

Obesidad. Un problema de peso. El papel terapéutico actual y maduro de la sibutramina. El peso de la evidencia

Enrique C Morales Villegas,* Carlos A González García,** Hugo R Hernández García***

RESUMEN

En este artículo se revisa la información más reciente sobre el efecto terapéutico de la sibutramina en los estados de sobrepeso y obesidad con y sin comorbilidades. Ambos, el sobrepeso y la obesidad central, a través de la disfunción adipocitaria y la lipotoxicidad son inductores de resistencia a la insulina y con ello de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, por ello es deseable cualquier estrategia encaminada al control del peso corporal. La sibutramina es un fármaco que a lo largo de 10 años, tanto en estudios clínicos como en el seguimiento postcomercialización, ha demostrado su eficacia y su seguridad para la reducción ponderal. La sibutramina es un inhibidor de la recaptura de serotonina y de noradrenalina en el SNC, especialmente en el hipotálamo. El incremento paracrino de dichos neurotransmisores, ligandos de los receptores $\alpha 1$ y $\beta 1$ adrenérgicos, así como de los 2A/2C serotoninérgicos, provoca estimulación y mantenimiento de la saciedad. Colateralmente, la sibutramina limita la regulación a la baja del metabolismo basal asociado a la reducción ponderal y estimula la termogénesis adipocitaria por activación de los receptores periféricos $\beta 3$ adipocitarios. En los estudios clínicos de largo plazo, se ha documentado una reducción ponderal promedio de 10.2 kilos en 24 meses con el empleo de 10 a 15 mg de sibutramina. Lo anterior con una mejoría global en los marcadores de riesgo cardiometabólico, especialmente del perfil lipídico y glucémico. Estos efectos favorables están bien documentados tanto en obesidad como en sobrepeso asociadas o no a comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipidemia. A más de 10 años de su comercialización la sibutramina es una buena alternativa en el manejo integral de los individuos con sobrepeso y obesidad.

Palabras clave: Sibutramina, reducción de peso, riesgo cardiometabólico.

ABSTRACT

This article reviews the most recent information of therapeutic effect of Sibutramine in overweight and obesity states with and without co-morbidities. Overweight and central obesity, through adipocyte dysfunction and lipotoxicity, are inducers of insulin resistance and the consequent Diabetes mellitus type 2 and cardiovascular disease, making desirable any strategy directed to control of corporal weight. Sibutramine is a drug which has shown efficacy and safety to weight loss in 10 years mainly in clinical trials and postmarketing surveillance. Sibutramine is a neurotransmitter reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine in CNS, specially in hypothalamus. Paracrine increase of neurotransmitters, which are ligands of $\alpha 1$ and $\beta 1$ adrenergic receptors and 2A/2C serotonin receptors, causes stimulation and maintenance of satiety. In addition, Sibutramine limits down regulation of basal metabolism associated to weight loss and stimulates thermogenesis of adipocytes via activation of adipocyte $\beta 3$ peripheral receptors. In long term clinical trials, has been documented mean weight loss of 10.2 kilograms in 24 months with 10 to 15 mg of Sibutramine. And also have global improve in cardiac and metabolic risk markers, specially lipidic and glycemic profile. These favorable effects are well documented of both obesity and overweight associated or not to comorbidity like Diabetes mellitus type 2, hypertension and dyslipidemia. Sibutramine is a good alternative on integral treatment of overweight and obese patients, after 10 year of marketing.

Key words: Sibutramine, weight loss, cardiometabolic risk.

INTRODUCCIÓN

Esta puesta al día sobre sibutramina tiene como objetivo destacar los aspectos más importantes del sobrepeso y la obesidad como condiciones causales de enfermedad cardiovascular y/o de diabetes mellitus tipo 2. En forma paralela, este artículo destaca el pa-

* Director del Centro de Investigación Cardiometabólica, Aguascalientes, Ags.

** Gerente Médico Abbott Laboratories de México, Profesor Titular de Fisiología, Facultad de Medicina UNAM.

*** Jefe de la División de Cardiología y Tórax del Hospital de Especialidades Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico de Occidente, Guadalajara, Jal.

pel terapéutico relevante de la sibutramina, como un fármaco que a lo largo del último decenio, ha demostrado ser eficaz y seguro en la reducción ponderal y en la modificación favorable de las comorbilidades asociadas.

A prácticamente 10 años de su aprobación por la FDA, la sibutramina ha demostrado la eficacia clínica de su mecanismo de acción –inhibición de la recaptura en SNC de serotonina y noradrenalina, con incremento y mantenimiento de la saciedad e incremento del gasto energético termogénico–, con una reducción ponderal absoluta promedio de 7 kg a los 24 meses de tratamiento. Así mismo, la sibutramina ha evidenciado modificar positivamente el perfil hemodinámico-metabólico del enfermo obeso con otras comorbilidades y contar con un perfil de seguridad y tolerancia muy satisfactorias.

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA PATOGENICA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

Se define sobrepeso como un índice de masa corporal entre $\geq 25 \text{ kg} \times \text{m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg} \times \text{m}^2$ y obesidad $> 30 \text{ kg} \times \text{m}^2$. En ciertas poblaciones como Japón, el sobrepeso se diagnostica con un índice de masa corporal $\geq 23 \text{ kg} \times \text{m}^2$ y la obesidad $\geq 27 \text{ kg} \times \text{m}^2$. El sobrepeso y la obesidad son una epidemia que invade al 50% de la población de nuestro mundo occidental, población caracterizada por un estilo de vida en el cual el sedentarismo y la ingesta de alimentos con una elevada carga glucémico-lipídica desde edades tempranas de la vida, en forma crónica y en cantidades suprafiológicas, son la regla.¹

Los mecanismos que determinan el potencial patogénico de la obesidad, especialmente la visceral, han sido extensamente analizados en publicaciones recientes.² Destacan los fenómenos de adipotoxicidad y de interacción «cross-talk» adipocito-leucocitaria como los dos mecanismos implicados en el estado de resistencia posreceptor a la insulina e inflamación subclínica. Ambos, iniciadores de la disfunción y del daño endotelial, así como de las alteraciones metabólico-hemodinámicas (dislipidemia, hipertensión arterial y disglucemia) que cuando son secundarios a obesidad visceral conocemos como síndrome metabólico.

