

1. Malnutrición: sobrepeso y obesidad. Efectividad y seguridad de semaglutida

MALNUTRITION: OVERWEIGHT AND OBESITY. EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SEMAGLUTIDE

Nerea Peláez Herrero

Farmacéutica en la farmacia de D. Juan Manuel Valero Sánchez de Albolote (Granada).

RESUMEN

Una buena alimentación, que sea rica y variada, constituye un pilar fundamental para la salud de los individuos, por ello es imprescindible que sea incluida en todos los programas de promoción de la salud con la intención de prevenir multitud de patologías.

Como consecuencia de la malnutrición aparecen multitud de enfermedades que sería imposible estudiarlas todas en este trabajo. Por ello, proponemos centrarnos en una patología que actualmente se ha convertido en una epidemia en casi todos los países ricos o desarrollados. Se trata de la Obesidad y el Sobrepeso, evaluando, al mismo tiempo, la acción de un fármaco llamado semaglutida.

La obesidad y el sobrepeso es una patología multifactorial consistente en la acumulación de grasa corporal de manera excesiva y anormal que es capaz de provocar daños graves en la salud de las personas.

La podemos considerar como la gran pandemia del siglo XXI, pues la prevalencia es, actualmente muy elevada y, lejos de ir remitiendo, lo que observamos es que su crecimiento es cada vez mayor.

En España y en la Comunidad Autónoma de Andalucía el problema es, si cabe, más grave que en el resto de los países de la OCDE. Por eso, es necesario intervenir de forma lo más urgentemente posible para erradicar, en la medida de lo posible, los problemas de salud pública que plantean la obesidad y el sobrepeso.

Tanto la obesidad y el sobrepeso llevan aparejado consigo una multitud de comorbilidades que hace que empeore el estado de salud de la población, provocando un número de muertes insostenible, aumentando de manera significativa el gasto sanitario de los países y reduciendo de forma notable el bienestar y la calidad social de la población mundial.

Con respecto a las cifras de obesidad y sobrepeso en la población infantil y juvenil son muy preocupantes y casi seguro que un niño obeso, lo será también en edad adulta. Cada vez más están apareciendo comorbilidades como la DM2 en niños cada vez más jóvenes debido a los estados de sobrealimentación y sedentarismo a los que están sometidos. Un factor importante es el sedentarismo de las sociedades en las que vivimos, la informática, las pantallas y los videos juegos, son entre otros factores los responsables de este sedentarismo anómalo.

El descubrimiento de los agonistas del receptor GLP-1 ha supuesto un avance importante en el tratamiento de la DM 2 y de la obesidad. La semaglutida es un agonista del receptor GLP-1 capaz de provocar reducciones de peso corporal lo suficientemente significativas para poder usarlo, pero, además, presenta un perfil de seguridad bastante bueno. La semaglutida, como todos los agonistas de los receptores GLP-1 presenta efecto incretina (la administración de glucosa por vía oral produce un aumento en la secreción de insulina que es del orden de 2 o 3 veces superior al incremento que se provoca cuando se administra insulina por vía endovenosa).

No obstante, el tratamiento de la obesidad y del sobrepeso debe de ir acompañado de una dieta hipocalórica, junto con la modificación de hábitos perjudiciales para fomentar una vida saludable, que, combinados con una alimentación sana, rica en frutas y verduras, y un aumento progresivo de la actividad física desarrollada por el paciente nos permita controlar el sobrepeso y la obesidad.

El tratamiento en niños y jóvenes debe ser de tipo no farmacológico, que pivote alrededor de tres componentes fundamentales, un componente comportamental de cambio de conducta o psicológico, otro componente de tipo nutritivo dietético, para enseñarles a comer mejor y más sano y, por último, un componente desarrollador de una actividad física diaria, abandonando hábitos de sedentarismo. El mejor método para evitar la obesidad infantil es la prevención tanto a nivel familiar como escolar.

Palabras clave: Obesidad, sobrepeso, salud, malnutrición, semaglutida.

ABSTRACT

A good diet, which is rich and varied, constitutes a fundamental pillar for the health of individuals, which is why it is essential that it be included in all health promotion programs with the intention of preventing a multitude of pathologies.

As a consequence of malnutrition, a multitude of diseases appear that it would be impossible to study them all in this work. Therefore, we propose to focus on a pathology that has currently become an epidemic in almost all rich or developed countries. It deals with Obesity and Overweight, evaluating, at the same time, the action of a drug called semaglutide.

Obesity and overweight is a multifactorial pathology consisting of the accumulation of body fat in an excessive and

abnormal way that is capable of causing serious damage to people's health.

We can consider it as the great pandemic of the 21st century, since the prevalence is currently very high and, far from decreasing, what we observe is that its growth is increasing.

In Spain and the Autonomous Community of Andalusia the problem is, if possible, more serious than in the rest of the OECD countries. It is therefore necessary to intervene as urgently as possible to eradicate, as far as possible, the public health problems posed by obesity and overweight.

Both obesity and overweight carry with them a multitude of comorbidities that worsen the health status of the population, causing an unbearable number of deaths, significantly increasing the health expenditure of countries and significantly reducing the well-being and social quality of the world's population.

Regarding the figures of obesity and overweight in the child and youth population, they are very worrying and almost certainly an obese child will also be obese in adulthood. More and more comorbidities such as T2DM are appearing in younger and younger children due to the states of overfeeding and sedentary lifestyle to which they are subjected. An important factor is the sedentary lifestyle of the societies in which we live, computing, screens and video games, are among other factors responsible for this anomalous sedentary lifestyle.

The discovery of GLP-1 receptor agonists has been an important advance in the treatment of T2DM and obesity. Semaglutide is a GLP-1 receptor agonist capable of causing significant enough reductions in body weight to be used, but it also has a fairly good safety profile. Semaglutide, like all GLP-1 receptor agonists, has an incretin effect (oral glucose administration produces an increase in insulin secretion that is on the order of 2 or 3 times greater than the increase caused by intravenous insulin).

However, the treatment of obesity and overweight must be accompanied by a hypocaloric diet, together with the modification of harmful habits to promote a healthy life, which, combined with a healthy diet, rich in fruits and vegetables, and a progressive increase in the physical activity developed by the patient, allows us to control overweight and obesity.

Treatment in children and young people should be non-pharmacological, revolving around three fundamental components, a behavioural component of behavioural or psychological change, another component of dietary nutrition, to teach them to eat better and healthier and, finally, a component that develops daily physical activity, abandoning sedentary habits. The best method to avoid childhood obesity is prevention at both the family and school level.

Keywords: *Obesity, overweight, health, malnutrition, semaglutide.*

INTRODUCCIÓN

El fuerte desarrollo de la agricultura, junto con el elevado crecimiento económico ha provocado un espectacular incremento del nivel de vida de la población en países de-

sarrollados, de tal forma que los individuos comen y se nutren de una manera más saludable y provechosa (1).

Una buena alimentación tiene su claro reflejo en la salud de la población. La dieta es un pilar fundamental en los programas de promoción de la salud, para prevenir multitud de patologías e incluso en procesos de rehabilitación. Según un informe de la OMS se calcula que aproximadamente unos 600 millones de personas enferman como consecuencia del consumo de alimentos en mal estado o contaminados. De estos 600 millones, aproximadamente unas 420.000 personas mueren como consecuencia de consumir estos alimentos contaminados. En el caso de niños menores de 5 años, el 40% de ellos mueren por enfermedad de transmisión alimentaria (2).

Sin embargo, el hecho de que haya abundancia de alimentos no significa que exista una buena salud nutricional. Hoy en día, una mala nutrición acarrea graves problemas de salud en los individuos, sobre todo debido a las prisas y a los horarios que la vida moderna nos induce por cuestiones laborales u otras razones. Esto ha generado que en la alimentación moderna exista un exceso de grasas saturadas, sal y otros componentes que pueden perjudicar seriamente nuestra salud. En países pobres, el problema es totalmente distinto, pues hay una deficiencia de muchos alimentos, como consecuencia de sequías, guerras, etc, que provocan cuadros de malnutrición, en concreto desnutrición, siendo la población infantil y las embarazadas los más vulnerables (3).

El hecho de tener una alimentación que esté fundamentada en una buena dieta y en estilos de vida saludable va a constituir uno de los factores más necesarios para mantener niveles de vida saludable óptimos.

Por otra parte, tenemos que diferenciar claramente entre lo que es el proceso de alimentación y el proceso de nutrición. Así, por ejemplo, la alimentación consiste en proporcionar alimentos a nuestro organismo, por tanto, se trata de un acto voluntario en el cual podemos elegir libremente el tipo de alimento que comeremos. Se trata de un proceso vital para la supervivencia, proporciona bienestar y depende de la cultura. La alimentación puede ser de muchos tipos dependiendo de las condiciones geográficas, del clima existente en una determinada región o de condicionantes socioculturales. Sin embargo, la nutrición consiste en un proceso involuntario que comprende todos aquellos mecanismos relacionados con la incorporación, transformación y utilización de una serie de sustancias químicas llamadas nutrientes que están formando parte de los diversos alimentos. Estos nutrientes se utilizan en el interior del organismo para sintetizar nuevas sustancias necesarias para la vida o para obtener energía necesaria que se empleara en los procesos biológicos internos (4).

Hoy en día se está empezando a hablar de Matriz Alimentaria, que es todo aquello que compone de forma global al alimento, es decir, serían todos los compuestos, tanto nutritivos como no nutritivos, que constituyen el alimento. Esta Matriz Alimentaria es capaz de modificarse por los procesos de procesamiento del alimento, así como por la propia naturaleza del mismo (4).

Para una alimentación correcta tendremos que seguir varias normas, entre las que destacamos, la variedad, la proporción de alimentos ingeridos y las posibles combinaciones que podemos realizar con ellos (4).

Por otra parte, existe un consenso entre la comunidad científica de que una dieta lo más equilibrada posible, junto a una actividad física regular y suficiente y el estilo de vida pueden ser determinantes de hasta un 70% de morbimortalidad (4).

La OMS, en su documento "Diet, nutrition and prevention of chronic diseases" nos advertía de que, si queríamos reducir la prevalencia de muchas enfermedades, los Gobiernos de los distintos países tendrían que invertir en políticas y programas de salud pública referidas a la alimentación (4).

Hoy en día es una evidencia manifiesta que la alimentación juega un papel fundamental en la salud de los individuos. Así, por ejemplo, las enfermedades más comunes que pueden aparecer por un exceso de alimentos, entre otras muchas, serían: Obesidad y Sobrepeso, Diabetes, Hipertensión, Cáncer de Colón, Osteoporosis, Hipercolesterolemia, Gota, Caries y enfermedades cardiovasculares (5).

Con respecto a las enfermedades que se originan como consecuencia de un déficit de alimentos, hay que indicar que pueden ser muchas y muy variadas, sobre todo las relacionadas con falta de Vitaminas y las relacionadas con deficiencia de minerales como es el caso de la anemia.

También es importante diferenciar entre malnutrición y desnutrición. El significado de malnutrición hace referencia a estados de carencia, exceso y desequilibrios en el aporte calórico o de nutrientes de un individuo. Es decir, se trata de una alimentación que no es adecuada a las necesidades nutricionales normales, ya sea por falta de nutrientes o por un exceso de los mismos, lo que va a influir negativamente sobre la salud de una persona. Sin embargo, la desnutrición es una parte de la malnutrición (6).

Seguindo las recomendaciones de la OMS, podemos afirmar que hay tres tipos de malnutrición:

- La desnutrición incluyendo la emaciación que se refiere a cuando el peso del niño es menor que al que le corresponde según su talla. Otro sería el retraso en el crecimiento, es decir que el niño presenta una estatura por debajo de la edad correspondiente. Y, Por último, lo que se llama insuficiencia ponderal, que es cuando el niño presenta un peso por debajo de lo que le correspondería por edad.
- La malnutrición también puede estar relacionada con un exceso o deficiencia de micronutrientes.
- Por último, estaría la obesidad y el sobrepeso y algunas enfermedades como cardiopatías, diabetes, algunos cánceres, etc (6).

Como patologías más comunes relacionadas con la desnutrición podemos citar las siguientes: Síndrome de malabsorción, anemia, beriberi, deficiencia vitaminas tales como la A, B1, B2, B6, B12, E, K, trastornos alimentarios, Kwashiorkor (deficiencia de proteína en la dieta), raquitismo, pelagra, escorbuto y espina bífida (7, 8, 9). La malnutrición consti-

tuye un gran problema de Salud pública a nivel mundial, ya que aumenta los costes de la atención médica, hace disminuir la productividad y constituye un freno para el desarrollo económico, siendo las personas que se encuentran en situación de pobreza las más vulnerables (7, 8, 9).

Debido a la enorme cantidad de enfermedades que pueden describirse como consecuencia de una malnutrición, en este trabajo, vamos a estudiar en profundidad una patología que se da por exceso de alimentos como la Obesidad y Sobrepeso tanto en adultos como en población infantil, que, a su vez, va a ser causa de multitud de patologías asociadas a ellas. Así mismo, estudiaremos la acción de la Semaglutida como tratamiento revolucionario actual de la Obesidad y el Sobrepeso.

Obesidad y sobrepeso

Según la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* podemos definir a la obesidad y al sobrepeso como una forma de acumularse la grasa corporal de manera anormal o excesiva y cuyo resultado puede ser dañina para la salud del ser humano (10).

Para diferenciar entre sobrepeso y obesidad utilizaremos el llamado *Índice de Masa Corporal (IMC)*, que no es ni más ni menos que la proporción que hay entre el peso y la talla de un individuo. Su cálculo se efectúa dividiendo el peso en kilogramos de un individuo entre su talla al cuadrado medida en metros. Así se dice que un individuo posee sobrepeso cuando su IMC es \geq a 25 y, por tanto, consideramos que una persona es obesa cuando su IMC es \geq a 30 (10).

No obstante, el IMC presenta algunos inconvenientes y habría que tomarlo como un valor aproximado y nunca exacto, pues puede haber divergencias de grosor en diferentes individuos. Sin embargo, actualmente es la medida más útil para estudiar el sobrepeso y la obesidad en las personas adultas. En niños y población joven hay que definir a la obesidad y el sobrepeso en función de la edad que presenten. En ciertos casos el IMC no es capaz de darnos información acerca de la distribución de la grasa corporal, pues es incapaz de diferenciar entre la masa blanca y la masa grasa o marrón y, por eso, es un mal indicador en personas de baja estatura, en personas mayores o de edad avanzada, en individuos que presenta una gran musculatura o incluso en mujeres gestantes. De ahí, que cuando seamos incapaces de medir la masa grasa recurriremos al IMC o, también, al perímetro de la cintura (10).

En niños de cinco años el sobrepeso se puede definir como aquel peso que se corresponde con una talla con más de 2σ por encima de la mediana que, la OMS establece como patrones de crecimiento infantil normales. La obesidad en niños de cinco años se define como el peso para una talla de 3σ por encima de la mediana que, la OMS establece como patrones de crecimiento infantil normales (10).

En niños de 5 a 19 años definimos el sobrepeso como el IMC para una determinada edad con más de 1σ por encima de la mediana que, la OMS establece como patrones de crecimiento infantil normales y obesidad como el IMC para una determinada edad con más de 2σ por encima de

la mediana que la OMS establece como patrones de crecimiento infantil normales (10).

Otros autores como son Aeseth et al (2021), definen a la obesidad como una patología que no tiene carácter inflamatorio ni transmisible, que se produce como consecuencia de la acumulación excesiva del tejido adiposo, lo que puede llegar a ser perjudicial para la salud de un individuo (11).

Anteriormente se creía que la obesidad se producía por un desequilibrio entre el aporte y el gasto calórico de una persona, es decir, cuando la ingesta calórica es mayor que el gasto, entonces se produce acumulación de grasa. Sin embargo, hoy en día, se sabe que la obesidad no suele aparecer aislada, estando muy relacionada con el síndrome metabólico, con enfermedades cardiovasculares, con factores genéticos, ambientales y como no, con la diabetes mellitus tipo 2, según Bjerregaard et al.,2018 (12).

Toda esta acumulación de tejido lipídico provoca un aumento de la mortalidad de la población, debido, fundamentalmente a la relación existente entre obesidad y muchas patologías, sobre todo, metabólicas que, ocasionan un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad. Incluso se ha especulado que los casos de cuadros más graves del SARS-COV-2, se presentaban en personas obesas, según Stefan et al.,2021 (13).

