARTÍNEZ JA. Aplicación terapéutica de los agonistas adrenérgicos  $\beta$ -3 en la obesidad y la diabetes. *Endocrinología* 1999; 46: 228-234.
  80. JOHANSSON G, MARIN P, LONN L, OTTONSON M, STENLOF K, BJORNTRORP P et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 727-734.
  81. SNYDER DK, CLEMMONS DR, UNDERWOOD LE. Treatment of obese, diet restricted subjects with growth hormone for 11 weeks. Effects on anabolism, lipolysis and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 54-61.
  82. CHONG PKK, JUNG RT, SCRIMGEOUR CM, RENNIE MJ, PATERSON CR. Energy expenditure and body composition in growth hormone deficient adults on exogenous growth hormone. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 103-110.
  83. STEIN MR, JULIS RE, PECK CC, HINSHAW W, SAWICKI JF, DELLER JJ. Ineffectiveness of human chorionic gonadotropin in weight reduction: a double-blind study. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 940-948.
  84. SHETTY KR, KALKHOFF RK. Human chorionic gonadotropin (hCG) treatment of obesity. *Arch Intern Med* 1977; 137: 151-155.
  85. WELLE S, JOZEFOWICZ R, STATT M. Failure of dehydroepiandrosterone to influence energy and protein metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1259-1264.
  86. MARIN P, HOLMANG S, GUSTAFSSON C. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res* 1993; 1: 245-251.
  87. MARIN P. Testosterone and regional fat distribution. *Obes Res* 1995; 3: 609-612.
  88. LOVEJOY JC, BRAY GA, BREESEON CS, KLEMPERER M, MORRIS J, PARTINGTON C et al. Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1995; 19: 614-624.
  89. STANKO RT, TIETZE DL, ARCH JE. Body-composition, energy-utilization and nitrogen-metabolism with a severely restricted diet supplemented with dihydroxyacetone and pyruvate. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 771-776.
  90. STANKO RT, ARCH JE, REILLY JJ, GREENAWALT KD. Inhibition of lipid deposition and weight gain with the addition of dihydroxyacetone and pyruvate to the diet after hypocaloric dietary therapy for obesity. *Clin Res* 1988; 36: 359 A.
  91. HEYMSFIELD SB, ALLISON DB, VASSELLI JR, PIETROBELLI A, GREENFIELD D, NUNEZ C. Garcinia cambogia (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent. *JAMA* 1998; 280: 1596-1600.
  92. SADAF FAROOQI I, JEBB SA, LANGMACK G, LAWRENCE E, CHEETHAM CH, PRENTICE AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-884.
  93. HEYMSFIELD SB, GREENBERG AS, FUJIOKA K, DIXON RM, KUSHNER R, HUNT T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. A randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-1575.
  94. HUKSHORN CJ, SARIS WHM, WESTERTERP-PLANTENGA MS, FARID AR, SMITH FJ, CAMPFIELD LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptine (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4003-4009.
  95. MANTZOROS CS. Editorial: Leptin as a therapeutic agent. Trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4000-4002.
  96. FRUHBECK G, DIEZ CABALLERO A, SALVADOR J, ALVAREZ-CIENFUEGOS J. Chronobiology of recombinant leptin therapy. *JAMA* 2000; 283: 1567.
  97. LANGTRY HD, GILLIS JC, DAVIS R. Topiramate: a review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54: 752-773.
  98. TETER CJ, EARLY JJ, GIBBS CM. Treatment of affective disorder and obesity with topiramate. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1262-1265.
  99. PICARD F, DESHAIES Y, LALONDE J, SAMSON P, RICHARD D. Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2000; 8: 656-663.

100. SHAPIRA NA, GOLDSMITH TD, MCELROY SL. Treatment of binge-eating disorder with topiramate: a clinical case series. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 368-372.
101. HOLST JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257-271.
102. BELL GI, SANTERRE RF, MULLENBACH GT. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983; 302: 716-718.
103. GEISELMAN PJ. Control of food intake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 815-829.
104. TURTON MD, O'SHEA D, GUNN Y, BEAK SA, EDWARDS CM, MEERAN K et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
105. RANGANATH LR, BEETY JM, MORGAN LM, WRIGHT JW, HOWLAND L, MARKS V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence. *Gut* 1996; 38: 916-919.