Aquel, el síndrome metabólico, se asocia a un incremento exponencial en la incidencia de enfermedad cardiovascular por aterotrombosis y/o de diabetes mellitus tipo 2, ambas primerísimas causas de invalidez y muerte en nuestra sociedad «desarrollada».^{1,2}

Sólo por lo anterior se justifica cualquier esfuerzo dedicado a reducir la aparición de nuevos casos de sobrepeso-obesidad y a controlar en la mejor forma los ya existentes.

FISIOPATOLOGÍA DEL SOBREPESO-OBESIDAD

Dado que nuestro organismo es una maquinaria de combustión interna y requiere el consumo de alimentos como fuente de energía para contrarrestar su tendencia al desorden interno o entropía, la sensación de apetito es vital para inducir la ingesta de aquéllos en forma de carbohidratos, grasas y proteínas. Los carbohidratos y las grasas son las principales fuentes de energía, ya que a través de la glucólisis y la betaoxidación son transformados en acetil-CoA. Esta última es incorporada al ciclo del ácido tricarboxílico y posteriormente al proceso de la fosforilación oxidativa para la generación de fosfatos de alta energía o ATP, molécula que es la «moneda» energética de nuestro organismo.³

La sensación opuesta al apetito es la saciedad y ella es inducida una vez que los requerimientos energéticos del organismo han sido satisfechos. De otra forma, la sensación de apetito sería perenne.

El balance entre los estados de apetito y saciedad está regulado por el hipotálamo y su ruptura puede inducir estados de obesidad o de caquexia. El hipotálamo ventromedial recibe por vía endocrina –asa aferente–, la información periférica sobre el balance energético. Dicha información es procesada en los núcleos hipotalámicos, periventricular y lateral y emite por vía paracrina –asa intra-hipotalámica–, información a otras zonas del hipotálamo, al sistema límbico y/o al sistema nervioso periférico con el fin de equilibrar el estado energético de nuestro organismo –asa eferente–.^{4,5}

Asa aferente orexigénica. Un balance energético negativo por el ayuno, induce la síntesis y secreción de ghrelina por las células «A like» del estómago. Esta hormona alcanza su acmé al inicio de la ingesta alimenticia y declina en el transcurso de la misma. Por vía endocrina estimula a los receptores de hormona de crecimiento en el núcleo ventromedial y con ello la síntesis y secreción de Neuro-Peptide-Y o NPY y A-Gouty-Related-Peptide o AGRP. Ambas moléculas por vía paracrina estimulan a los receptores de melanocortina 3 y 4 del núcleo paraventricular y con ello la sensación de apetito. A partir de la estimulación del núcleo periventricular y a través del núcleo motor-dorsal se activa el parasimpático y con ello fenómenos periféricos de acumulación de energía

y reducción del gasto energético en reposo, equilibrando así el balance energético negativo que disparró el ayuno.⁶

Vía aferente anorexigénica o de la saciedad. Un balance energético positivo por la ingesta aguda y/o crónica de alimentos, induce la síntesis y secreción de incretinas y ellas estimulan la síntesis y secreción directa de insulina e indirecta de leptina.

La leptina es una hormona sintetizada y secretada por el adipocito. Su síntesis y secreción son estimuladas principalmente por la insulina.⁷ Alcanza su pico máximo cuando el depósito adipocitario de triglicéridos es suficiente y declina con el ayuno prolongado. Por vía endocrina cruza la barrera hematoencefálica, estimula a los receptores «Cytokine-Kinase-2» o CK2 en el núcleo ventromedial y con ello la síntesis y secreción de «Melanocyte-Stimulating-Hormone» o MSH y «Cocaine-Amphetamin-Regulated-Transcript» o CART. Estas moléculas por vía paracrina estimulan a los receptores de melanocortina 3 y 4 del núcleo lateral, y con ello la sensación de saciedad. En conjunto al efecto anterior, la leptina estimula en el sistema límbico la recaptura de dopamina, bloqueando la sensación hedónica del comer y a través del núcleo cerúleo activa el sistema nervioso simpático y con ello fenómenos periféricos de incremento del gasto energético en reposo, equilibrando el balance energético positivo en el mediano y largo plazo.⁸⁻¹³

La insulina es una hormona sintetizada y secretada por la célula pancreática beta. Su síntesis y secreción son estimuladas por las incretinas (hormonas gastrointestinales) «Glucosa-Dependent-Insulinotropic-Polypeptide» o GDIP, «Gastric-Inhibitory-Polypeptide» o GIP y «Glucagon-Like-Polypeptide-1» o GLP1, alcanza su nivel máximo con la ingesta de disacáridos, especialmente sucrosa, y declina con el ayuno, aun siendo breve.^{14,15} Por vía endocrina, al igual que la leptina, cruza la barrera hematoencefálica, estimula a los receptores específicos de insulina en el núcleo ventromedial y con ello la síntesis y secreción de MSH y CART, la activación de receptores melanocortina 3 y 4 del núcleo lateral, la liberación de neurotransmisores y la sensación de saciedad. En forma también similar a la leptina bloquea la sensación hedónica del comer e incrementa, vía simpática, el gasto energético en reposo, equilibrando el balance energético positivo en el corto plazo.¹⁶⁻¹⁹ La acción de la insulina y la leptina se complementan, la primera equilibra el balance energético positivo en el corto plazo y estimula la síntesis y producción de la segunda para mantener dicho equilibrio en el mediano y largo plazo.