Actualmente la obesidad se ha convertido en una verdadera pandemia, que cada año que pasa se va acentuando cada vez más, así, por ejemplo, desde 1975 a 2021 casi se han multiplicado por tres la prevalencia de la obesidad. Esto está provocando que, tanto el sobrepeso como la obesidad estén produciendo un número de muertes muy elevado. En 2016, se consideraba que había en el planeta alrededor de mil novecientos millones de adultos que, o bien tenían sobrepeso, o bien eran obesos. En cuanto a la población infantil se estimaba que en 2016 había en el mundo unos 41 mi-

llones de niños menores de cinco años que presentaban sobrepeso u obesidad. Sin embargo, esta cifra ascendía a 340 millones, cuando considerábamos la población de 5 a 19 años (10).

Por otra parte, de los 1900 millones mayores de 18 años, aproximadamente más de 600 millones son obesas, lo que representa un 13% de la población mundial en 2016, destacando que un 11% era población masculina frente a un 15% de la población femenina (10).

Anteriormente el sobrepeso y la obesidad estaba relacionada con el alto nivel de vida de las personas, así era muy normal detectarlos en países desarrollados con buen nivel de vida. Sin embargo, actualmente, se está produciendo un incremento casi exponencial de la aparición de casos de obesidad y sobrepeso en países subdesarrollados o en vías de desarrollo donde los ingresos son bajos o medianos (10).

En el año 1975 la prevalencia del sobrepeso y la obesidad era de un 4%, en la población de 5 a 19 años. Sin embargo, en 2016 esa prevalencia pasa a ser del 18%, siendo prácticamente igual en ambos sexos (10).

Todo este incremento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad está correlacionado de forma directa con un aumento de muertes. Este aumento de sobrepeso y obesidad de las personas se puede observar en todas las zonas del planeta, exceptuando algunas zonas del África Subsahariana y Asia (10).

En la siguiente gráfica vemos el ranking de países que presentan mayor número de obesos (14).

A la cabeza de este ranking, podemos observar que está Estados Unidos de América con una población obesa en torno a 77 millones. Como se puede observar, también, España es un país que no se encuentra entre los veinte

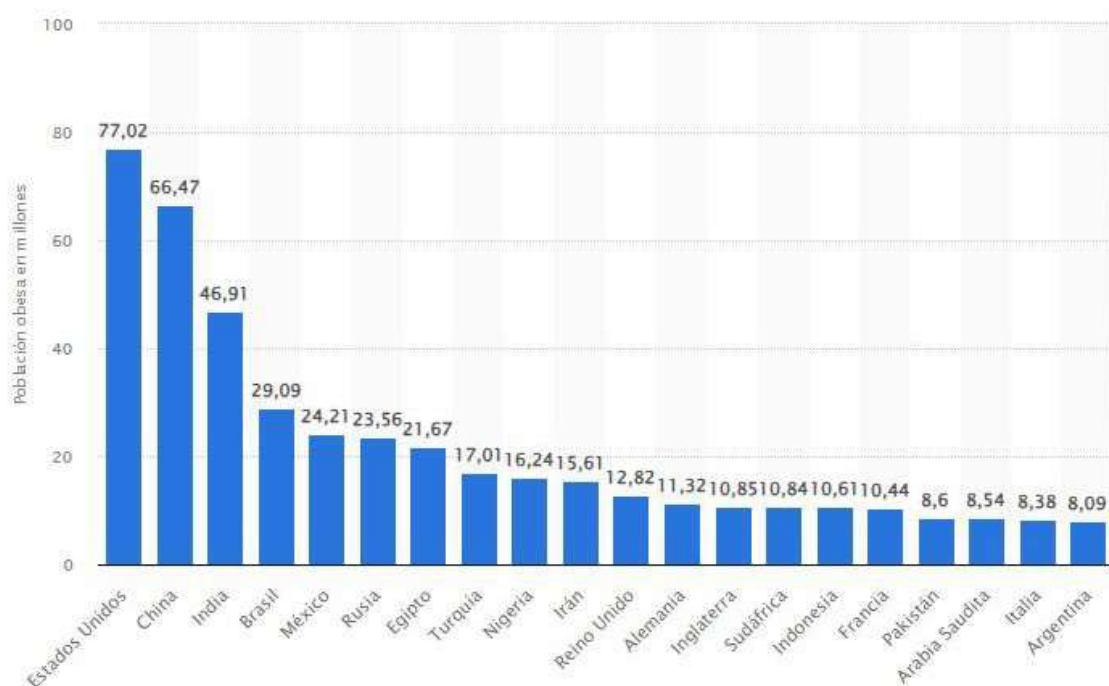


Figura 1. Tomada de Statista 2023 (14).

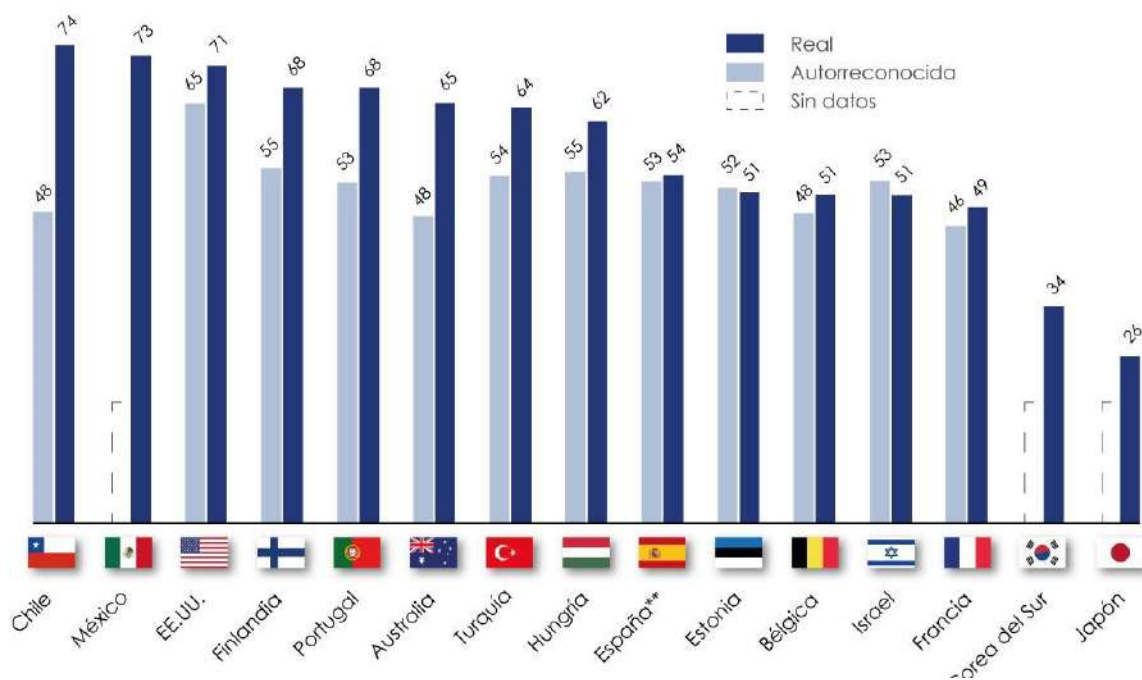


Figura 2. Tomada de El Orden Mundial (EOM) (15).

Tabla 1. Tomada del Ministerio de Sanidad (2020) (16).

	18 y más años			*Entre 2 y 17 años		
	Ambos sexos	Mujeres	Hombres	Ambos sexos	Niñas	Niños
España	16,0	15,5	16,5	10,3	10,2	10,4
Andalucía	19,7	19,8	19,5	12,5	14,4	10,6
Aragón	15,7	15,1	16,4	2,5	3,5	1,6
Asturias, Principado	19,1	17,6	20,8	7,9	6,4	9,3
Balears, Illes	16,3	14,2	18,4	10,0	12,6	7,8
Canarias	17,5	17,9	17,1	10,4	9,9	10,9
Cantabria	13,7	11,9	15,5	2,6	4,0	0,9
Castilla y León	16,8	16,9	16,7	5,6	7,5	4,0
Castilla-La Mancha	14,4	11,3	17,4	10,1	8,6	11,7
Cataluña	14,2	15,2	13,2	12,7	10,1	14,8
Comunitat Valenciana	16,7	14,2	19,2	12,0	11,2	12,7
Extremadura	12,8	11,4	14,3	10,4	7,8	12,7
Galicia	16,5	16,2	16,8	6,2	4,6	7,6
Madrid, Comunidad de	13,4	13,0	13,9	7,5	9,3	5,8
Murcia, Región de	19,1	18,6	19,5	14,2	10,1	18,3
Navarra, C. Foral de	13,2	13,0	13,5	1,4	1,4	1,5
País Vasco	13,5	13,5	13,5	11,1	9,4	12,8
Rioja, La	15,8	14,3	17,3	8,3	12,1	5,2
Ceuta	13,5	13,9	13,1	18,0	18,4	17,7
Melilla	6,8	8,5	5,1	11,5	12,8	10,5

Obesidad en adultos mayores de 18 años corresponde a un Índice de Masa Corporal (peso en Kg/talla m²) >= a 30,0 kg/m². Para determinar la obesidad en niños de 2 a 17 años se han utilizado los puntos de corte publicados en Cole TJ et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000;320:1-6

Año 2020: 18 y más años. *Año 2017: Entre 2 y 17 años

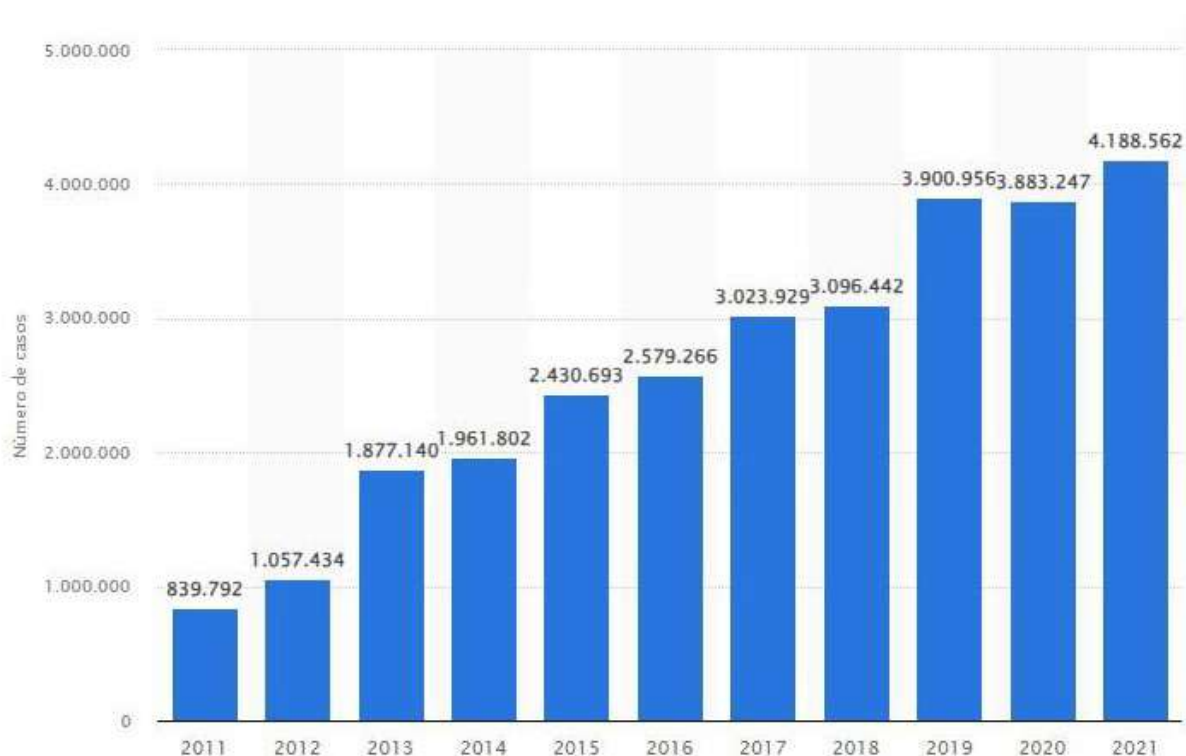


Figura 3. Tomada de Statista (17).

países que presentan mayor índice de obesidad, aunque en España la obesidad presenta un índice elevado y está en pleno aumento como se verá posteriormente en la gráfica correspondiente al Reino de España.

Siguiendo a Estados Unidos se encuentran los países de China y la India, pero en estos lo que ocurre es que su población total de habitantes es muy elevada en comparación con el resto de los países, lo que hace que su índice sea, sin embargo, mucho menor que el de Estados Unidos.

En la figura 2 mostramos la población que presenta sobrepeso u obesidad, pero distinguiendo la autorreconocida frente a la que hay realmente. La gráfica representa a aquellos individuos que presentan un IMC > a 25. Teniendo en cuenta que el dato se ha escogido del INE y el gráfico ha sido elaborado por Álvaro Merino (2019) de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (2017) (15).

Con respecto a las cifras en España, podemos observar la evolución del sobrepeso y la obesidad en la tabla 1 editada por el Ministerio de Sanidad del Reino de España, distribuida por sexos y comunidades autónomas.

Como se puede observar, son las comunidades de Andalucía y el Principado de Asturias las que presentan un mayor número de población obesa en individuos con 18 o más años de edad. Sin embargo, en poblaciones de 2 a 17 años, son la Región de Murcia y la ciudad autónoma de Ceuta son las que mayor porcentaje presentan.

En la figura 3 podemos ver cómo ha ido evolucionando los casos de obesidad en España desde el año 2011 a 2021.

Como se puede observar, se ha pasado de 839.792 personas obesas en el año 2011 a 4.188.562, en el año 2021, es decir, en diez años se ha multiplicado por 5 el número de

Tabla 2. Tomada del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (18).

Estudio	Año	Edad (años)	Metodología	Resultados	Mujeres	Hombres
Encuesta Nacional Salud en España (MSCBS) ⁴	2017	≥18	Datos auto-referidos	IMC: 54,5% de exceso de peso • 37,07% sobrepeso • 17,43% obesidad	EP: 46,8 % SP: 30,1 % OB: 16,7 %	EP: 62,5 % SP: 44,3 % OB: 18,2 %
Observatorio OMS ²	2016	≥18	Datos medidos	IMC: 61,6 % de exceso de peso • 37,8 % de sobrepeso • 23,8 % de obesidad	EP: 54,1 % SP: 31,3 % OB: 22,8 %	EP: 68,9 % SP: 44,3 % OB: 24,6 %
ENALIA 2 (AESAN) ¹³	2013-2015	18-74	Datos medidos	IMC: 52,7 % de exceso de peso • 35,4 % sobrepeso • 17,3 % obesidad	EP: 45,0 % SP: 30,7 % OB: 14,3 %	EP: 60,5 % SP: 40,2 % OB: 20,3 %
Estudio Nutricional de la Población Española (Aranceta) ¹⁴	2014-2015	25-64	Datos medidos	IMC: 60,9% de exceso de peso • 39,3 % sobrepeso • 21,6 % obesidad 33,4 % obesidad abdominal	EP: 52,6 % SP: 32,1 % OB: 20,5 % OA: 43,3 %	EP: 69,3 % SP: 46,5 % OB: 22,8 % OA: 23,3 %

IMC: Índice de Masa Corporal; ICA: Índice cintura altura; p: percentil; EP: exceso de peso; SP: sobrepeso; OB: obesidad; OA: obesidad abdominal.

Tabla 3. Tomada del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población Infantil (18).