106. NASLUND E, GUTNIAK M, SKOGAR S, ROSSNER S, HELLSTROM PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 525-530.
107. TOFT-NIELSEN MB, MADSBAD S, HOLST JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1137-1143.
108. GUTZWILLER JP, DREWE J, GOKE B, SCHMIDT H, ROHRER B, LAREIDA J et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999; 276: 1541-1544.
109. NASLUND E, BARKELING B, KING N, GUTNIAK M, BLUNDELL JE, HOLST JJ et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1999; 23: 304-311.
110. RODRÍGUEZ DE FONSECA F, NAVARRO M, ÁLVAREZ E, RONCERO I, CHOWEN JA, MAESTRE O et al. Peripheral versus central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on satiety and body weight loss in Zucker obese rats. *Metabolism* 2000; 49: 709-717.
111. SZAYNA M, DOYLE ME, BETKEY JA, HOLLOWAY HV, SPENCER RG, GREIG NH et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141: 1936-1941.
112. KRAHN DD, GOSNELL BA, LEVINE AS, MORLEY JE. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. *Brain Res* 1988; 443: 63-69.
113. HEINRICHS SC, LAPSANSKY J, BEHAN DP, CHAN RK, SAWCHENKO PE, LORANG M et al. Corticotropin-releasing factor-binding protein ligand inhibitor blunts excessive weight gain in genetically obese Zucker rats and rats during nicotine withdrawal. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 15475-15480.
114. LEIBOWITZ SF. Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *Trends Neurosci* 1992; 15: 491-497.
115. EGAWA M, YOSHIMATSU H, BRAY GA. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol* 1991; 260: 328-334.
116. ADAN C, CABOT C, VILA R, GRASA MM, MASANES RM, ESTEVE M et al. Oleoyl-estrone treatment affects the ponderostat setting differently in lean and obese Zucker rats. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1999; 23: 366-373.
117. RL CORWIN, J GIBBS, GP SMITH. Increased food intake after type A but not type B cholecystokinin receptor blockade. *Physiol Behav* 1991; 50: 255-258.
118. GA BRAY, DA YORK. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 1979; 59: 719-809.
119. J GIBBS, RC YOUNG, GP SMITH. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-495.
120. GP SMITH, J GIBBS. Satiating effect of cholecystokinin. *Ann NY Acad Sci* 1994; 713: 236-241.
121. JN CRAWLEY, RL CORWIN. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides* 1994; 15: 731-755.
122. H YOSHIMATSU, M EGAWA, GA BRAY. Effects of cholecystokinin on sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue. *Brain Res* 1992; 597: 298-303.
123. MORAN TH, SAWYER TK, SEEB DH, AMELIO PJ, LOMBARD MA, MC HUGH PR. Potent and sustained satiety actions of a cholecystokinin octapeptide analogue. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 286-290.
124. HENKE BR, WILLSON TM, SUGG EE, CROOM DK, DOUGHERTY RW JR, QUEEN KL et al. 3-(1H-

- indazol-3-ylmethyl)-1, 5-benzodiazepines: CCK-A agonists that demonstrate oral activity as satiety agents. *J Med Chem* 1996; 39: 2655-2658.
125. STRADER CD, HWA JJ, VAN HECK M, PARKER EM. Novel molecular targets for the treatment of obesity. *Therapeutic Focus* 1998; 3: 250-256.
126. QU D, LUDWIG DS, GAMMELTOFT S, PIPER M, PELLEYMOUNTER MA, CULLEN MJ et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior. *Nature* 1996; 380: 243-247.
127. BECK BB, NICOLAS JP, BURLET C. Galanin in the hypothalamus of fed and fasted lean and obese Zucker rats. *Brain Res* 1993; 623: 124-130.
128. ATKINSON RL. Naloxone decreases food intake in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 196-198.
129. BRAY GA, GREENWAY FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20: 805-875.
130. LEONHARDT M, HRUPKA B, LANGHANS W. New approaches in the pharmacological treatment of obesity. *Eur J Nutr* 1999; 38: 1-13.