Es importante destacar que si bien la ingesta alimenticia es estimulada predominantemente por un balance energético negativo, ella también puede ser estimulada por la activación del sistema límbico. Una sensación gratificante, hedónica o placentera de un alimento paladeable, activa una respuesta orexigénica y lipogénica, independiente a la despertada por el balance energético negativo. En este sistema participa la estimulación de los receptores CB-1 del hipotálamo y del adipocito eufuncional, por sustancias endógenas conocidas como endocannabinoides (anadamida y 2-araquidonilglicerol). La estimulación de dichos receptores en el hipotálamo y en el adipocito, ocasiona un balance energético positivo denotado por un efecto orexigénico y por acúmulo periférico de triglicéridos.²⁰

Estímulos como el frío, el estrés y el ayuno forzado inducen a un balance energético negativo por aumento del gasto o por deficiencia del aporte de energía. Para mantener el balance energético, el organismo consume los depósitos de energía acumulados en forma de glucógeno y/o triglicéridos. Este proceso es mediado por la activación eferente del sistema simpático a partir del núcleo cerúleo. Así, se estimula la glucogenólisis y la lipólisis por los siguientes mecanismos: Síntesis y secreción de glucagón, TSH y hormonas tiroideas, incremento del flujo sanguíneo muscular esquelético y activación de los receptores β 3 adipocitarios.²¹

En contraparte, la ingesta de sustratos energéticos como la glucosa y las grasas, determinan un balance energético positivo por exceso del aporte de energía. Para mantener neutral el balance energético, el organismo en una primera fase activa al asa aferente anorexigénica y a la eferente simpática leptino e insulino-dependiente (periférica-neural). Sin embargo, si el balance energético positivo se torna crónico y/o excesivo y los niveles de glucosa y ácidos grasos libres plasmáticos no pueden mantenerse en límites fisiológicos a través de una reducción en la ingesta y/o el incremento del gasto energético, el sistema parasimpático a través del núcleo motor dorsal estimulará la síntesis de insulina, hormona que en su asa eferente (neural-periférica), inducirá hasta cierto límite, la captación de glucosa y AGL en el hepatocito y en el adipocito respectivamente por medio de la activación de la glucogenogénesis y la lipogénesis y la inhibición de la gluconeogénesis y la lipólisis.²²

En conclusión, nuestro balance energético se mantiene en un fino equilibrio gracias a la neuroregulación sobre los mecanismos de apetito-saciedad, placer-ausencia de placer por paladear y ahorro-gas-

to de energía. Cuando este equilibrio se distorsiona aparecen dos trastornos polares, la obesidad y la caquexia, sobre el primero y su asociación con la comida rápida se ocupa el siguiente apartado.

COMIDA RÁPIDA COMO CAUSA PRINCIPAL DE OBESIDAD VISCERAL

El consumo de comida rápida es obesogénica por las siguientes características:⁴

- a) Alta densidad energética.
 - b) Alto contenido de grasa.
 - c) Alto índice-carga glucémica.
 - d) Efecto fructosa.
 - e) Bajo contenido de fibra.
 - f) Bajo contenido de calcio.
- a) Alta densidad energética. El contenido de energía por gramo de alimento, define a la densidad energética. El alto contenido de carbohidratos y grasas y el bajo de fibra, determinan que la comida rápida sea energéticamente densa. Una dieta tradicional nativa tiene una densidad energética de 450 kJ por 100 g, mientras que su equivalente en gramos de comida rápida aporta en promedio 1,100 kJ.²³
- Dado que el consumo alimenticio humano se rige conscientemente más por el volumen y peso de un alimento que por su contenido energético, el consumo crónico de alimentos de alta densidad energética ocasiona un balance energético positivo que no es compensado generalmente ni al corto ni al largo plazo.^{24,25} Este fenómeno sucede por dos mecanismos. El primero, porque generalmente no llevamos a la conciencia el contenido energético de los alimentos y el segundo y más importante es que la comida «chatarra», tiene la capacidad de estimular el apetito y la ingesta, vía el sistema límbico, independientemente del alto valor energético del alimento.²⁶
- b) Alto contenido de grasa. La ingesta de grasa por su alto valor energético es un predictor independiente de obesidad y la comida rápida aporta un alto contenido de grasa saturada. La ingesta de grasa potencia el efecto insulínico de la ingesta de carbohidratos. Este hecho en el corto plazo genera hiperinsulinemia compensadora con lipogénesis en el corto plazo e hiperinsulinemia no compensadora por resistencia a la insulina y lipólisis en el largo plazo.²⁷⁻²⁹

Los AGL no saturados (ácido linoleico y eicosapentanoico), son estímulos potentes para la secreción y sensibilización de la insulina.³⁰⁻³² Sin embargo los AGL saturados (laurato y palmitato), si bien inducen síntesis y secreción insulínica, también provocan resistencia celular a la hormona por interferir con la acción de su principal enzima orquestadora intracelular, la PI3K o «Phosphatidil-Inositol-3-Kinase».^{33,34} Este fenómeno no sólo provoca RI en las células del eje metabólico y en las células endoteliales, también provoca inhibición del efecto aferente (periférico-neural) de la insulina y la leptina sobre el núcleo ventromedial y por ende bloquea sus señales anorexigénicas, antihedónicas e incrementadoras del gasto energético de reposo.^{35,36}