Estudio	Año	Edad (años)	Metodología	Resultados (Total)	Niñas	Niños
ALADINO (AESAN) ⁸	2015	6-9	Datos medidos, brutos	41,3 % de exceso de peso • 23,2 % sobrepeso • 18,1 % obesidad	EP: 39,7 % SP: 23,9 % OB:15,8 %	EP: 42,8 % SP: 22,4 % OB:20,4 %
		7		42,1 % de exceso de peso • 24,0 % sobrepeso • 18,1 % obesidad	EP: 41,1 % SP: 24,3 % OB:16,8 %	EP: 43,0 % SP: 23,6 % OB: 19,4 %
COSI (Región Europea OMS) - España ⁷	2015	7	Datos medidos, ajustados	-	EP: 41 % SP: 24 % OB: 17 %	EP: 42% SP: 23% OB:19 %
PASOS (Gasol Foundation) (*) ⁹	2019	8-16	Datos medidos	34,9 % de exceso de peso • 20,7 % sobrepeso • 14,2 % obesidad ICA: 23,8 % obesidad	-	-
Encuesta Nacional Salud en España (MSCBS) ⁴	2017	2-17	Datos auto-referidos	28,6 % de exceso de peso • 18,3 % sobrepeso • 10,3 % obesidad	EP: 28,4 % SP: 18,2 % OB:10,2 %	EP: 28,7 % SP: 18,3 % OB: 10,4 %
Estudio enKid (Serra-Majem) ¹⁰	1998-2000	2-24	Datos medidos	≥ p85: 26,3 % de exceso de peso • 12,4 % sobrepeso (≥ p85-< p97) • 13,9 % obesidad (≥ p97)	EP: 22,4 % SP: 10,4 % OB: 12,0 %	EP: 29,9 % SP: 14,3 % OB: 15,6 %
Estudio Nutricional de la Población Española (Aranceta) ¹¹	2015	3-8	Datos medidos	39,8 % de exceso de peso • 23,9 % sobrepeso • 15,9 % obesidad	EP: 37,7 % SP: 24,4 % OB: 13,3 %	EP: 41,9 % SP: 23,5 % OB: 18,4 %
		9-18		34,0 % de exceso de peso • 22,4 % sobrepeso • 11,6 % obesidad	EP: 25,8 % SP: 17,3 % OB: 8,5 %	EP: 41,6 % SP: 27,0 % OB: 14,6 %
Observatorio OMS ²	2016	5-19	Datos medidos	34,1 % de exceso de peso • 23,3% sobrepeso • 10,8 % obesidad	EP: 31,0 % SP: 22,6 % OB: 8,4 %	EP: 37,0 % SP: 23,9 % OB: 13,1 %

(Los datos de sobrepeso y obesidad son bajo los criterios internacionales de la OMS); ICA: Índice cintura altura; p: percentil; EP: exceso de peso; SP: sobrepeso; OB: obesidad.

(*) Los datos del estudio PASOS son los que se citan en el informe de UNICEF 2019: MALNUTRICIÓN, OBESIDAD INFANTIL Y DERECHOS DE LA INCIANCIA EN ESPAÑA ¹²

casos de obesidad y como consecuencia habrá un mayor número de muertes y de comorbilidades asociadas al sobrepeso y la obesidad (17).

En las siguientes gráficas (tabla 2 y 3) tomadas del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, podemos observar los datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad en diferentes estudios realizados a población adulta e infantil.

Con respecto a la Comunidad de Andalucía, los datos son escalofriantes, como se puede observar en las siguientes graficas o figuras y según demuestra el Informe Anual de 2021 sobre el Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía (19).

Hemos querido reflejar, expresamente los datos de obesidad y sobrepeso referidos fundamentalmente a la población infantil, pues creemos que es un problema sumamente grave que está afectando de una manera brusca dentro de nuestra sociedad, produciendo multitud de patologías que hacen empeorar la calidad de vida de los niños tanto desde el punto de salud pública como desde el punto de vista psicológico.

En dicho Plan se sugiere que la desigualdad social existente en la Comunidad Autónoma es uno de los desencadenantes fundamentales que producen esta obesidad, sobre todo, en la población infantil y que la obesidad y el sobrepeso infantil se ha convertido en Andalucía en un verdadero problema de salud pública que habrá que combatir de manera contundente, incluyendo, sobre todo, programas encaminados a mejorar los hábitos de vida saludable. (19)

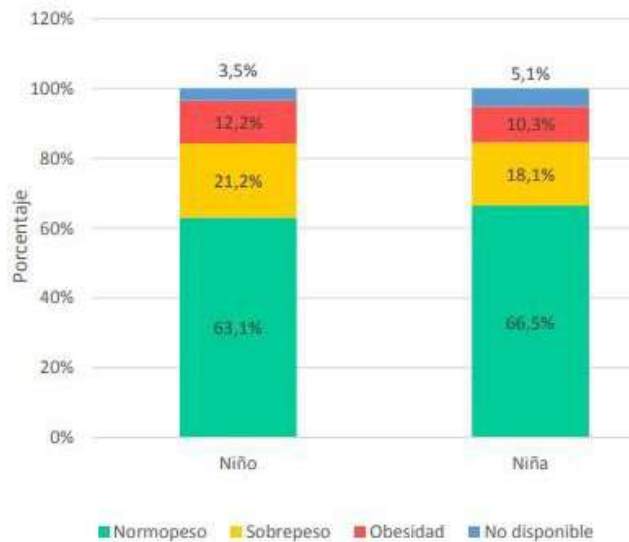


Figura 4. Sobrepeso y obesidad en niños de 2-15 años (19).

En la figura 6, tomada del Informe Anual de 2021 sobre el Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía, vamos a observar una comparativa, según el estudio Aladino 2011, 2015 y 2019, en donde se ve la evolución del sobrepeso y la obesidad en Andalucía y España.

En la figura 7 mostramos una comparativa entre el nivel de ingresos familiares y el sobrepeso, observándose que a menores ingresos económicos mayor es la prevalencia del sobrepeso.

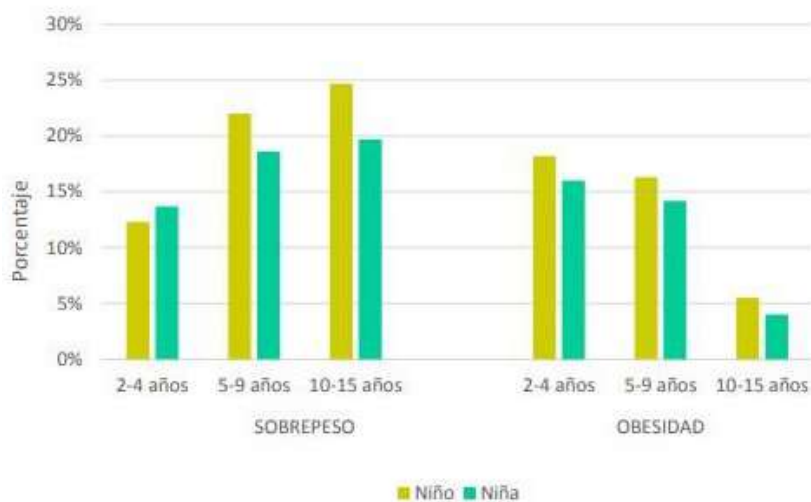
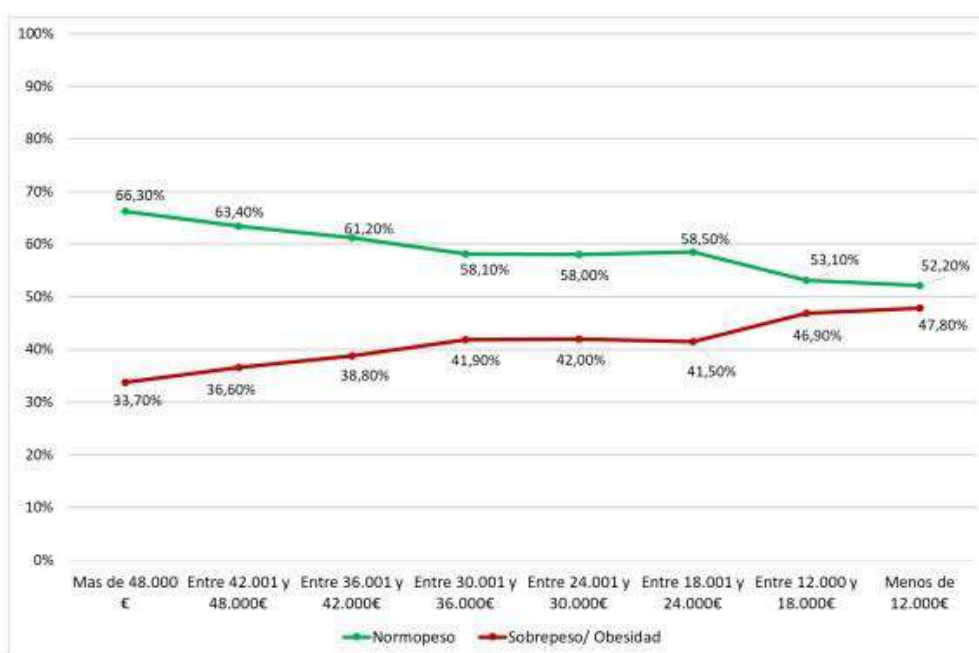


Figura 5. Distribución por grupos de edad de sobrepeso y obesidad (19).



Fuente. Estudio Aladino Andalucía 2011, 201 y 2019. Elaboración propia

Figura 6. Tomada del Informe Anual de 2021 sobre el Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía (19).



Fuente. Estudio Aladino Andalucía 2019. Escuela Andaluza de Salud Pública

Figura 7. Tomada del Informe Anual de 2021 sobre el Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía (19).

Fisiología del sobrepeso y la obesidad

Si tomamos como referencia la primera ley de la termodinámica, la obesidad se produce como consecuencia de un desajuste entre las kilocalorías que ingerimos y las kilocalorías que gastamos. Hay que tener en cuenta que la energía que utiliza el organismo proviene de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Los hidratos de carbono se almacenan en forma de glucógeno, tanto en el hígado como en el músculo y su almacenamiento es limitado. Estos hidratos de carbono, por otra parte, son la única fuente de energía que va a consumir el cerebro. Sin embargo, los lípidos se pueden almacenar casi de forma ilimitada, constituyéndose en la principal fuente de energía de reserva de los organismos (20).

Cuando hay una elevada relación ATP/ADP, Acetil-CoA/CoA y NADH/NAD, significa que la célula tiene una alta carga energética y por tanto el catabolismo de los Hidratos de carbono es inhibido. Como consecuencia de ello el Actil_CoA que proviene del piruvato de la glucólisis, en vez de ser ingresado en el Ciclo del Ácido Cítrico es desviado para la formación de ácidos grasos de cadena larga que posteriormente serán capaces de formar triglicéridos que serán almacenados en el adipocito (20).

Por otra parte, la glucosa, procedente de los aminoácidos y formada por gluconeogénesis es oxidada o utilizada para la formación de depósitos de grasa en forma de triglicéridos, ya que es convertida en glicerol. En consonancia, las grasas que ingerimos en la dieta se utilizan como almacén en forma de triglicéridos, o bien para la producción de hormonas y otros componentes celulares (20, 21).

El peso corporal va a variar en función de la ingesta calórica y del gasto energético total, teniendo en cuenta el gasto energético basal y el gasto energético que se produce durante la actividad física normal y, a esto habrá que sumarle el gasto energético de la termogénesis. Quedándonos la siguiente ecuación: $GET = CEB + CEA + CET$ (21).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el consumo energético basal representa, aproximadamente el 70% del total y depende de forma directa del peso corporal del individuo. Otro factor a tener en consideración son las oscilaciones del peso corporal que conllevan a cambios en el consumo energético basal. Generalmente el incremento en el peso se produce en sus dos terceras partes por el tejido lipídico, mientras que una tercera parte se debe, fundamentalmente al tejido magro o pardo. De ello, deducimos que el incremento de peso no sólo depende del tejido lipídico, sino que se produce un aumento del gasto energético responsable de mantener el nuevo equilibrio (21, 22, 23, 24).

El tejido graso no tiene límite de almacenamiento, pero el tejido muscular si lo tiene, de tal forma que cuando se haya alcanzado el máximo incremento de peso a expensas del tejido muscular, las próximas ganancias de peso se harán a costa del tejido adiposo. Justamente lo contrario ocurrirá en el caso de que se produzca una pérdida de peso. Por tanto, cuanto mayor sea el peso corporal debido al tejido lipídico producido por un incremento del ingreso energético, menor va a ser el consumo de energía, y a su vez, un gasto energético basal bajo nos va a indicar que estamos

en condiciones de producirse nuevas ganancias de peso (21, 22, 23, 24).

Por otra parte, aproximadamente, el 20% de la energía que se consume proviene de la actividad física diaria, que puede representar hasta el 80% cuando las actividades físicas desarrolladas son extremas como en los deportistas, y está en íntima relación con el peso corporal y la edad (21).

En cuanto al efecto termogénico, está constituido por el consumo energético de los procesos digestivos tales como la masticación, tránsito del alimento, digestión de los alimentos, absorción de los nutrientes, metabolismo del organismo y por el efecto termogénico de los alimentos en forma de termogénesis adaptativa (gasto de energía en forma de calor que tiene lugar en el tejido graso pardo). Un ejemplo de termogénesis es el uso del tabaco (21, 22, 23, 24).

Hay que indicar que actualmente se han descubierto dos proteínas de desacoplamiento que son *Role of uncoupling proteins* (UCP 2 y 3), que están bien expresadas en el ser humano jugando un importante papel termogénico, ya que son capaces de generar calor cuando el ambiente es frío, pero su acción en la obesidad, actualmente, está en estudio y nos es desconocido hasta qué punto pueden o no influir en ella (21).

En la regulación del gasto de energía, así como en su ingesta participan una serie de sistemas, aparatos y células como son el sistema nervioso, el sistema digestivo y el adipocito. El adipocito va a ser el responsable de almacenar y liberar energía y, además, tiene una función endocrina metabólica bastante desarrollada. Es capaz de aumentar su diámetro hasta veinte más y su volumen en unas mil veces más. Secreta una serie de sustancias entre las que podemos citar las siguientes, entre otras: Factor de necrosis tumoral alfa, proteína C, molécula de adhesión intercelular, factor de VVV, angiotensinógeno, inhibidores del activador del plasminógeno 1, adiponectin, resistin (21, 22, 23, 24).

Sin embargo, hay una sustancia recientemente descubierta que se puede convertir en la verdadera revolución para la regulación ingesta-gasto. Esta sustancia es la Leptina y sus genes que la regulan, que es capaz de producir una disminución en la ingesta de alimentos y un aumento del gasto energético. Es capaz de interactuar con zonas específicas del cerebro modulando el hambre y la saciedad. Cuando se produce un aumento de los niveles de grasa, entonces se secreta más leptina y como consecuencia se envía una señal al cerebro para disminuir el apetito y, al mismo tiempo, aumentar el gasto energético (21, 22, 23, 24).

Las principales funciones Leptina serían: Produce una reducción de la secreción del neuropéptido Y, produce una disminución del Agouti related protein (AgRP), produce un incremento de la melanocortina y, por último, produce un incremento de la secreción del péptido regulado por la cocaína-anfetamina, cuya función principal es la aumentar el gasto energético y disminuir la ingesta de alimentos (21, 22, 23, 24).

El Agouti related protein (AgRP) es un neuropéptido que tiene como función aumentar el apetito y como consecuencia la ingesta de alimentos. Es un antagonista de la melanocortina. Las neuronas que producen AgRP se pueden activar por baja concentración de glucosa en sangre o la ausencia de nutrientes, es decir en situaciones de hambre, estimulando el apetito (21, 22, 23, 24).

Otros factores que participan en el peso corporal son: El sistema nervioso parasimpático eferente, la propia estimulación de los órganos olfativos y gustativos, los péptidos intestinales ya que son capaces de regular la cantidad de alimentos a ingerir, el glucagón, el sistema endocrino (hormona del crecimiento, hormonas tiroideas, hormonas gonadales, los glucocorticoides y la propia insulina), y el sistema neurovegetativo (regula las secreciones hormonales y la termogénesis) (21, 22, 23, 24).

Etiopatogenia

Sería un análisis simplista el considerar sólo que el sobrepeso y la obesidad son debidas únicamente a un desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía de un organismo. Existen, además, otros factores que están relacionados con estas patologías, entre ellos, podemos citar: Factores genéticos, la propia microbiota intestinal, los cambios en el patrón, tanto de la alimentación, como del ejercicio diario que se realiza, es decir los cambios ambientales.

Factores genéticos

Según algunos estudios nos sugieren que el desarrollo de la obesidad podría tener su origen durante el propio desarrollo del feto. Parece ser que durante este periodo se pondría en marcha lo que se llama mecanismo de programación que va a ser capaz de iniciar o activar algunos procesos nutricionales, físicos, hormonales y psicológicos que van a resultar ser fundamentales durante algunos periodos de la vida regulando algunas funciones fisiológicas (25).

En 222 estudios realizados referentes a la obesidad y sus genes implicados, parece ser que 71 de estos genes podrían estar relacionados con la aparición de la obesidad. De estos 71 genes, quince de ellos están directamente interrelacionados con el volumen de grasa corporal. Uno de estos genes es el gen *fat*, cuya sobreexpresión produce ganancia de peso (25). Este gen codifica la carboxipeptidasa E, cuya mutación o ausencia produce obesidad en ratones. El gen también está relacionado directamente con el apetito y con un aumento en el riesgo de padecer obesidad. El gen Agouti related protein, también produce obesidad por una expresión que se produce fuera de su lugar de la proteína relacionada con el Agouti related protein (21).