- c) Alto índice y carga glucémica. La comida rápida se caracteriza por una alta proporción de alimentos con un elevado índice glucémico y por ende altas cargas glucémicas. El índice glucémico es inversamente proporcional al tamaño del sacárido y al contenido de fibra y se define como el área bajo la curva de glucemia en una prueba de tolerancia oral con una carga de un alimento dado, comparada con la de una carga equivalente en gramos de glucosa.³⁷⁻³⁹

Como ya se anotó, la carga glucémica de un alimento es el principal determinante de la síntesis y secreción de insulina –demanda insulínica– y con ello de la glucogenogénesis y la lipogénesis. En situaciones de síntesis, secreción y sensibilidad a la insulina normales, la ingesta de un alimento con alta carga glucémica induce una fase hiperglucémica rápidamente compensada, seguida de una fase de hipoglucemia relativa inductora de apetito y de reingesta. Lo anterior favorece un ciclo intermitente con intervalos de 4 a 6 horas de glucogenogénesis y lipogénesis. En paralelo se ha demostrado que los alimentos con alta carga glucémica se asocian a un apetito incrementado, una saciedad disminuida, un incremento en el consumo alimentario voluntario «hedónico» y una reducción en el gasto energético de reposo.^{40,41} A largo plazo, las altas cargas glucémicas son diabéticas por mecanismos de glucotoxicidad, lipotoxicidad y sobredemanda insulínica con falla secundaria de la célula beta.^{42,43}

- d) Efecto fructosa. El azúcar de mesa es un disacárido que contiene 50% de glucosa y 50% de fructosa. Sin embargo, el edulcorante usado predominantemente en la preparación de comida rápida es el jarabe derivado de maíz, el cual tiene una mayor concentración de fructosa y es más eco-

nómico que el azúcar normal. La fructuosa, independientemente de su carga energética, está asociada a obesidad y diabetogénesis por los siguientes mecanismos.^{44,45}

La absorción intestinal y la captación celular de fructuosa están mediadas por los transportadores de membrana tipo Glut-5, los cuales tienen una alta densidad en el enterocito y en el hepatocito y baja en el miocito esquelético y en el adipocito. En el citoplasma del hepatocito, la fructuosa es convertida en fructuosa 1-6 fosfato y a diferencia de la glucosa, se incorpora al ciclo de la glucólisis más allá del paso regulatorio inhibitorio determinado por la fosfofructoquinasa. Normalmente el acúmulo de productos finales de la glucólisis (NADPH, ATP y piruvato) regula a la baja la actividad de la fosfofructoquinasa y con ello se inhibe esta vía generadora de piruvato. Este «switch» no es activado por la incorporación de la fructuosa a la glucólisis y por ende existe un exceso de productos terminales e intermedios de la glucólisis. Al existir un exceso de piruvato, se generará un incremento en la concentración de acylCoA derivado de la glucólisis y se inhibe la incorporación de AGL al proceso de la betaoxidación. Este fenómeno de acúmulo de AGL en conjunto con el incremento de glicerol (producto intermedio de la glucólisis) aumenta el sustrato para la síntesis de triglicéridos y lipoproteínas ricas en ellos o VLDL.⁴⁶

La fructuosa tiene una capacidad menor a la de la glucosa para inhibir la síntesis y secreción de ghrelina, así como para estimular las de insulina y leptina, por lo cual determina en gran parte la incapacidad de la comida rápida de inhibir el apetito y activar la saciedad.^{47,48}

- e) Bajo contenido de fibra. La comida rápida se caracteriza por un bajo contenido de fibra. El contenido de fibra en la alimentación tiene una relación inversa con la incidencia de obesidad, hiperinsulinemia, RI y DM2.⁴⁹

Dado que la fibra está constituida por celulosa (polisacárido de glucosa contenido en la estructura de plantas), la ingesta de un alto contenido de fibra determina: Menor índice-carga glucémica y menor densidad energética; mayor sensación de saciedad; mayor tiempo de vaciamiento gástrico y de absorción de glucosa. Por lo anterior, la demanda insulínica tras la ingesta de fibra es un proceso más fisiológico, reduciendo con ello la hiperinsulinemia y sus consecuencias. La fibra también «arrastra» hacia el colon los AGL contenidos

en los alimentos, allí los AGL son fermentados y convertidos en AGL de cadena corta, los cuales a diferencia de los de cadena larga, incrementan la sensibilidad a la insulina.⁵⁰

- f) Bajo contenido lácteo. La comida rápida es baja en calcio. La ingesta de productos lácteos se ha asociado a una reducción en la incidencia de obesidad y de RI, muy probablemente por su alto contenido de calcio. Los mecanismos para explicar dicho fenómeno benéfico son al menos los 3 siguientes:⁵¹⁻⁵³ Bajo índice-carga glucémica; incremento en la excreción fecal de grasa y reducción de la lipogénesis con incremento de la lipólisis por reducir la concentración de vitamina D-3.