El simple hecho de que en una familia haya unos o varios miembros con obesidad severa nos hace pensar en que en dicha obesidad este implicado algún mecanismo genético. Por otra parte, si un progenitor presenta obesidad severa, la descendencia tiene hasta hasta siete veces más probabilidad de padecer obesidad (25).

Se ha identificado una mutación en el gen *ob*, y en el gen *db* que son responsables de la producción de leptina y de la

codificación del receptor de leptina, respectivamente. La leptina se trata de una hormona que tiene como funciones la de ser capaz de regular el apetito y el gasto energético. Cuando se produce una mutación en el receptor del gen de leptina o en el propio gen de leptina se produce, entonces, una resistencia a esta sustancia provocando sobrepeso y obesidad. Estas mutaciones se descubrieron en ratones, pero también se expresa en humanos (21).

Otros genes que parece que están relacionados con la obesidad son aquellas mutaciones que se producen sobre el gen que codifica la *proopiomelanocortin (POMC)*. La ausencia de este gen produce insuficiencia suprarrenal porque hay una deficiencia de la hormona ACTH (21).

En población alemana se ha visto o se ha relacionado la obesidad con una mutación de los genes que son capaces de codificar el peroxisome (proliferator activated receptor gamma. *PPAR gamma*) (21).

Otro gen implicado sería el Receptor 4 de melanocortina (*MC4R*), cuya mutación produce gran obesidad de tipo monogénica. Este gen está directamente relacionado con la obesidad y el sobrepeso ya que se capaz de interferir en la sensación de saciedad. También se ha relacionado con la producción de obesidad a la mutación del gen Receptor 3 de melanocortina (*MC3R*) (26).

Otros genes implicados con el desarrollo del hipotálamo y que podrían inducir obesidad es el *SIM 1*, factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) (26).

El gen *ADIPOQ* (adiponectina) es capaz de codificar una proteína que está directamente relacionada con los mecanismos de regulación de la glucosa y los ácidos grasos, de tal manera, que cuando se produce una variante de este gen se incrementa de forma considerable el riesgo de padecer obesidad y sobrepeso (26).

En definitiva, todo ello nos podría indicar que en la mayoría de los casos que presentan obesidad, esta va a ser debida a la propia interacción de una serie de genes, como los citados anteriormente con el medio ambiente (26).

Microbiota intestinal

Parece ser que cuando se producen desequilibrios en la microbiota del intestino, en algunos casos se origina resistencia a la insulina y aumento de peso. El papel de la microbiota intestinal y su relación con el sobrepeso y la obesidad nos está aún los suficientemente aclarado (25).

En un estudio realizado por Sato et al(27) se pudo observar que cuando se administraba a los pacientes leche fermentada por *Lactobacillus gasseri* se producía una disminución significativa del tamaño de los adipocitos y, al mismo tiempo, se producía una disminución de los niveles de leptina en el suero del paciente. Esto nos hace pensar que, probablemente las bacterias son capaces de intervenir en el crecimiento de las células del tejido adiposo, relacionando este fenómeno con la obesidad (25,27).

Otro estudio realizado por X. Ma et al (28), consiste en administrar a una población de ratones una dieta rica en

grasas, junto con la administración de bacterias del Género Lactobacillus, Bifidobacterium y Streptococcus. De esta manera, se pudo comprobar que se mejoraban significativamente varios factores como era la estenosis y la resistencia a la insulina. No obstante, todos estos estudios no nos demuestran de forma clara la relación entre la microbiota y la obesidad o el sobrepeso. Habrá que seguir realizando estudios que nos confirmen o no esta relación (25, 28).

Cambios en la alimentación: Factores ambientales

El desarrollo de la industria alimentaria ha permitido que podamos acceder de forma sencilla y accesible a cualquier tipo de alimento durante todo el año, lo que ha provocado que se produzca un aumento de algunos alimentos de origen animal. Esto sumado al incremento en la ingesta de bebidas carbonatadas, con un alto contenido en calórico, ha provocado, entre otros factores, una sobrealimentación, sobre todo en niños y jóvenes que está redundado en un aumento alarmante en la prevalencia de la obesidad y sobrepeso (25).

Según González et al (29), la composición actual de los alimentos, la potabilidad de los mismos, la ración del menú y el número de comidas diarias, son claros factores de predisposición de padecer sobrepeso y obesidad (15,29).

Otros factores que influyen directamente son los horarios laborales de los padres implicando que los niños y niñas no coman alimentos cocinados por sus propios padres, lo que lleva consigo a que la alimentación se realice fuera de casa de manera permanente. Esto contribuye de forma directa a un aumento de peso, pues dichas comidas suelen ser más ricas en grasas de lo normal. No obstante, lo que verdaderamente importa es la gran reducción que se ha producido en cuanto a la actividad física diaria, tanto en personas jóvenes como en adultos. El sedentarismo es una de las causas fundamentales de la aparición del sobrepeso y la obesidad (25).

Según el estudio ENKID, el 32% de los niños de edades comprendidas entre 6 y 9 años hacen deporte más de dos días en su tiempo de ocio. El 17,8% de las niñas entre 6 y nue-

ve años hacen deporte más de dos días en su tiempo de ocio. En cuanto al sedentarismo, podemos afirmar que la Comunidad Autónoma de Canarias es la que mayor porcentaje de población sedentaria presenta de España, con un 68%, le sigue en segunda posición la Comunidad Autónoma de Andalucía con un 64% (25).

Según Stefanick(30), la actividad física es el principal factor para mantener un peso corporal adecuado.

Comorbilidades

Cuando un individuo presenta un IMC por encima de los valores normales se constituye en un factor de riesgo de enfermedades no transmisibles como pueden ser las patologías cardiovasculares, la diabetes, trastornos del aparato locomotor, depresión, ansiedad y otra serie de trastornos mentales que van a provocar en la persona obesa una baja calidad de vida, sin olvidarnos que, la obesidad también constituye un factor de riesgo para determinados tipos de cánceres (10).

Entre las comorbilidades más importantes producidas como consecuencia de la obesidad estarían las siguientes:

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 está íntimamente relacionada con la obesidad, afectando prácticamente igual a ambos sexos y a todas las etnias. Este riesgo de padecer DM2 se ve aumentado dependiendo del grado de la obesidad, así como de la duración de la misma y de la distribución en el organismo de la grasa corporal (30).

Existe un estudio llamado Nurses Health Study, en donde se analizaron a 114.281 enfermeras de Estados Unidos y con un seguimiento de catorce años. En este estudio se pudo observar que aquellas personas que tenían un IMC por debajo de 22 Kg/m², presentaban el riesgo más bajo de padecer DM2. Pero se comprobó que conforme aumen-

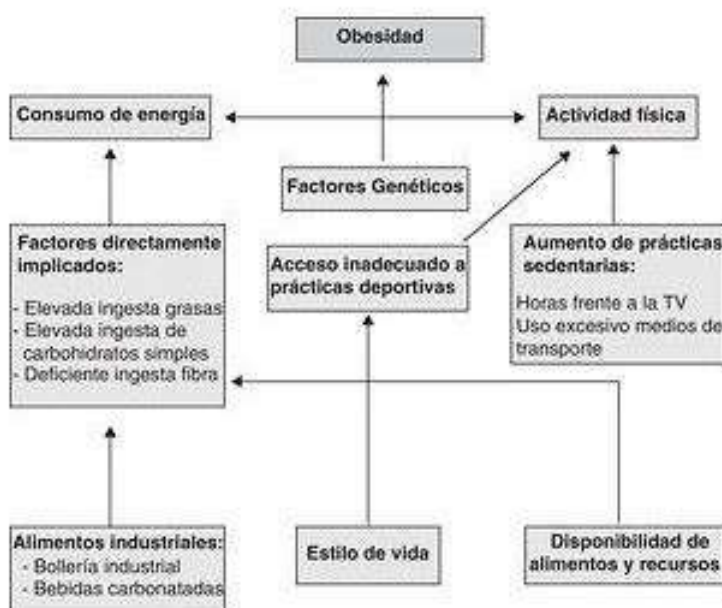


Figura 8. Principales factores de obesidad (25).

ta el IMC, el riesgo de sufrir DM2 era cada vez mayor. Así, por ejemplo, en mujeres que presentaban un IMC 31-32,9, ajustado a la edad, tenían hasta 40 veces más probabilidad de padecer DM2. Sin embargo, si el IMC era superior o igual a 35 Kg/m² el riesgo se veía incrementado en 93,2 veces más. En el caso de los hombres se estudiaron 51.000 profesionales de la salud. En este caso el nivel de riesgo más bajo para padecer DM2 fue con un valor de IMC inferior a 24 Kg/m². Pero cuando el IMC \geq 35Kg/m², entonces el riesgo de padecer DM2 es de, aproximadamente, unas 42 veces superior (30).

Otro factor que influye en la aparición de la DM2 como consecuencia de la obesidad es la distribución de la grasa corporal. Si el perímetro de la cintura es mayor a 1,02 m, la incidencia de DM2 a los cinco años es de 3,5 veces superior (30).

En la población obesa infantil se está produciendo un incremento preocupante de casos de intolerancia a la glucosa y DM2. En otro estudio realizado en los Estados Unidos de América sobre una población de 439 niños y jóvenes adolescentes de diferentes razas se pudo observar que el 3,2% de los que tenían sobrepeso, el 14,4% de los que presentaban obesidad moderada y el 19,9% de aquellos que presentaban obesidad severa, no toleraban bien a la glucosa, es decir, eran intolerante a ella. Pero lo más paradójico de todo es que ocho de estos individuos llegaron a desarrollar DM2 a los dos años del seguimiento del ensayo (30).

Síndrome de obesidad-hipoventilación (SHO) y Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

El síndrome obesidad-hipoventilación, se caracteriza por hipoventilación, exceso de CO₂ en la sangre (hipercapnia) y somnolencia, que conlleva a un deterioro importante de la función respiratoria. En muchos casos este cuadro se puede confundir con el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Dichos cuadros clínicos se producen por un estrechamiento de la vía aérea, debido a un exceso de grasa o tejido adiposo en la zona perilaríngea, y la pérdida de tono muscular glosso-faríngea. Por otra parte, parece ser, que hay una relación de estos síndromes con la leptina, hasta tal punto que se considera mejor predictor del SOH los niveles de leptina. Por último, decir que una reducción del peso de aproximadamente un 10% mejora significativamente la sintomatología del Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (30).

Dislipemias

Los dos parámetros más importantes son los niveles de triglicéridos (TG) y la lipoproteína de alta densidad (HDL-colesterol).

El estudio sobre dislipemias, es el estudio NHANES- III. En dicho estudio se concluye que, a mayor IMC, mayor será la prevalencia de la hipercolesterolemia, sobre todo en el sexo femenino. Si la distribución de grasa es de predominio central, mayores van a ser los niveles de colesterol. Con respecto al HDL-colesterol, la prevalencia de valores inferiores a 35 mg/dL, en el sexo femenino, y valores de HDL-colesterol por debajo de 45 mg/dL, en el sexo masculino, están relacionados directamente con el IMC. Si el IMC aumenta en una unidad, entonces se produce un cambio de 0,69 mg/dL de HDL-colesterol, en el sexo femenino. En el sexo masculino

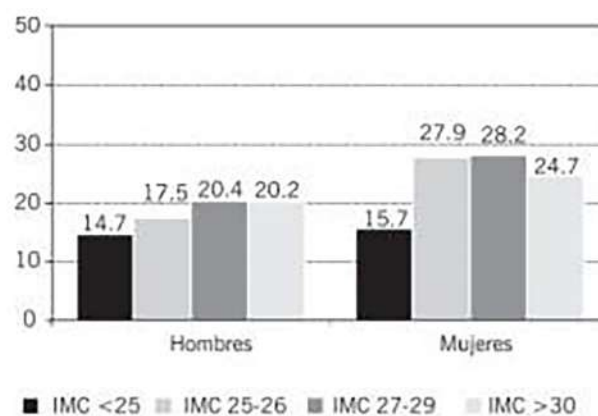


Figura 9. Prevalencia de la hipercolesterolemia en el estudio NHANES- III (35).

el incremento de HDL-colesterol es de 1,1, cuando se aumenta una unidad el IMC (30).

En realidad, estas dislipemias son una consecuencia secundaria que proviene del resultado de la resistencia a la insulina en casos de obesidad, ya que, se produce una disminución de la lipasa lipoproteica y como consecuencia de ello, se produce un aumento de los valores normales de triglicéridos y una disminución del HDL-colesterol (30).

Hiperuricemia

Parece ser que los niveles altos de ácido úrico en sangre están directamente relacionados con el grado que presente el individuo de obesidad. En el estudio (Normative Aging Study), realizado en los Estados Unidos de América se pudo establecer una relación directa entre los niveles de ácido úrico e IMC con los niveles en ayuno de insulínemia y con el índice cadera-cintura. El estudio nos sugiere que los niveles altos de ácido úrico en sangre están implicados en el síndrome de resistencia insulínica-obesidad (30, 31).

Hipertensión arterial

Según se puede concluir del estudio NHANES- III, la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) va a ir aumentando en función de cómo lo haga el IMC. Si el IMC es superior a 30 Kg/m², el riesgo de padecer HTA se multiplica por 2,1 en el caso del sexo masculino. En el sexo femenino este incremento sería de 1,9, con respecto a volares normales de IMC (30, 32).

En otro estudio como el INTERSALT, se pudo comprobar que por cada diez kilogramos de peso aumentado se producía, también, un aumento de 3 mm de Hg para la PAS (presión arterial sistólica), y de 2,3 mm Hg para (presión arterial diastólica) DIA. Todo ello supone un aumento en torno al 12% de riesgo de padecer enfermedad coronaria y de un 24% de sufrir un ictus. Por otra parte, por cada kilogramo perdido de masa corporal, la PAS y la DIA descienden, aproximadamente, un mmHg. Por último, indicar que la obesidad se constituye en un verdadero problema para abordar clínicamente el control de la hipertensión arterial con fármacos antihipertensivos (30, 32).

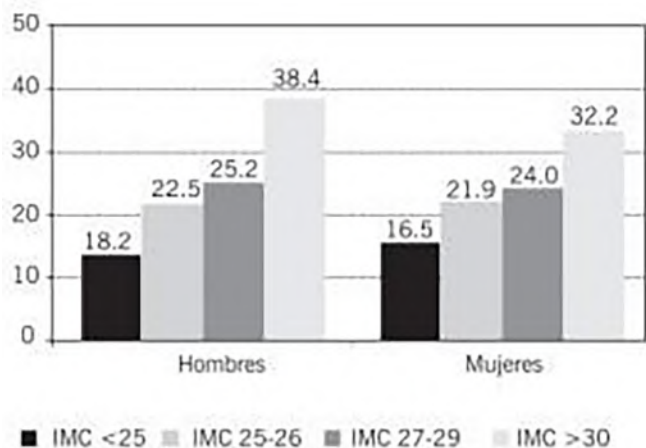


Figura 10. Estudio NHANES- III. Prevalencia de la HTA según el IMC (30).

Afectación del Hígado y la Vesícula Biliar

En la obesidad suele haber esteatosis que, a su vez, pueden provocar una elevación anormal de las transaminasas. También podemos establecer una relación directa entre obesidad y colestasis, ya que existe una elevación en el nivel de síntesis de colesterol y de su excreción por vía biliar. Esto es así, porque hay un incremento de la síntesis de colesterol que es directamente proporcional a la masa de tejido adiposo existente. Por cada kilo de grasa que haya de más se sintetizan, aproximadamente, unos 20 mg de colesterol, el cual será eliminado por la bilis, volviéndose ésta más litogénica, es decir, se trata de una bilis que tiene mucha cantidad de colesterol y bajo contenido en fosfolípidos, sales biliares y agua (30).

Relación con neoplasias

En el estudio Cancer Prevention Study, se comprobó que, en el sexo femenino, la obesidad eleva de manera notable el riesgo de carcinoma endometrial, mama, ovario, cérvix, vesícula y vías biliares. En el sexo masculino se ve aumentada la incidencia de carcinoma de colon, recto y próstata. Al principio se asociaba la obesidad con el cáncer de colon, solo en varones, sin embargo, el estudio Nurses Health Study no encontró diferencia entre el sexo masculino y el sexo femenino (30).