SIBUTRAMINA EN EL TRATAMIENTO DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

a) Mecanismo de acción

La sibutramina es un inhibidor de la recaptura de serotonina (5-HT) y de noradrenalina en el SNC, especialmente en el hipotálamo. El incremento paracrino de dichos neurotransmisores, ligandos de los receptores $\alpha 1$ y $\beta 1$ adrenérgicos, así como de los 2A/2C serotoninérgicos, provoca estimulación y mantenimiento de la saciedad por su acción en los núcleos hipotalámicos.^{54,55} Colateralmente, la sibutramina limita la regulación a la baja del metabolismo basal asociado a la reducción ponderal y estimula la termogénesis adipocitaria por activación de los receptores periféricos $\beta 3$ adipocitarios vía neural-periférica eferente.^{56,57}

A diferencia de otros fármacos, la sibutramina no induce anorexia, sino que estimula y mantiene la saciedad, esto es porque, en comparación con otras drogas como la dexfenfluramina y la fenteramina no induce la liberación de neurotransmisores.⁵⁸ La sibutramina impide la recaptura de los neurotransmisores y por ello tiene un efecto «más fisiológico» evitando la depleción sináptica de neurotransmisores. La sibutramina no inhibe a la Mono-Amino-Oxidasa -MAO-.⁵⁹ Este diferente mecanismo de acción explica porqué, la sibutramina a diferencia de los otros fármacos referidos, no ocasiona adicción ni trastornos del estado de ánimo,^{60,61} así como tampoco efectos secundarios por inhibición de la MAO.

El efecto clínico principal de la sibutramina es el estímulo y el mantenimiento de la saciedad con reducción del hambre-antojo «snacking» por los carbohidratos y los azúcares.^{62,63} Este efecto clínico, como ya fue referido, se explica por la inhibición de la recaptura de 5-HT (5 Hidroxi-Triptamina o Serotonina) y de noradrenalina en el hipotálamo.

La reducción promedio de la ingesta calórica con sibutramina es de 310 kcal/día, comparada con placebo. Dicho déficit energético diario, equivale en un periodo de 3 meses a 27,900 kcal o 4 kg de peso, reducción ponderal que puede ser progresiva a lo largo del tiempo y alcanzar los 12 kg.⁶⁴ El segundo efecto clínico de la sibutramina es el incremento del gasto energético al aumentar la termogénesis en el tejido adiposo no subcutáneo por estimulación adrenérgica de los receptores $\beta 3$. El gasto energético promedio diario con sibutramina es de 100 kcal/día.^{56,57}

Así la sibutramina produce la reducción ponderal, al limitar la ingesta calórica por estimular y mantener la saciedad, al inhibir la regulación a la baja del metabolismo basal asociada a la reducción ponderal y al incrementar el gasto energético por la termogénesis adipocitaria.

b) Efecto terapéutico en obesidad sin comorbilidades

La evidencia clínica sobre la eficacia y la seguridad con sibutramina en individuos con sobrepeso-obesidad sin comorbilidades, se desprende de 3 ensayos clínicos.⁶⁵⁻⁶⁷ Así mismo, sibutramina también cuenta con información clínica derivada de análisis postcomercialización.⁶⁸

Sibutramina -10 y 15mg-, es una droga aprobada a partir de 1997 en Estados Unidos y posteriormente en Europa, México y más de 80 países. Su indicación es la de tratamiento adyuvante a la dieta y al ejercicio en individuos con IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad) o bien individuos con IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso), más algún factor de riesgo cardiometabólico como hipertensión arterial o diabetes mellitus con o sin dislipidemia.

El esquema de tratamiento debe iniciar con la dosis de 10 mg y en caso de buena tolerancia y un resultado subóptimo -pérdida ponderal $< 2 \text{ kg}$ en 4 semanas de tratamiento-, la dosis puede incrementarse a 15 mg. Los individuos que no tienen una pérdida ponderal $> 2 \text{ kg}$ en 4 semanas con la dosis de 15 mg, se consideran refractarios al fármaco y se recomienda la discontinuación del mismo.

La reducción ponderal con sibutramina es dosis-dependiente. Su efecto es progresivo con dosis de 1 a 30 mg. De acuerdo a lo publicado por el estudio STORM, el efecto terapéutico benéfico de sibutramina se mantiene al menos por un bienio. En este estudio se documentó que el promedio de kilos perdidos fue de 12 kg en los primeros 6 meses de tratamiento con 10 mg de sibutramina, manteniendo una media de pérdida ponderal de 10.2 kg al 2º año de trata-

miento contra 3 kg en el grupo control, es decir una diferencia a favor de sibutramina, estadísticamente significativa de 7 kg a los 24 meses de tratamiento.

En el análisis unificado del efecto de sibutramina comparado con placebo a 12 meses de tratamiento, un 63% de los individuos tratados con sibutramina *vs* un 24% en el grupo de placebo, lograron una pérdida ponderal $> 5\%$ y un 31% de los enfermos tratados con sibutramina *vs* 8% en el grupo placebo, alcanzaron una pérdida ponderal $> 10\%$ respecto al peso basal.

c) Efecto terapéutico en obesidad con comorbilidades

La asociación entre sobrepeso-obesidad y sus comorbilidades es causal. La hipertensión arterial por disregulación hemodinámica, al igual que la dislipidemia aterogénica por disregulación lipídica y la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 por disregulación glucémica en el enfermo con sobrepeso-obesidad central están determinadas esencialmente por el estado de resistencia a la insulina adipocéntrico con disfunción endotelial, disfunción adipocito-leucocitaria con producción de citoquinas, hormonas contrarreguladoras como esteroides y angiotensinógeno entre otras, e hiperinsulinismo con sobreestimulación de los sistemas nervioso simpático y RAA e incremento en las resistencias arteriolas y en la reabsorción renal de sodio-agua.²

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La sibutramina por un efecto intrínseco a su mecanismo de acción -activación del SNC-, incrementa entre 3 y 7 latidos por minuto la frecuencia cardiaca y entre 2 y 3 mmHg la presión arterial media. Sin embargo, este efecto hemodinámico no se ha asociado con un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares.⁶⁹

El efecto terapéutico global de la sibutramina en los enfermos con sobrepeso-obesidad e hipertensión arterial es positivo. El empleo de sibutramina 10 mg en dicha población, en conjunto con una reducción ponderal superior al placebo, también se asocia a una reducción en los índices de obesidad visceral-índice cintura/cadera y cociente grasa visceral/grasa subcutánea-, una mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina y una estabilización en los niveles de leptina a pesar de la reducción ponderal.⁷⁰ Todo lo anterior, en ausencia de incremento significativo en las cifras de tensión arterial medida por monitoreo ambulatorio de 24 h. En el conocimiento de que la

leptina es una adipohormona generadora de saciedad e incremento del gasto energético, la meseta en el nivel de leptina, si bien aún no corroborado, podría explicar el porqué el efecto de saciedad y la reducción ponderal, se sostienen a lo largo del tiempo con sibutramina.

Reforzando el efecto global positivo de la sibutramina en los individuos con hipertensión arterial, está demostrada una reducción significativa de la masa miocárdica ventricular izquierda en la población con obesidad e hipertensión arterial.⁷¹

Finalmente, existe una tendencia significativa a la baja a favor de sibutramina, en la puntuación de riesgo cardiovascular por la escala de Framingham con una relación directamente proporcional a la magnitud de la reducción ponderal.

De tal forma que la sibutramina puede prescribirse en forma segura en el enfermo obeso con hipertensión arterial controlada. Los criterios para su discontinuación son un incremento de > 10 latidos por minuto y/o de > 10 mmHg en la presión arterial sistólica respecto a las medidas basales (promediando 3 mediciones).

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Al igual que con otras comorbilidades, la asociación entre sobrepeso-obesidad y diabetes mellitus tipo 2 es causal. La evolución hasta DM-2 inicia con una predisposición genética –receptores insulínicos «de mala calidad»–, evoluciona hacia la resistencia a la insulina y concluye con la falla cuali y cuantitativa de la célula β pancreática.

Una reducción ponderal entre 5 y 10%, disminuye el riesgo de DM-2 hasta en un 50%, luego entonces ha de ser imperativa la reducción ponderal en este tipo de enfermos. Sin embargo, la dificultad para la reducción ponderal en el enfermo obeso con diabetes mellitus tipo 2 es mayor. Este fenómeno es explicado por varios mecanismos, a saber. Los enfermos con DM-2 generalmente son de mayor edad y padecen otras comorbilidades que limitan el apego a la dieta y al ejercicio; los programas de dieta generalmente están enfocados a la reducción de la carga glucémica más que a la reducción ponderal; la mayoría de las terapias hipoglucemiantes como las sulfonilureas, las glitazonas y la insulina favorecen la ganancia de peso y, finalmente el enfermo con DM-2 generalmente evolucionó de obesidad hacia la enfermedad a pesar de múltiples intentos previos de reducción ponderal (sesgo de población). Por ello, la población obesa con DM-2 merece especial atención y énfasis terapéu-

ticos, ya que es la que tiene mayor riesgo cardiometabólico y paradójicamente, también es la que tiene los índices más altos de refractariedad a las estrategias no farmacológicas y farmacológicas reductoras de peso.

La mejoría en el perfil hemodinámico-metabólico en la población con DM-2 y obesidad está en relación directa y proporcional a la magnitud de la reducción de peso. Una reducción absoluta de 9.9 kg determina una mejoría significativa en la reducción de: - 1.1% de HbA1c, - 1.6 mmol/L de glucosa, - 0.5 mmol/L de triglicéridos y en el incremento + 0.1 mmol/L de colesterol HDL. Estas cifras podrían aparentar poca importancia, sin embargo una reducción de 1% en la cifra de HbA1c determina una reducción de - 21% en complicaciones de DM-2, - 25% en mortalidad asociada a DM-2, - 17% en mortalidad total, - 18% en infarto miocárdico y - 35% en complicaciones por microangiopatía.

El análisis conjunto de los estudios de sibutramina en población con sobrepeso-obesidad y DM-2,⁷²⁻⁷⁵ permite establecer que, la administración de sibutramina 15 mg al día, en enfermos con sobrepeso-obesidad y DM-2 favoreció que 50% tuvieran una reducción ponderal de > 5% y 20% de > 10%. Estas cifras fueron estadísticamente significativas al compararse con placebo e independientes al tipo de tratamiento hipoglucemiante de la población analizada.

Conjuntamente a la reducción de peso, el empleo de sibutramina en población con DM-2 determina una reducción estadísticamente significativa en el perímetro de cintura abdominal y en las cifras de HbA1c (10% de reducción de cintura abdominal = 1.3% de reducción de HbA1c). El perfil lipídico también mejora en función directa de la reducción ponderal con reducción significativa en el nivel de triglicéridos e incremento igualmente significativo en el de colesterol-HDL.

d) Precauciones con el empleo de sibutramina

No existe experiencia clínica con el uso de sibutramina en menores de 18 años o mayores de 65 años de edad. Así mismo, no existen reportes de eficacia en enfermos con insuficiencia renal y/o hepática graves ni en mujeres embarazadas o en lactación. Enfermos con desórdenes psiquiátricos del apetito y/o adicciones no deben ser tratados con sibutramina al igual que enfermos con hipertensión arterial no controlada y/o enfermedad cardiovascular inestable –falla cardíaca, insuficiencia coronaria, arritmias etc–. Por protocolo, los enfermos con glaucoma de ángulo estrecho no han sido estudiados, y por ende, no deben tratarse con sibutramina.⁷⁶

CONCLUSIÓN

La sibutramina es un medicamento con 10 años de experiencia clínica postcomercialización y por ende con muchos millones de prescripciones. Este fármaco ha demostrado un perfil de eficacia y seguridad satisfactorias como medicamento adyuvante en el tratamiento del sobrepeso con comorbilidades y en la obesidad con o sin comorbilidades.