Para un IMC superior a 29 Kg/m², en el sexo femenino, comparado con un IMC inferior a 21 Kg/m², la prevalencia del cáncer es del doble para el primer caso. Otros estudios epidemiológicos han conseguido demostrar que la obesidad puede tener una relación directa con la mortalidad producida como consecuencia del cáncer de mama (30).

En los datos obtenidos estudio del Nurses Health Study vienen a indicarnos que cuando se produce un aumento de peso en la edad adulta, esto tiene una relación directa con el riesgo de padecer cáncer de mama en periodos posteriores a la menopausia. En definitiva, podemos afirmar que un aumento de más de nueve kilogramos a partir de los 18 años duplica el riesgo de cáncer (30).

Cuando el IMC es superior a 30 kg/m², entonces el riesgo de contraer cáncer de endometrio es hasta tres veces ma-

yor, lo que conlleva inevitablemente a poder afirmar que cuando se produce una ganancia de peso durante la edad adulta, este aumento de peso aumenta el riesgo de producir este tipo de tumores (30).

Patologías musculoesqueléticas

Al producirse un aumento de peso inevitablemente se produce una sobrecarga de las articulaciones, produciéndose, en muchos casos artrosis en articulaciones lumbares y, sobre todo, en las articulaciones de los miembros inferiores. La relación existente entre artrosis y obesidad es más notoria en el sexo femenino que en el masculino. En un estudio realizado se pudo comprobar que, si el peso aumentaba en un kilogramo, entonces se producía un aumento en el riesgo de padecer artrosis que era de 9-13% (30).

Por otra parte, también se comprobó que una disminución de dos puntos o más en el IMC, el riesgo de padecer artrosis se reducía a la mitad (30,33). Sin embargo, parece ser que la obesidad no produce osteoporosis ya que la densidad del hueso es la misma. Por último, indicar que la incidencia de padecer gota es mínima (30, 34).

Afecciones tocoginecológicas

En un estudio realizado en Estados Unidos y Canadá, realizado sobre una población de 597 mujeres que presentaban infertilidad se pudo comprobar que aquellas mujeres que presentaban un IMC ≥ 27 presentaban hasta tres veces más riesgo de ser infértiles por anovulación, comparándolas con aquellas mujeres que presentaban valores normales de IMC. En el estudio Nurses Health Study se demostró que se podía producir un elevado riesgo de infertilidad por disfunciones en la ovulación, en mujeres que presentaban un IMC ≥ 32 Kg/m². Este riesgo era de 2,7 veces superior comparado con las mujeres que presentaban un IMC=20 Kg/m² (30).

Asociados a la obesidad, también, se encuentran otros síndromes como el síndrome del ovario poliquístico, ya que, aproximadamente, la mitad de las mujeres obesas presentaba este síndrome (30, 35, 36).

Si la mujer está embarazada, entonces la obesidad constituye un factor de riesgo importante a la que se le unen una serie de patologías como hipertensión, diabetes gestacional, anemia y muerte del feto. Una mujer embarazada tiene hasta 10 veces más probabilidad de presentar hipertensión que una mujer con un peso normalizado. También se ha observado una correlación directa entre la obesidad y las malformaciones congénitas (30, 35, 36).

Con respecto a las comorbilidades que puede inducir la obesidad, tenemos que hacer referencia al estudio realizado por Freddy Febres Balestrini et al (37), en donde se estudiaron 1410 pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 79 años. De esta población en 27% presentaban un IMC que estaba dentro de los valores normales, el 31,4 % presentaban sobrepeso y el 41% tenían obesidad. Dentro del grupo de los que presentaban obesidad lo dividieron en varios subgrupos, así 21 26,8% de estos pacientes

Tabla 4. Comorbilidades metabólicas e inflamatorias (37).

Condición	Prediabetes	DM2	Sínd. Metab.	Dislipidemia	Hígado graso	PCR us > 2 mg/l	EPO
Peso normal 381 P (27,0%)	19,6	7,8	13,3	58,7	14,4	40,6	47,7
Sobrepeso 444 P (31,4%)	28,7*	12,1	69,2*	70,7*	55,0*	45,1	69,6*
Obesidad 585 P (41,5%)	31,4*	18,4*	90,3*	76,2*	81,0*	50,4*	73,1*
Prueba P Chi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001

Datos en %. Significativo* ($p \leq 0,05$). DM2: diabetes 2, Sínd metab: síndrome metabólico. PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible. EPO: enfermedad periodontal: gingivitis + periodontitis (PO).

Tabla 5. Comorbilidades de tipo cardiovascular (37).

Condición	HTA	HVI	DD	ATE Carót	Placas Carót	EAP	Disf Erect	Album orina	ECVS
Peso normal 381 P (27,0%)	30,1	20,2	21,7	28,0	10,2	9,9	30,9	19,9	37,0
Sobrepeso 444 P (31,4%)	46,7*	25,3	35,2*	43,5*	13,9	9,4	30,0	16,4	53,0*
Obesidad 585 P (41,5%)	59,3*	36,9*	38,8*	52,3*	17,7*	10,2	31,6	18,9	63,4*
Prueba P Chi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,021	0,540	0,543	0,681	0,001

Datos en %. Significativo ($p \leq 0,05$). HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; EAP: enfermedad arterial periférica; Disf Erect: disfunción eréctil; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

presentaban obesidad en grado I, el 10%, en grado II y el 3,6% de los obesos presentaban obesidad en grado III. Los resultados obtenidos los podemos ver claramente en las siguientes tablas (37).

Como se puede observar en esta tabla las comorbilidades que se presentan son significativamente mucho más asiduas en todos aquellos casos que presentaban obesidad y sobrepeso que para la población que presentaba valores normales de peso corporal.

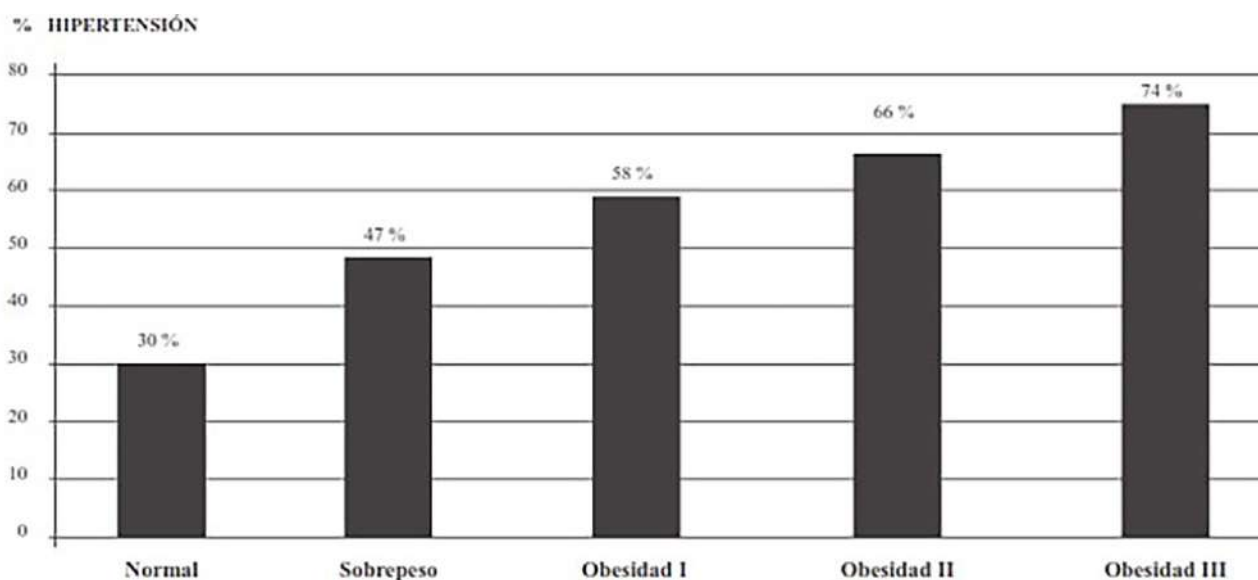


Figura 11. Correlación entre el IMC y la HTA (37).

Tabla 6. Relación entre el IMC y su influencia en la HTA y las comorbilidades metabólicas e inflamatorias (37).

Condición	Prediabetes	DM2	Sind. Metab.	Dislipidemia	Hígado graso	EPO	PCR ≥ 2
IMC Normal, sin HTA. 266 P (70 %)	18,0	3,0	6,0	52,2	12,0	43,2	35,7
IMC Normal, con HTA. 115 P (30 %)	23,4	19,1*	28,6*	73,9*	20,0*	58,2*	52,1*
Sobrepeso, sin HTA. 234 P (52,7 %)	25,6	5,1	52,1	64,1	45,2	64,1	41,8
Sobrepeso, con HTA. 210 P (47,2 %)	32,2	19,9*	88,1*	78,1*	65,8*	75,8*	48,8
Obesidad, sin HTA. 238 P (40,6 %)	30,6	7,6	81,9	80,0	72,2	67,2	47,0
Obesidad, con HTA. 347 P (59,3 %)	31,9	25,9*	96,8*	79,8	87,0*	77,2*	52,7

Datos en %, Significativo (*) respecto a no HTA (p < 0,05). DM2: diabetes tipo 2; EPO: enfermedad periodontal; PCR: proteína C reactiva ultrasensible.

Tabla 7. Relación entre el IMC y su influencia en la HTA y las comorbilidades metabólicas e inflamatorias (37).

Condición	Album orina	ATE Carót	Placas Carót	HVI	DD	EAP	Disf Erect	ECVS
IMC Normal, sin HTA. 266 P (70 %)	11,6	16,1	3,0	8,2	8,6	2,6	12,2	22,5
IMC Normal, con HTA. 115 P (30 %)	29,1*	22,7*	26,9*	26,9*	52,1*	9,9*	58,2*	70,4*
Sobrepeso, sin HTA. 234 P (52,7 %)	8,5	20,9	6,4	8,1	13,6	3,4	13,9	33,7
Sobrepeso, con HTA. 210 P (47,2 %)	25,1*	39,3*	22,2*	44,5*	59,2*	12,3*	48,2*	74,4*
Obesidad, sin HTA. 238 P (40,6 %)	9,2	29,8	7,1	14,7	17,2	4,2	15,0	42,4
Obesidad, con HTA. 347 P (59,3 %)	25,6*	37,7*	25,0*	52,1*	53,6*	14,4*	42,6*	77,8*

Datos en %, significativo (*) p < 0,05. ATE Carót: aterosclerosis carotídea; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; EAP: enfermedad arterial periférica; Disf Erect: disfunción eréctil; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

Tabla 8. HTA asociada a obesidad con tratamiento antihipertensivo (37).

Comorbilidad	DM2	HVI	DD	ATE Carót	Placas Carót	EAP	Sind. Metab.	ECVS	ERC
238 P. 40,6 % Obeso TA NORMAL	7,5	14,7	17,2	29,8	7,1	4,2	81,9	42,4	2,5
HIPERTENSIÓN CON TRATAMIENTO									
79 P = 13,5 % HTA TRATADA TAS 121-139.	35,4*	39,2*	51,8*	29,1	25,3*	17,7*	98,5*	69,6*	5,0
80 P = 13,5 % HTA TRATADA TAS 121-139.	23,7*	63,7*	52,5*	30,0	22,5*	15,0*	92,5*	77,5*	5,0
144 P = 24,6 % HTA TRATADA TAS ≥ 140.	26,3*	56,2*	61,8*	43,7*	27,7*	14,6*	97,9*	83,3*	9,0*
HIPERTENSIÓN SIN TRATAMIENTO									
44 P = 7,5 % HTA NO TRATADA TAS ≥ 140.	11,4	40,9*	31,8*	44,2*	20,4*	6,8	97,7*	75,6*	4,5

Datos en %, significativo (*) p < 0,05, respecto a obesos no hipertensos. DM2: diabetes tipo 2; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; EAP: enfermedad arterial periférica; Sind.Metab: síndrome metabólico; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

Tabla 9. Relación edad-obesidad con las comorbilidades (37).

Condición	HTA	HVI	DD	ATE Carót	Placas Carót	EAP	EPO	Disf Erect	ECVS
Obesidad									
30 - 49 años 302 P (51,6 %)	44,3	26,4	18,2	37,0	7,2	4,6	72,1	15,9	50,9
Obesidad									
50 - 79 años 238 P (48,4 %)	75,2*	48,0*	60,4*	60,7*	28,9*	16,2	74,2	51,5*	76,6*
Prueba P Chi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,021	0,001	0,302	0,001	0,001

Datos en %, comorbilidades en obesos de 30 a 49 años vs. mayores de 50 años. HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; EAP: enfermedad arterial periférica; EPO: enfermedad periodontal; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

Tabla 10. Salud de las encías en la obesidad (37).

Condición	HTA	PCR us > 2 mg/l	ATE Carót	Placa Carót	HIV	DD	EAP	DM2	ECVS
Obesidad									
Encía sana 156 P (26,6 %)	50,3	31,4	43,3	15,9	30,5	28,6	9,5	9,6	52,2
Obesidad									
Gingivitis 371 P (63,4 %)	60,9*	56,0*	54,1*	16,7	37,7*	40,4*	9,7	19,1*	65,7*
Obesidad									
Periodontitis 58 P (10,0 %)	72,4*	65,5*	60,3*	29,3*	50,0*	56,8*	15,5	37,9*	79,3*
Prueba P Chi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,061	0,001	0,001

Datos en %. * significativo: $p < 0,05$. HTA: hipertensión arterial; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; ATE Carót: aterosclerosis carotídea; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; DD: disfunción diastólica; EAP: enfermedad arterial periférica; ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica.

Si comparamos a los pacientes que tenían un IMC normal y que presentaban HTA, frente a pacientes con obesidad y con HTA, podemos observar como los valores de prediabetes, DM2, síndrome metabólico, las dislipemias, el hígado graso la EPO y la Proteína C reactiva (PCR) se encuentran mucho más elevadas para el segundo grupo de pacientes que para aquellos que presentan un IMC normal y tienen Hipertensión arterial.

En la tabla 9 el estudio muestra la obesidad según la edad, observándose que para los obesos mayores de 50 años hay un número mayor de comorbilidades que para las poblaciones que tienen menos de 50 años, sobre todo, en lo que se refiere a la hipertensión arterial (37).

En este ensayo, en donde se han estudiado comorbilidades en relación con el IMC, se demuestra que existe una relación directa entre el aumento del IMC y la frecuencia de HTA, que puede variar entre un 34% a un 74% (para el caso de obesos en grado III). Al mismo tiempo, se ha observado que se produce un aumento significativamente importante de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares. También se demuestra que estas comorbilidades remiten de forma significativa en cuanto se produce una reducción de peso. El estudio concluye advirtiendo que el primer objetivo es la de prevención de la obesidad mediante una educación y promoción de la salud ajustadas a la sociedad actual (37).

METODOLOGÍA

El presente trabajo fin de máster consiste en dos partes claramente diferenciadas, por una parte, hemos realizado un análisis actualizado de los estados de malnutrición, haciendo hincapié en el sobrepeso y la obesidad, a nivel mundial, a nivel nacional y a nivel de Andalucía, desde el punto de vista epidemiológico, fisiológico y etiopatogénico. La segunda parte está basada en una revisión sistemática sobre la efectividad y tolerabilidad del semaglutida en casos de obesidad y sobrepeso, con un objetivo claro, que es intentar responder a una pregunta fundamental, ¿es la semaglutida un fármaco seguro y eficaz contra la obesidad? No obstante, al final de trabajo hemos hecho una mención especial al tratamiento de la obesidad en niños y jóvenes, junto a una exposición del programa PERSEO.

Los objetivos propuestos son:

- Investigar los estados de malnutrición y sobre el problema que está provocando el aumento excesivo de los casos de obesidad y sobrepeso en el mundo en general y en particular en España y Andalucía.
- Indagar sobre la epidemiología de la obesidad, así como de etiopatogenia y su fisiología.
- Analizar detalladamente la estructura del receptor GLP-1, así como sus funciones más importantes, destacando las metabólicas.

- Detallar los principales agonistas del receptor GLP-1.
- Ahondar en el estudio de un agonista del receptor GLP-1, qué es la semaglutida, analizando su estructura, propiedades farmacocinéticas, así como su efectividad y seguridad, frente a otros agonistas del receptor GLP-1
- Describir los principales ensayos realizados con semaglutida para el tratamiento de la obesidad.
- Analizar los posibles tratamientos no farmacológicos para la obesidad infantil.
- Describir el programa PERSEO, como medida preventiva para combatir la obesidad infantil y juvenil.

Para conseguir estos objetivos nos hemos basado en la metodología científica y utilizando fuentes científicas primarias y secundarias. Para ello se ha procedido a buscar toda la información en los buscadores de las fuentes de información como pueden ser PUBMED, Medline, revistas, páginas web, Google Académico, CUIDEN, SciELO, embase (Elsevier), Cochrane y Scopus.

La bibliografía referenciada abarca un periodo que va desde 2018 hasta el primer semestre de 2024, teniendo en cuenta que este trabajo fin de máster se ha realizado entre los meses de abril y julio de 2024. No obstante, existe alguna bibliografía que data de años anteriores a 2018, sobre todo la referente a un estudio sobre el receptor GLP-1 y sus efectos.

Para realizar el trabajo final se ha tenido que realizar una laboriosa tarea de búsqueda en libros de texto, bases de datos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, revistas del área de medicina, química, farmacología, toxicología, productos farmacéuticos, y por supuesto, en páginas web, utilizando el buscador "Google Académico".

Todos los artículos referenciados, así como los libros de texto utilizados estaban escrito en lengua española o en lengua inglesa. Para este último caso hemos tenido que utilizar varios traductores, como, por ejemplo, el traductor DeepL.

Los descriptores usados en la búsqueda de bases de datos fueron: malnutrición, obesidad, sobrepeso, semaglutida, rGLP-1, arGLP-1, STEP, SUSTAIN, etc....

Las primeras búsquedas de bibliografía fueron realizadas en PubMed, que utilizando el descriptor semaglutida obesity se obtuvieron 541 resultados, aplicando los filtros de año (2018 en adelante), ordenados por relevancia y en idioma español nos quedaron 9 resultados.

El mismo procedimiento hemos utilizado usando el buscador Google academic con el mismo descriptor usado anteriormente resultaron 453 y si añadimos los filtros de artículos de revisión y año posterior a 2018, entonces resultaron 79 resultados incluyendo artículos en lengua española e inglesa. De estos hemos seleccionado 15 artículos.

El total de reseñas bibliográficas incluidas en este trabajo han sido de 78, de estas, hay artículos de revisión, revistas científicas, libros de texto oficiales, artículos de revisión bibliográfica, metanálisis y por supuesto, páginas web, como la de la OMS y otros sitios oficiales.

El mismo procedimiento hemos seguido utilizando las fuentes de, Medline, CUIDEN, SciELO, embase (Elsevier), Cochrane, Dialnet y Scopus.

La gran cantidad de información obtenida hemos tenido que reducirla aplicando criterios de estricto rigor científico, como artículos que han sido revisados, o bien que han sido citados por el mayor número de autores posibles.

También se han utilizado fuentes dependientes de la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)*, sobre todo, lo referente al posicionamiento terapéutico de semaglutida 2,4 mg en la obesidad, dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, *Agencia Europea del Medicamento (EMA)* y datos de la *Food and Drug Administration (FDA)*.

RESULTADOS

Para el tratamiento del sobrepeso lo aconsejable sería incluir modificaciones de la pauta alimentaria, utilizar una dieta equilibrada y variada con el fin de controlar y reducir las kilocalorías ingeridas y la ejecución de una actividad física adecuada a cada persona en función de sus características y circunstancias de salud. El principal objetivo del tratamiento de la obesidad y el sobrepeso consiste en la prevención y en la producción de cambios en el estilo de vidas del paciente aumentando el ejercicio y restringiendo las calorías de la dieta.

Para tratar la obesidad hay que implementar un plan integral y multidisciplinar para conseguir como objetivo final la reducción de peso de la persona en cuestión. En primer lugar, deberíamos conseguir una reducción de peso entre un cinco y diez por ciento en un periodo, aproximado de seis meses. Primero actuaremos sobre la alimentación, modificando las pautas alimentarias y, al mismo tiempo, incrementando la actividad física. Con respecto a la dieta, aplicaremos directamente un plan de alimentación equilibrado y variado con la intención de reducir significativamente las kilocalorías ingeridas por la persona, adaptándolo al grado de obesidad que presente, a la presencia de otras patologías que tenga el paciente, a la edad y a la actividad física que pueda realizar. Para ello, en la dieta deberíamos elegir alimentos mucho más saludables como verduras, hortalizas, frutas y legumbres, limitando, al mismo tiempo, el consumo de carnes rojas y grasas saturadas. Deberemos de suprimir o reducir al máximo alimentos y bebidas muy calóricos y, por último, se debería realizar una buena planificación de las comidas tomándose en horarios regulares y siendo las tomas equilibradas a lo largo del día (38).

El segundo pilar en el que se fundamenta el tratamiento de la obesidad es el desarrollo de una buena actividad física, que tiene que ser adaptada a las características de cada persona. Para ello se debe programar una actividad física, según recomienda la OMS, en torno a unos 150 minutos a la semana, que se irá incrementando paulatinamente y de forma progresiva hasta conseguir como objetivo final el realizar una actividad física de unos 300 minutos semanales. En algunas bibliografías se sugiere realizar unos 150 minutos de ejercicio físico intenso de tipo aeróbico, que

debe ser realizada en sesiones de diez minutos cada una de ellas. En definitiva, se trata de reducir al mínimo el sedentarismo (38).

El tercer pilar sería el tratamiento farmacológico, que en este caso lo vamos a estudiar detenidamente para la semaglutida o los llamados fármacos con efectos incretínicos, o también llamados, agonistas de los receptores de GLP-1 (arGLP-1) (38).

El cuarto pilar para el tratamiento de la obesidad debe ser la intervención quirúrgica, en concreto la cirugía bariátrica (CB) que se utiliza para casos de obesidad severa o grave. Las técnicas más empleadas en este caso son (38):

- Gastrectomía tubular, que consiste en eliminar de forma quirúrgica el 75% del estómago.
- Bypass gástrico.
- Cruce duodenal o derivación bilio-pancreática.

El quinto pilar lo constituye el tratamiento psicológico de tipo cognitivo y conductual, que va encaminado principalmente a reducir los niveles de ansiedad que suelen aparecer en estos pacientes sometidos a reducción de peso. Lo que se pretende, en este caso, es mantener conductas que sean capaces de permitir mejorar el funcionamiento psico-social del paciente (38).

¿Qué es la semaglutida?

La semaglutida es, como hemos dicho anteriormente, un fármaco incretínico. A este grupo farmacológico pertenecen la exenatida, lixisenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y la langlenatida. Son agonistas de los receptores GLP-1 y son capaces de resistir la acción de la dipeptidilpeptidasa-4 (DDP-4). El GLP-1 es el péptido similar al glucagón 1, que se trata de una hormona intestinal sintetizada en las células L del intestino y que es degradado por la DDP-4. Por

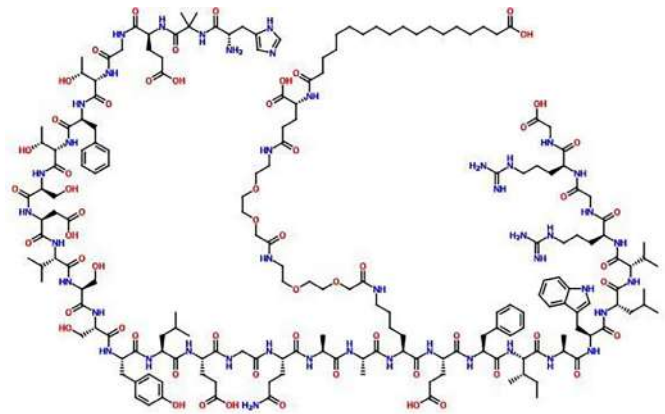


Figura 13. Estructura química de la semaglutida (42).

otra parte, el efecto incretina consiste en que cuando se administra glucosa por vía oral se producen un aumento de insulina que es superior al efecto que produce la glucosa cuando se administra por vía intravenosa (39, 40).

Este efecto se puede ver gráficamente en la siguiente figura. En color verde aparece la administración de glucosa por vía oral y en color naranja aparece la administración de glucosa por vía endovenosa.

Su estructura química la podemos ver en la figura 13.

Receptor del GLP-1 y sus efectos

El rGLP-1 es una hormona que está constituido por 30 o 31 aminoácidos que se forma por la transcripción de un gen denominado proglucagón. Se trata de una proteína que está incluida en la familia de los receptores de membrana celular acoplados a proteínas G, que no son más que receptores de membrana celular. Están formados por una sola cadena que es capaz de atravesar la membrana celular hasta siete veces originando regiones de tipo helicoidal (20).

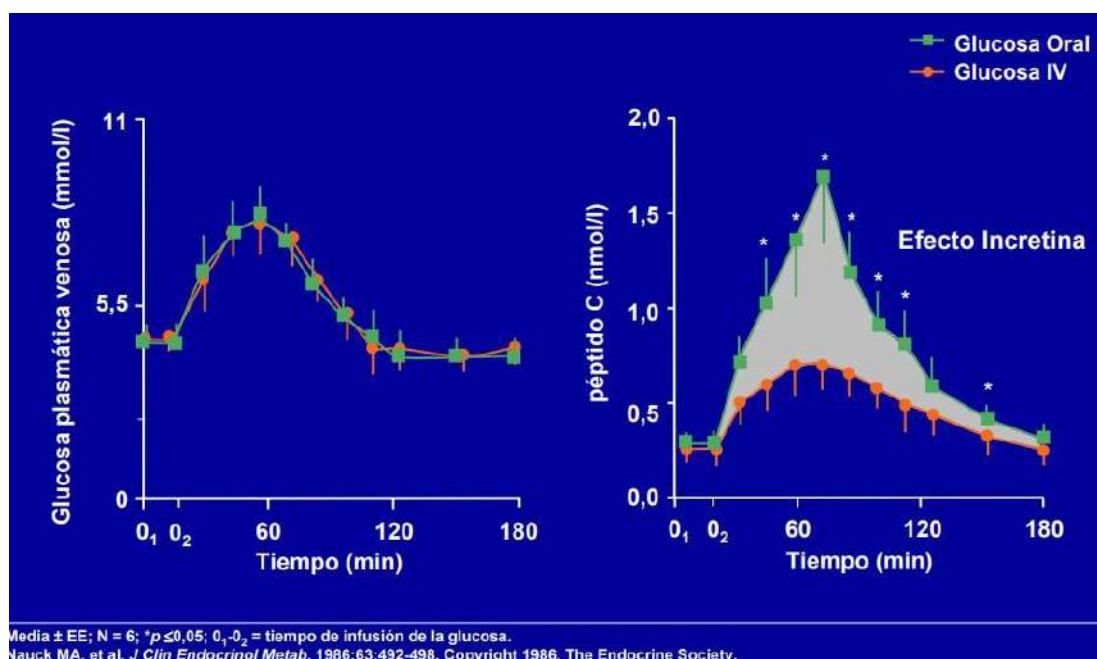


Figura 12. Efecto Incretina. Tomada del Hospital Clinic de Barcelona (41).

En cuanto a su estructura consta de siete dominios transmembranales con capacidad para plegarse en la membrana celular. Por los dominios del receptor es por donde va a interactuar la molécula de GLP-1 para desencadenar una respuesta celular (20).

Con respecto a la unión al ligando, al unirse el GLP-1 al receptor se desencadena una gran variedad de señales intracelulares, produciéndose cambios conformacionales que son los que van a producir la cascada de señales celulares, a través de proteínas G, siendo éstas los verdaderos intermediarios entre el receptor y los efectos biológicos (20).

De esta manera se produce la activación de una serie de vías metabólicas y de señalizaciones que son las responsables, en última instancia, de regular la secreción de insulina, así como la inhibición de la secreción de glucagón y el vaciamiento gástrico. Además, producen otra serie de eventos relacionados con el control de la glucosa y el metabolismo (20).

En cuanto a la regulación del rGLP-1, ésta se produce por internalización, degradación y reciclaje en la superficie celular (20).

Los agonistas del receptor GLP-1 producen un efecto incretínico, como hemos dicho anteriormente, que es debido a una serie de hormonas, entre las que podemos citar el GLP-1 o el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, que tienen la propiedad de secretar insulina tras una ingesta de alimentos. El GLP-1 es secretado por células del tipo L del intestino, concretamente, del íleon y del colon, cuando son ingeridos nutrientes del tipo de la glucosa o de

los lípidos. Sin embargo, el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, es secretado por las células K del yeyuno y duodeno (44).

Entre las acciones fisiológicas que produce el GLP-1 cuando se une a su receptor, tenemos las siguientes: Es capaz de incrementar la producción de insulina estimulada por las células β del páncreas, disminuye la secreción de glucagón por las células α del páncreas, mejora significativamente la sensibilidad a la insulina, o bien disminuye la resistencia a esta y produce una disminución de la ingesta de alimentos (44).

Por otra parte, cuando se ha estudiado empleando modelos celulares se ha observado que el GLP-1 es capaz de inducir la formación de nuevas células β, al mismo tiempo, que inhibe su muerte. La gran ventaja que presenta el GLP-1 es que es dependiente de los niveles de glucosa que existan en sangre, de ahí que sea casi imposible que pueda provocar hipoglucemias (44).

La vida media del GLP-1 es de aproximadamente sesenta segundos, es decir, es muy corta y esto es debido a que es degradado por la dipeptidilpeptidasa 4 (DDP-4). Esto ha conducido a la industria farmacéutica a crear análogos que sean resistentes a la degradación por la DDP-4 (44).

De este receptor podemos afirmar que pertenece a la familia B de receptores acoplados a la proteína G, siendo sus lugares de localización más frecuentes el gastrointestinal, SNC, el corazón, los pulmones y los riñones, aunque, también, se expresan en otros lugares como pueden ser los vasos sanguíneos y en el tejido graso (44, 45).

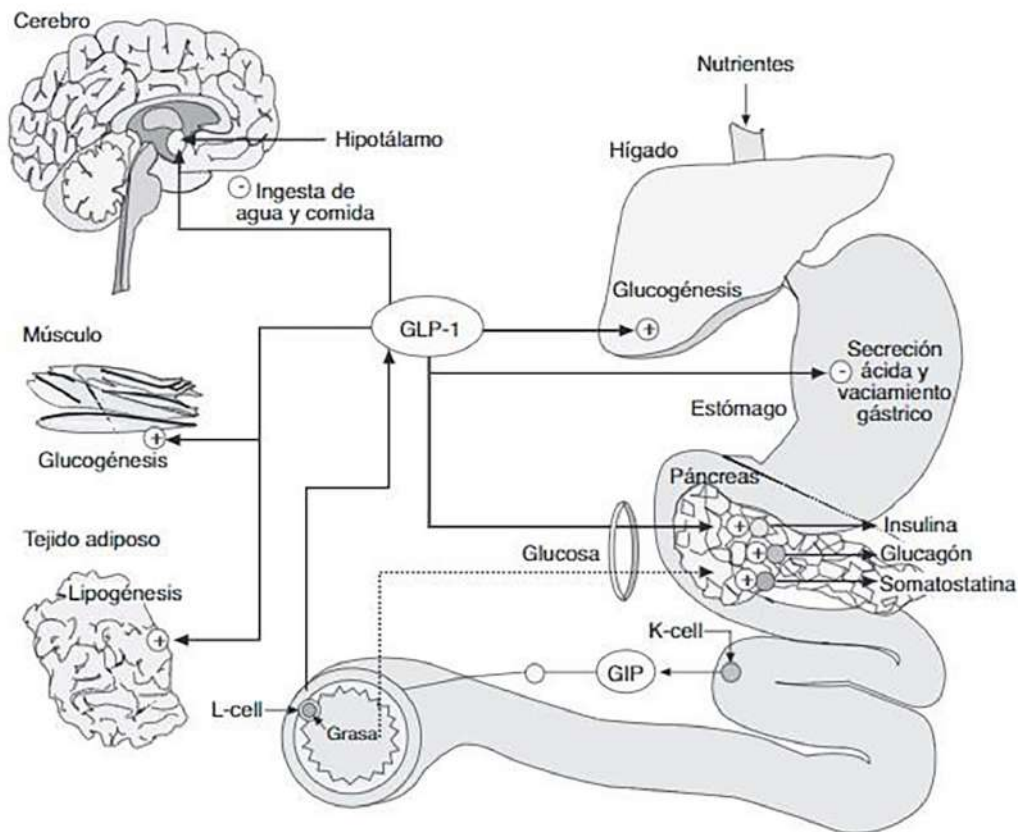


Figura 14. Esquema de la secreción y efectos del GLP-1. Tomada de Kieffer y Habener. *Endocrine Reviews* (43).