Comparada con placebo, la reducción ponderal absoluta a 24 meses es de 7 kg a favor de la sibutramina y a pesar de sus efectos sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica, el efecto neto en la subpoblación con hipertensión arterial es positivo, con una reducción en la masa miocárdica y en el puntaje de riesgo cardiovascular evaluado por la escala de Framingham.

En la subpoblación con DM-2, la sibutramina a dosis de 15 mg ha mostrado una reducción ponderal superior y significativa al compararse con placebo, ligada a la mejoría también significativa en el perfil hemodinámico y metabólico de estos enfermos.

Por lo anterior, la sibutramina es una alternativa vigente en el arsenal terapéutico contra la epidemia de sobrepeso y obesidad que padece el 50% de la población mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. En *Endocrinología*. 1ª edición. Ed. Morales-Villegas E. 2005.
2. Morales-Villegas E. Síndrome X vs síndrome metabólico. Entendiendo sus coincidencias y sus diferencias. *Arch Cardiol Mex* 2006 SIV Oct-Dec: 173-188.
3. Burley S, Dobson C, Eisenberg D, Harrison S, Kuriyan J, Petzco G. How cells obtain energy from food. pp 91-109. Chapter 2. Cell chemistry and biosynthesis. In: *Molecular biology of the cell*. 2nd Ed 2002. Ed. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Taylor and Francis Group.
4. Isganaitis E, Lustig RH. Fast food, central nervous system, insulin resistance and obesity. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2005; 25: 2451-2462.
5. Angelopoulos N, Goula A, Tolis G. Current knowledge in the neurophysiologic modulation of obesity. *Metabolism Clin and Exp* 2005; 54: 1202-1217.
6. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakasato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402(6762): 656-660.
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
8. Shalev U, Yap J, Shaham Y. Leptin attenuates food deprivation-induced relapse to heroin seeking. *J Neurosci* 2001; 21: RC129: 1-5.
9. Kawai K, Sugimoto K, Nakashima K, Miura H, Ninomiya Y. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 11044-11049.
10. Carr KD, Tsimberg Y, Berman Y, Yamamoto N. Evidence of increased dopamine receptor signaling in food-restricted rats. *Neuroscience* 2003; 119: 1157-1167.
11. 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.
12. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 413-437.
13. Flier JS. *Banting lecture*. ADA Meeting San Diego USA 2005.
14. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
15. Lambeir AM, Durinx X, Scharpe S, DeMeester I. Dipeptidyl-Peptidase-IV from bench to bedside. An update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP-IV. *Critical Rev in Clin Lab Sci* 2003; 40: 209-294.
16. Figlewicz DP, Szot P, Chavez M, Woods SC, Veith RC. Intraventricular insulin increases dopaminergic transporter mRNA in rat VTA-substantia nigra. *Brain Res* 1994; 644: 331-334.
17. Sipols AJ, Stuber GD, Klein SN, Higgins MS, Figlewicz DP. Insulin and raclopride combine to decrease short-term intake of sucrose solutions. *Peptide* 2000; 21: 1361-1367.
18. Figlewicz DP. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R882-R892.
19. Sipols AJ, Bayer J, Bennet R, Figlewicz DP. Intraventricular insulin decreases kappa opioid-mediated sucrose intake in rats. *Peptides* 2002; 23: 2181-2187.
20. Cota D, Marsicano G, Tschöp M et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-431.
21. Lusting RH, Preeyasombant C, Velazquez-Mieryer PA. Childhood obesity. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric endocrinology; mechanisms, manifestations and management*. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 683-714.
22. Lustig RH. Autonomic dysfunction of the beta-cell and the pathogenesis of obesity. *Rev Endocrinol Metab Dis* 2003; 4: 23-32.
23. Prentice AM, Jebb SA. Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link. *Obesity Reviews* 2003; 4: 187-194.
24. Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC, Kilara A, Panyam D, Pelkman CL et al. Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1170-1177.
25. Rolls BJ, Bell EA, Castellanos VH, Chow M, Pelkman CL, Thorwart ML. Energy density but not fat content of foods affected energy intake in obese and lean women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 863-871.
26. Ebbeling CB, Sinclair KB, Pereira MA, Garcia-Lago E, Feldman HA, Ludwig DS. Compensation for energy intake from fast food among overweight and lean adolescents. *JAMA* 2004; 291: 2828-2833.
27. Sherwood NE, Jeffery RW, French SA, Hannan PJ, Murray DM. Predictors of weight gain in the Pound of Prevention study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 395-403.
28. Harris RB, Mitchel TD, Hebert S. Leptin-induced changes in body composition in high fat-fed mice. *Exp Biol Med* 2003; 228: 24-32.
29. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 3-10.

30. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD et al. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 1997; 100: 398-403.
31. Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L. Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the normative aging study. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 129-136.
32. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP, Selby JV. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care* 1993; 16: 1456-1469.
33. Dobbins RL, Szczepaniak LS, Myhill J, Tamura Y, Uchino H, Giacca A et al. The composition of dietary fat directly influences glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Diabetes* 2002; 51: 1825-1833.
34. Zierath JR, Houseknecht KL, Gnudi L, Kahn BB. High fat feeding impairs insulin-stimulated GLUT-4 recruitment via an early signaling defect. *Diabetes* 1997; 46: 215-223.
35. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105: 1827-1832.
36. Lin L, Martin R, Schaffhauser AO, York DA. Acute changes in the response to peripheral leptin with alteration in the diet composition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R504-R509.
37. Hu FB, Stamfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and life style in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 530-537.
38. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414-2423.
39. Ludwig DS, Majzoub, Al-Zaharani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics* 1999; 103: E261-E266.
40. Ludwig DS. Dietary glycemic index and obesity. *J Nutr* 2000; 130: 280S-283S.
41. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292: 2482-2490.
42. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willet WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-477.
43. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 774-779.
44. Anderson JW, Story LJ, Zettwoch NC, Gustafson NJ, Jefferson BS. Metabolic effects of fructose supplementation in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1989; 12: 337-344.
45. Jurgens H, Haass W, Castaneda TR, Schurmann A, Koebnick C, Dombrowski F et al. Consuming fructose sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res* 2005; 13: 1146-1156.
46. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid-carbohydrate metabolism. *Nutrition Reviews* 2005; 63: 133-157.
47. Moyer AE, Rodin J. Fructose and behavior: does fructose influence food intake and macronutrients selection? *Am J Clin Nutr* 1993; 58(Suppl 5): 810S-814S.
48. Teff KL, Elliott SS, Tshop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89: 2963-2972.
49. Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, Mattisson I, Andren C, Rosander U et al. Food patterns and components of Metabolic Syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1150-1159.
50. Pereira MA, Ludwig DS. Dietary fiber and body-weight regulation: observations and mechanisms. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 969-980.
51. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K et al. Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4635-4638.
52. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartashev AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA study. *JAMA* 2002; 287: 2081-2089.
53. Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res* 2004; 12: 582-590.
54. Butler SA, Slater NA, Prow MR, Aspley S, Martin KF, Heal DJ. D-Fenfluramine-induced depletion of rat brain 5-HT is prevented by fluoxetine or sibutramine pretreatment. *Br J Pharmacol* 1997; 120(Suppl): 350.
55. Gundlach C, Martin KF, Heal DJ, Schjott, Auerbach SB. *In vivo* criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmac Exp Ther* 1997; 283: 581-591.
56. Toubro S, Sorensen TI, Ronn B, Christensen NJ, Astrup A. Twenty-four-hour energy expenditure: the role of body composition, thyroid status, sympathetic activity, and family membership. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2670-2674.
57. Walsh KM, Leen E, Lean MEJ. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1009-1015.
58. Rouley HL, Butler SA, Prow MR, Dykes SG, Aspley S, Kilpatrick IC, Heal DJ. A comparison of the effects of sibutramine and other weight-modifying drugs on extracellular dopamine in the nucleus accumbens of freely-moving rats. *Synapse* 2000; 38: 167-176.
59. Kilpatrick IC, Traut M, Heal DJ. Monoamine oxidase inhibition is unlikely to be relevant to the risks associated with phenteramine and fenfluramine: a comparison with their abilities to evoke monoamine release. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1454-1458.
60. Cole JO, Levin A, Beake B, Kaiser PE, Scheinbaum ML. Sibutramine: a new weight loss agent without evidence of the abuse potential associated with amphetamines. *J Clin Psychopharm* 1998; 18: 231-236.
61. Schuh LM, Schuster CR, Hopper JA, Mendel CM. Abuse liability assessment of sibutramine, a novel weight control agent. *Psycho-Pharmacology* 2000; 147: 339-348.
62. Hansen DJ, Toubro S, Stock MJ, MacDonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1016-1024.
63. Sibutramine Clinical Summary November 2000, Abbot/Knoll data.
64. Chapelot D, Marmonier C, Thomas T, Hanotin C. Modalities of the food intake-reducing effect of sibutramine in humans. *Physiol Behav* 2000; 68: 299-308.

65. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999; 106: 179-184.
66. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356: 2119-2125.
67. Smith JG, Goulder MA on behalf of the Members of the Sibutramine Clinical Study Team. Randomized-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001; 50: 501-512.
68. Scholze J. Weight reduction by sibutramine in a primary care setting. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(Suppl 2): S106.
69. Faria AN, Ribeiro-Filho FF, Lerário DDG, Kohlmann N, Ferraira SRG, Zanella MT. The effects of sibutramine in the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. *Arch Bras Cardiol* 2001; 78: 172-175.
70. Faria AN, Ribeiro-Filho FF, Kohlmann NE, Ferraira SRG, Zanella MT. Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005; 7: 246-253.
71. Wirth A, Scholze J, Sharma AM, Matiba B, Boenner G. Reduced left ventricular mass after treatment of obese patients with sibutramine: and echocardiographic multicentre study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8: 674-681.
72. Rissanen A, Pekkarinen T, Heinanen T, Saltevo J, Taskinen MR. Weight loss profile with sibutramine in obese patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Obes Res* 1999; 7(Suppl 1): 935.
73. McNulty S, Williams G for the International Study Group, Diabetes and Endocrinology Research Group. Sibutramine is effective for weight loss in obese, metformin-treated Type 2 diabetics. *In J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 1): S320.
74. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 105-112.
75. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP, and the Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 175-187.
76. Astrup A, Toubro S. When, for whom and how to use sibutramine. *International Journal of Obesity* 2001; 25(Suppl 4): 2-7.

Dirección para correspondencia:

Dr. Enrique C. Morales.
Centro de Investigación Cardiometabólica.
Quinta Avenida Núm. 702-210.
Frac. Agricultura. Aguascalientes, Ags.
20230 México.