Tanto el GLP-1 como sus agonistas son capaces de producir una ralentización del vaciado gástrico, actúan sobre el Sistema Nervioso Central produciendo saciedad, de ahí que se disminuya la cantidad de alimentos ingerida y, por ende, se producirá una pérdida de peso. No obstante, se ha comprobado en diferentes estudios que los arGLP-1 producen otros efectos tales como son capaces de disminuir el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios, mejorando la función cognitiva y la memoria del individuo, efectos neuroprotectores y evitan en gran medida la muerte de las células (44,45).

Con respecto al sistema vascular el rGLP-1 es capaz de producir pequeños descensos de la presión arterial, produce efecto vasodilatador, mejorando la rigidez de las paredes arteriales, previniendo la formación de placas de ateroma (44, 45).

Sobre el corazón, los rGLP-1 son capaces de aumentar de forma discreta la frecuencia cardíaca, mejora el metabolismo del corazón, ya que se produce un incremento en la captación de glucosa, es capaz de liberar mayor cantidad del péptido natriurético auricular, presenta acción antiinflamatoria, son antiisquémicos y antifibróticos (44, 45). Por otra parte, estos receptores son capaces de inhibir la agregación plaquetaria y la trombosis, reduciendo el riesgo de infartos de miocardio y de accidentes cerebrovasculares (44, 45).

Con respecto a los pulmones, parece ser, que pueden producir protección frente a la lesión pulmonar aguda (44).

En lo que respecta al tejido lipídico o graso producen fenómenos de diferenciación de las células de grasa (adipocitos) produciendo una reducción clara y notable de los depósitos de grasa blanca, transformándolos en grasa marrón o parda, cuya función es encargarse de la termogénesis (44).

En la zona intestinal disminuyen la lipemia que se produce después de las comidas y la secreción de QM (Quilomicrones) (44).

En la figura 14 ponemos a modo de resumen los efectos de los arGLP-1 sobre los distintos tejidos y órganos, pero dejando los efectos metabólicos para explicarlos más detenidamente, ya que estos efectos metabólicos son los que más están relacionados con la obesidad y el sobrepeso.

Para la obtención de agonistas del rGLP-1 se realizaron una serie de modificaciones en el propio receptor y según Knudsen and Lau, 2019 (46), se observó que había una serie de posiciones en el extremo amino terminal que no se podían modificar pues se perdía totalmente la actividad de la molécula, estas posiciones son la 7,8,9,10,12, 13 y 15. Al mismo tiempo, también resultaron invariables las posiciones del extremo carboxílico terminal 28 y 29. Si cambiamos en la posición 2 del extremo amino terminal la glicina (Gly) por la Alanina (Ala) y la introducción de otros aminoácidos en la posición 8, se produce un efecto de resistencia a la degradación por parte de la dipeptidilpeptidasa 4. Al mismo tiempo se observó que si la unión a la albumina del péptido endógeno se producía con un ácido graso de cadena de más de 12 átomos de carbono se veía muy favorecida la actividad de la molécula, pero esta actividad se veía disminuida cuando la cadena de ácido graso estaba muy cerca del extremo amino terminal. La posición ideal en la que debe de estar el ácido graso es la 26, en donde se encuentra un resto de lisina. Cuando se introducían diácidos grasos con más de 14 carbonos se producía una pérdida de la actividad, pero si se introducían monoácidos grasos, incluso hasta con 16 átomos de carbono, la actividad se mantenía (46).



Figura 15. Efectos del arGLP-1 sobre distintos órganos y tejidos. Müller et al (45).

Efectos metabólicos de los arGLP-1

Los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1, son potentes antihiperoglucemiantes, pero con la particularidad de que es poco probable que produzcan hipoglucemias, producen una reducción de peso significativa y cuando se usan los agonistas del rGLP-1 reducen la circunferencia de la cintura ya que provocan una disminución del tejido adiposo blanco, pero no del tejido adiposo marrón o pardo. Esto último, es debido a que se produce un retardo en el vaciamiento gástrico lo que provoca que haya un aumento de la saciedad, ya que se ven afectados los centros del SNC que regulan el apetito y la saciedad, pero también es debido a que hay un mayor consumo energético en estado de reposo (44).

Por otra parte, los arGLP-1 son capaces de mejorar los niveles de insulina en sangre, regulan la autofagia celular, son capaces de inhibir la formación de glucógeno hepático, disminuyendo de forma considerable los niveles de grasa hepática y, por último, son capaces de disminuir los niveles de enzimas producidas en el hígado en el plasma sanguíneo (44).

En cuanto al perfil lipídico, los arGLP-1 disminuyen los niveles de ácidos grasos libres, los TGs y el colesterol sobre todo el LDL-colesterol (44, 47).

Con respecto a otras acciones de los arGLP-1 podemos citar las siguientes: Reducen los niveles de los marcadores de la inflamación, disminuyen los niveles del inhibidor del activador plasminógeno I y de la leptina y, al mismo tiempo, son capaces de aumentar los niveles de adiponectina (44,47).

En cuanto a los eventos indeseables que producen los arGLP-1, suelen ser, principalmente de tipo gastrointestinal, como náuseas y vómitos, que suelen presentarse con una intensidad de leve a moderada y que suelen remitir conforme pasa el tiempo de administración, es decir, a lo largo del tratamiento (44).

Los principales arGLP-1, que se pueden encontrar en la industria farmacéutica son: exenatida, que puede tomarse diariamente o semanalmente, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, albiglutida, que ha sido sacada del mercado farmacéutico y efpeglenatida, que actualmente se encuentra en investigación y desarrollo (44).

Mecanismo de acción de la semaglutida

La semaglutida es una incretina análoga al péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), que presenta una similitud en torno al 94% de la secuencia del GLP-1. Es, por tanto, un agonista de este receptor que se une de forma selectiva y produce su activación (48).

La semaglutida es capaz de disminuir la glucemia de modo dependiente de la glucosa, ya que es capaz de estimular la secreción de insulina, junto a la consecuente reducción de glucagón, cuando la glucemia es alta. Este mecanismo de reducción de los niveles de glucemia lleva implícito un retardo en el vaciamiento gástrico. En situaciones de hipoglucemia, la semaglutida, provoca una reducción en la secreción de insulina, no afectando en absoluto, a la secreción del glucagón (48).

Otro de los efectos importantes de la semaglutida, es capaz de provocar una reducción de peso considerable, ya que se disminuye la ingesta de calorías, por existir una disminución general del apetito del individuo. Al mismo tiempo, parece ser, que semaglutida disminuye la preferencia por alimentos ricos en grasas (47). En resumen, cuatro serían las funciones principales de semaglutida, estimular la secreción de insulina, inhibir la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico y provoca un aumento en la sensación de saciedad (48).

Propiedades farmacocinéticas de semaglutida

La semaglutida se puede administrar por vía oral o por vía subcutánea (sc). Administrada por vía subcutánea se absorbe de forma muy lenta, alcanzándose su concentración máxima entre 24 y 72 horas. Pero si se administra por vía oral presenta una biodisponibilidad absoluta baja y su absorción puede ser muy variable. Esta variabilidad en su absorción se puede modificar tomando el fármaco diariamente, ya que presenta una semivida larga. Su absorción se produce fundamentalmente en el estómago (49).

La concentración plasmática máxima se suele alcanzar a la hora de su administración por vía oral, consiguiéndose un estado estacionario entre 30 y 37 días después de haber iniciado el tratamiento diario. Cuando se administra a pacientes con DM2 y a dosis de 7 mg/día, entonces las concentraciones medias del estado estacionario fueron de 6,7 nmol/L, pero cuando la administración es de 14 mg/día, entonces las concentraciones medias del estado estacionario suben a 14,6 nmol/L. Todo esto nos indica que la exposición sistemática a semaglutida aumenta de forma directa con la cantidad de dosis administrada. En el 90% de los pacientes a los que se le había administrado semaglutida en dosis de 7 mg, presentaban una concentración media que oscilaba entre 1,7-22,7 nmol/L. Sin embargo, en el 90% de los pacientes tratados con semaglutida en cantidades de 14 mg, presentaban una concentración media que oscilaba entre 3,7-41,3 nmol/L (49).

La absorción de semaglutida se puede mejorar significativamente, in vitro, con el salcaprozato de sodio (49).

Por supuesto, si su absorción es baja su disponibilidad también lo será, aproximadamente de un 1%. La absorción de semaglutida se ve muy influenciada, disminuyendo si se administra con alimentos o grandes cantidades de agua. Para ello, lo mejor es que tras tomar la dosis correspondiente hay realizar un periodo de ayuno más prolongado, de esta manera, parece ser que se aumenta la absorción (49).

Con respecto a su distribución, podemos afirmar que su volumen de distribución es muy pequeño, ya que semaglutida tiene la propiedad de unirse de una forma amplia a proteínas plasmáticas, alrededor de un 99%, siendo su volumen de distribución de unos ocho litros (49).

La biotransformación de semaglutida se realiza por proteólisis de la cadena peptídica y por β - oxidación secuencial de la cadena lateral del ácido graso que presenta, principalmente en riñón, hígado y tejidos. Parece ser, aunque no está demostrado del todo, que la enzima responsable

del metabolismo de la semaglutida es una endopeptidasa de tipo neutro. Por otra parte, todo indica a que en su biotransformación no interviene la enzima citocromo P450. (49)

Por último, en cuanto a su eliminación se realiza, preferentemente, por orina y heces. Presenta una vida media de eliminación larga, lo que nos indica que es capaz de permanecer en el organismo por largos periodos de tiempo (49).

Pero, alrededor de un 3%, aproximadamente se elimina sin metabolizar por vía urinaria. Presenta una semivida de eliminación de unos 7 días, pudiendo permanecer en el torrente circulatorio durante 37 días después de la última dosis administrada. El aclaramiento de semaglutida es de aproximadamente 0,04 l/h (49).

Semaglutida en obesidad y sobrepeso en adultos

En primer lugar, tenemos que citar los ensayos SUSTAIN que son los que han evaluado la eficacia y seguridad de semaglutida para casos de DM2, a dosis de 1 mg por vía subcutánea, que en este caso no vamos a analizar, pues sólo buscamos ensayos para el tratamiento de la obesidad.

El otro gran estudio para el tratamiento de la DM2, es el PIONEER (Phase 3^a Peptide InnOvation for Early Diabetes tReatment). En este caso se estudia la eficacia y seguridad de semaglutida en pacientes con DM2, administrando por vía oral semaglutida en dosis de, 3, 7 y 14 mg.

Vamos a hacer mención a 4 ensayos clínicos sobre los que gira la eficacia de semaglutida en pacientes con obesidad y sobrepeso. Estos 4 ensayos en fase IIIa llamados STEP1-4 (Semaglutide Treatment Effect In People with Obesity), se acompañan de otro ensayo clínico en fase IIIb, que es el STEP-5. El número total de participantes en los cinco ensayos fue de cinco mil. De ellos, a un total de 2804 se le administró semaglutida en cantidades de 2,4 mg, con el objetivo primigenio de evaluar la seguridad y eficacia de este fármaco en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso. No obstante, hay que mencionar el estudio STEP-8, en el cual se pudo comparar la eficacia y seguridad de semaglutida frente a un grupo placebo y a otro grupo donde el tratamiento se realizaba con 3 mg de liraglutida (50).

Las condiciones de los estudios STEP 1,2,4 y 5 incluían a pacientes que habían sido sometidos a una dieta restrictiva de 500 Kcal/día y, que por lo menos realizaban un ejercicio físico semanal de unos 150 minutos. Sin embargo, en el estudio STEP-3, los pacientes iban a tener una dieta restrictiva en kilocalorías durante 56 días, pero con un aumento de la actividad física de unos 200 minutos a la semana. Además, estos pacientes habían recibido terapia conductual de forma intensiva (50).

Para los estudios STEP-1,3, 4, 5 y 8 se eligieron adultos con un IMC superior a 30 Kg/m² y con sobrepeso superior a un IMC de 27 Kg/m². Todos ellos, a su vez, presentaban una comorbilidad debida al sobrepeso o a la obesidad. La otra característica común a todos los estudios es que los pacientes deberían de haber intentado rebajar peso mediante dieta, al menos, una vez. En cuanto al estudio STEP-2, los criterios para incluir a los pacientes fueron que presentarían un IMC superior o igual a 27 Kg/m², que hubieran sido diagnóstica-

dos de DM2 y que hubieran realizado un intento fallido de reducir peso mediante la aplicación de medidas dietéticas (50).

En el estudio STEP-1 participaron 1962 pacientes de los cuales el 74,1% pertenecían al sexo femenino con una edad media de unos 46 años, un peso de 105,3 Kg y un IMC de 37,9 Kg/m² de media, junto con un perímetro de cintura en torno a 114,7 centímetros. El estudio se realizó con un tiempo de 68 semanas. Se formaron dos grupos, uno al que se le administró 2,4 mg de semaglutida y al otro se le administró un placebo. En el grupo de semaglutida se produjo una disminución del peso en torno al 14,9 %, mientras que en el grupo placebo fue de 2,4%. Otros resultados que se obtienen de variables secundarias es el PC que se redujo en 9,4 cm, así como el IMC que disminuyó 4,61 Kg/m² y la PAS disminuyó en 4 mmHg (50, 51).

Posteriormente, de estos 1962 pacientes se seleccionaron 327, incluyendo pacientes del grupo placebo y del grupo de semaglutida y se prolongó el estudio hasta la semana 120, sin tratamiento, observándose que se produjo un aumento del peso corporal medio en los dos grupos. No obstante, en aquellos pacientes que habían sido tratados con semaglutida el peso pudo mantenerse, aproximadamente, un 5,6% con respecto al peso inicial que presentaban los pacientes antes del tratamiento con semaglutida, mientras que los pacientes del grupo placebo aumentaron el peso de forma casi igual al que tenían antes del estudio (50,51).

En el STEP-2 se formaron tres grupos a uno se le administró semaglutida 2,4 mg, al segundo grupo se le administró semaglutida 1mg y al tercer grupo un placebo. Participaron en este estudio 1210 pacientes que estaban diagnosticados de DM2 y de los cuales el 50,9% eran del sexo femenino, con una edad media de 55 años, un peso medio de 99,8 Kg, un IMC de 35,7Kg/m² y un perímetro de cintura de unos 114,6 centímetros (50, 52).

En el grupo tratado con semaglutida 2,4 mg la disminución del peso fue de un 9,6%, en el grupo de semaglutida 1 mg, la disminución del peso fue del 7% y en el grupo del placebo, la reducción de peso fue del 3,4%. Sin embargo, los resultados de otras variables como la HbA1c fue muy semejante para el grupo de semaglutida 2,4 mg frente a semaglutida 1 mg (1,5% en los dos casos), mientras que para el placebo fue de 1%. Otros valores secundarios que sufrieron una mejoría significativa fue la PAS, el perfil lipídico y los marcadores inflamatorios (50, 52).

En el estudio STEP-3 se trataron un total de 611 pacientes, ninguno de ellos presentaba DM2, de los cuales el 81% eran del sexo femenino, con un peso medio de 105,8 Kg, un IMC de 38 Kg/m² y un perímetro de cintura de 113 centímetros. Pero por lo menos el 75,8 presentaba una comorbilidad asociada a la obesidad y al sobrepeso. Durante las primeras ocho semanas y, de forma aleatoria, se les indicó una dieta de entre 1000-1200 Kcal/día. Posteriormente, se le pasó a una dieta hipocalórica de entre 1200 Kcal/día y 1800 Kcal/día. Junto al plan dietético se recomendó una actividad física de unos 100 minutos semanales que tenían que estar repartidos entre cuatro o cinco días de la semana. No obstante, cada cuatro sema-

nas se iba incrementando el tiempo de actividad en 25 minutos hasta conseguir que el tiempo total de ejercicio por semana fuera de unos 200 minutos. Los resultados fueron los siguientes: Se produjo una disminución del peso con el tratamiento de semaglutida 2,4 mg de un 16% y en el grupo placebo la disminución de peso fue del 5,7% (50, 53).

En el STEP-4 se estudiaron 902 pacientes a los que se les administró semaglutida semanal en concentraciones de 2,4 mg, durante un periodo de inclusión de 5 meses, junto con la aplicación de estilos de vida saludable. De los 902 pacientes, 803 alcanzaron la dosis de mantenimiento de semaglutida 2,4 mg a la semana., para continuar, en un grupo, hasta 48 semanas más con semaglutida 2,4 mg y al otro grupo con placebo. El 79% de los pacientes eran del sexo femenino, con una edad media de 46 años, un peso medio de 107,2 Kg, un IMC de 38,4 Kg/m² y un perímetro de cintura de 115,3 centímetros (50, 54).

En cuanto a los resultados durante los primeros 5 meses el peso se redujo de media un 10,6%. Tras la aleatorización se produjo una disminución de peso adicional para el grupo de semaglutida del 7,9%, mientras que los pacientes que continuaron con el placebo se produjo un incremento del peso del 6,9% (50, 54).

En el estudio STEP-5 se trataba de medir la eficacia y seguridad de semaglutida 2,4 mg/semana, a un tiempo de 24 meses. El total de pacientes a estudiar fue de 304, todos ellos sin DM2, de los cuales el 77,6% pertenecían al sexo femenino, con una edad media de 47 años, un IMC de 38,5Kg/m² y un perímetro de cintura de 115,7 centímetros (50, 55).

En cuanto a los resultados se evidenció que en la semana 104 de iniciarse el tratamiento, la disminución de peso para el grupo de semaglutida fue del 15,2%, mientras que para el grupo placebo, esta reducción de peso fue del 2,6% (50, 55).

Con respecto al estudio STEP-8 el objetivo primigenio consistía en comparar la eficacia de seguridad de semaglutida 2,4 mg/semana, frente a liraglutida 3 mg/día, en pacientes que presentaban sobrepeso y obesidad. Se formaron dos grupos, uno con semaglutida 2,4 mg/semana y otro grupo con liraglutida 3 mg/día (50).

En el grupo de semaglutida se hicieron dos subgrupos, uno al que se le administraba semaglutida 2,4 mg/semana y

otro que era el placebo. Lo mismo ocurrió en el grupo de la liraglutida. Y en el grupo de semaglutida frente a liraglutida. En todos los grupos se aplicó, junto al tratamiento farmacológico una dieta y ejercicio físico adecuado (50).

El 78,4% de los participantes eran del sexo femenino con una edad media de 49 años, un peso medio de 104,5 Kg, un IMC medio de 37,5 Kg/m² y un perímetro de cintura de 113,3 centímetros. En cuanto a los resultados resaltar que la disminución de peso en el grupo de semaglutida fue del 15,8% frente al 6,4% del grupo tratado con liraglutida (50).

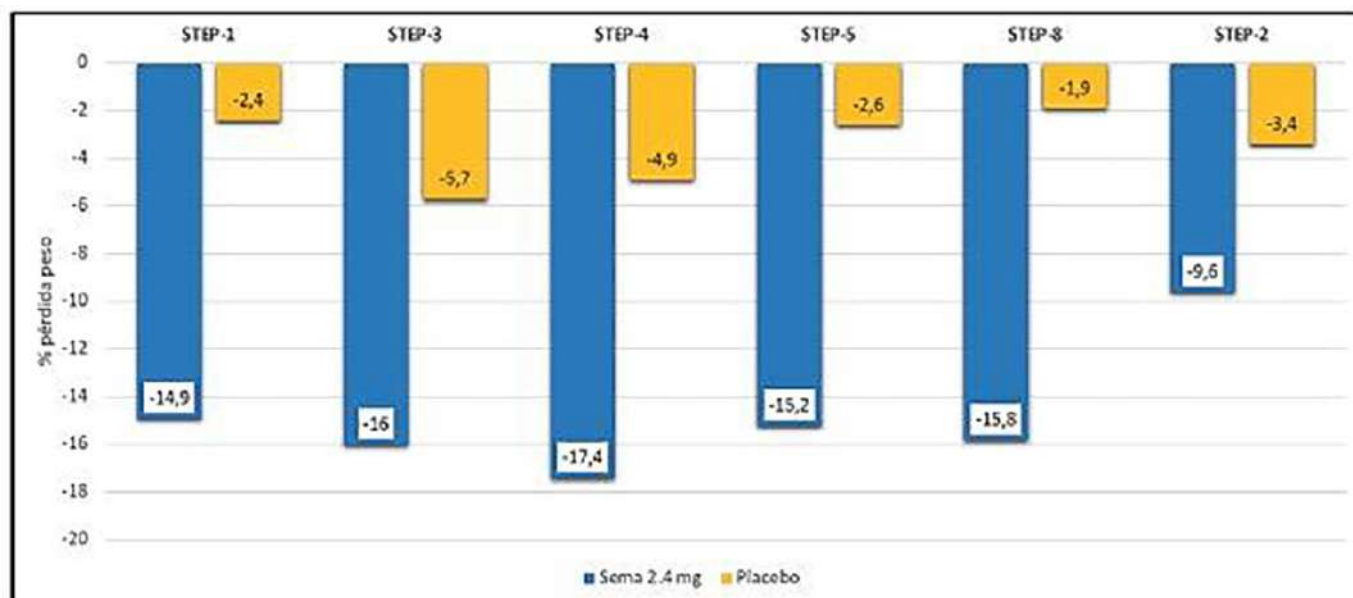
Hay otro estudio llamado STEP-6, (Kadowaki et al., 2022) (56). en donde se estudia la eficacia y seguridad de semaglutida, pero en población asiática. Para esta población no se usa como indicador de obesidad el IMC sino el perímetro de cintura. Los resultados fueron claros y elocuentes, pudiendo concluir diciendo que los resultados son muy semejantes a los ensayos anteriores en donde se estudiaban poblaciones americanas y caucásicas (56).

En la siguiente tabla podemos ver resumidos los resultados del estudio de semaglutida frente a liraglutida. Por destacar, podemos afirmar que la pérdida de peso mayor al 10 % fue en el caso de semaglutida del 70,9%, mientras que para el caso de la liraglutida fue del 25,6%. Para una reducción de peso mayor o igual al 15%, para semaglutida fue del 55,6%, mientras que para el caso de liraglutida fue del 12%. Y, por último, para una reducción del peso mayor igual al 29%, en el caso de semaglutida fue del 38,5%, mientras que para el caso de liraglutida fue del 6%. Como podemos observar en todos los casos descritos de este estudio se muestra superioridad de semaglutida frente a liraglutida en la reducción del peso corporal y, por tanto, para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso estaría indicado en primer lugar la administración de semaglutida a 2,4 mg frente a liraglutida.

En las figuras siguientes vamos a mostrar gráficamente los resultados obtenidos administrando semaglutida 2,4 mg en individuos que presentan obesidad y referidos al estudio STEP. En amarillo se representa el grupo placebo, mientras que en azul se presenta al grupo tratado con semaglutida 2,4 mg. En esta figura podemos observar de forma muy clara como la reducción de peso corporal en todos los ensayos de STEP es netamente superior para

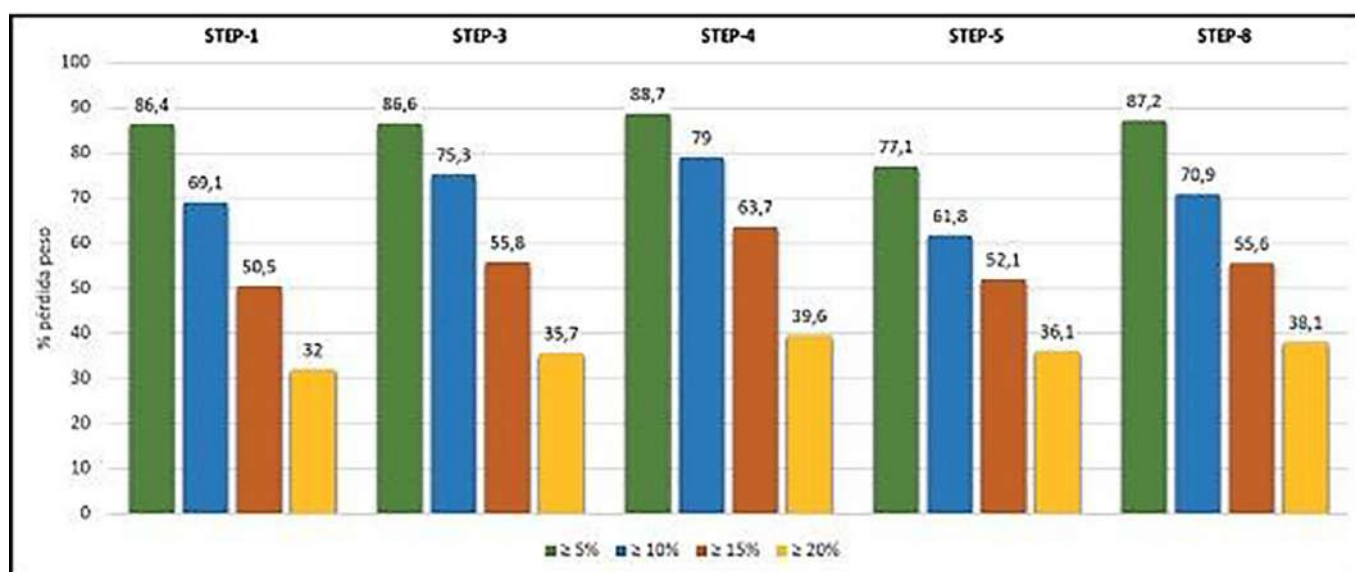
Tabla 11. Resultados principales en los grupos que recibieron semaglutida y liraglutida a las 68 semanas de seguimiento (56).

Desenlace	Semaglutida 2,4mg, N=126	Liraglutida 3mg, N=127	Semaglutida vs. liraglutida (IC 95%)
Porcentaje de cambio de peso corporal, media estimada de cambio (IC 95%)	-15,8 (-17,6 a -13,9)	-6,4 (-8,2 a 4,6)	DM -9,4 (-12,0 a -6,8)
Pérdida de peso ≥ 10%, n/N (%)	83/117 (70,9)	30/117 (25,6)	OR 6,3 (3,5 a 11,2)
Pérdida de peso ≥ 15%, n/N (%)	65/117 (55,6)	14/117 (12)	OR 7,9 (4,1 a 15,4)
Pérdida de peso ≥ 29%, n/N (%)	45/117 (38,5)	7/117 (6)	OR 8,2 (3,5 a 19,1)



STEP-1: Obesidad. STEP-2: diabetes tipo 2. STEP-3: Obesidad en tratamiento intensivo. STEP-4: mantenimiento del peso. STEP-5: tratamiento largo plazo 2 años. STEP-8: comparativo entre Semaglutida 2.4 mg vs Liraglutida 3 mg.

Figura 16. Estudio STEP a largo plazo (58).



STEP-1: Obesidad.. STEP-3: Obesidad en tratamiento intensivo. STEP-4: mantenimiento del peso. STEP-5: tratamiento largo plazo 2 años. STEP-8: comparativo entre Semaglutida 2.4 mg vs liraglutida 3 mg.

Figura 17. Categorías para la pérdida de peso de los estudios STEP (58).

los grupos que han tomado semaglutida 2,4 mg frente a la reducción de peso corporal que nos proporciona el grupo placebo. La mayor reducción de peso se presenta en el ensayo STEP-4, seguido del STEP-3 y el ensayo que menor reducción de peso corporal está representada por el ensayo STEP-2, que tan sólo es del 9,6%.

En las siguientes tablas, se ilustran las principales variables de los estudios STEP 1-8, así como los resultados obtenidos para las variables principales de los ensayos STEP 1-3 y los estudios STEP 4-5, 7 8.

Con respecto a la seguridad de semaglutida, vamos hacer referencia a 4 ensayos en fase IIIa, con un total de participantes de 3052 pacientes tratados con semaglutida. De ellos, a 2650 pacientes se les administró un tratamiento con semaglutida de 2,4 mg de dosificación y, al resto se les administró semaglutida en concentraciones de un mg. El grupo placebo estaba formado por 1529 pacientes (50).

Los efectos adversos indeseables se mostraron claramente en el grupo que había sido tratado con semaglutida frente al placebo. A continuación, se muestran, en la siguiente tabla los resultados de la seguridad.

Tabla 12. Resultados para la variable principal y secundaria de los ensayos STEP 1-3. Tomada de AEMPS. Ministerio de Sanidad (50).

Variable	STEP 1		STEP 2			STEP 3	
	SEMA 2,4 mg	Placebo	SEMA 2,4 mg	SEMA 1 mg	Placebo	SEMA 2,4 mg	Placebo
Cambio en el peso corporal (%)	-14,9	-2,4	-9,6	-7,0	-3,4	-16	-5,7
Diferencia con placebo (IC95%)	-12,44 (-13,37 a -11,51)		-6,21 (-7,28 a -5,15)			-10,3 (-12,0 a -8,6)	
Participantes con pérdida de peso 5% (%)	83,5	31,1	67,4	57,1	30,2	86,6	47,6
OR (IC95%)	11,2 (8,9 a 14,2)		4,88 (3,58 a 6,64)			6,1 (4,0 a 9,3)	
Participantes con pérdida de peso 10% (%)	66,1	12	44,5	29,7	10,2	75,3	27,0
OR (IC95%)	14,7 (11,1 a 19,4)		7,41 (4,89 a 11,24)			7,4 (4,9 a 11,0)	
Participantes con pérdida de peso 15% (%)	47,9	4,8	25,0	11,5	4,3	55,8	13,2
OR (IC95%)	19,3 (12,9 a 28,8)		7,65 (4,11 a 14,22)			7,9 (4,9 a 12,6)	
Perímetro cintura (cm)	-13,54	-4,13	-9,4	-6,7	-4,5	-14,6	-6,3
Diferencia con placebo (IC95%)	-9,42 (-10,30 a -8,53)		-4,9 (-6,0 a -3,8)			7,9 (4,9 a 12,6)	
Presión sistólica (mmHg)	-6,16	-1,06	-3,9	-2,9	-0,5	-6,3	-1,6
Diferencia con placebo (IC95%)	-5,10 (-6,34 a -3,87)		-3,4 (-5,6 a -1,3)			-3,9 (-6,4 a -1,5)	

Tabla 13. Resultados para la variable principal y secundaria de los ensayos STEP 4-5 y 8. Tomada de AEMPS. Ministerio de Sanidad (50).

Variable	Step 4		Step 5		Step 8	
	Semaglutida 2,4 mg	Placebo	Semaglutida 2,4 mg	Placebo	Semaglutida 2,4 mg	Placebo
Cambio en el peso corporal %	-7,9	6,9	-15,2	-2,6	-15,8	-6,4
Diferencia con placebo (IC 95%)	14,8 (-16,0 a -13,5)		-12,6 (-15,3 a -9,8)		-9,4 (-12,0 a -6,8)	
Participantes con pérdida de peso 5%	77,1	34,4	87,2	58,1
OR (IC95%)		5,0 (3,0 a 8,4)		
Participantes con pérdida de peso 10%	61,8	13,3	70,9	25,6
OR (IC95%)		7,2 (4,0 a 13,2)		6,3 (3,5 a 11,2)	
Participantes con pérdida de peso de 15%	52,1	7,0	55,6	12,0
OR (IC95%)		9,4 (4,4 a 20,0)		7,9 (4,1 a 15,4)	
Perímetro de cintura cm	-6,4	3,3	-14,4	-5,2	-13,2	-6,2
Diferencia con placebo (IC95%)	-9,7 (-10,9 a -8,5)		-9,2 (-12,2 a -6,2)		-6,6 (-9,1 a -4,2)	
Presión sistólica mmHg	0,5	4,4	-5,7	-1,6	-5,7	-2,9
Diferencia con placebo (IC95%)	-3,9 (-5,8 a -2,0)		-4,2 (-7,3 a -1,0)		-2,8 (-6,1 a 0,6)	
HbA1c	-0,1	0,1	-0,43	-0,10	-0,2	-0,1

Tabla 14. Resultados globales de los cuatro estudios de seguridad analizados (50).

	Semaglutida 2,4 mg	Semaglutida 1,0 mg
Total de pacientes	2650	402
Efectos adversos de cualquier tipo	88,5%	83,6%
Efectos adversos de especial interés	9,3%	6,4%
Efectos adversos de carácter grave	9,9%	6,9%
Abandono del tratamiento por eventos gastrointestinales	5,7%	3,0%

Los principales eventos adversos indeseables son los que afectan al sistema gastrointestinal, al nervioso y a disfunciones de tipo general y de la zona donde se producía la administración (50).

Con respecto a los trastornos gastrointestinales más frecuentes podemos citar a las náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, eructos, distensión abdominal y flatulencia. Cuando se comparan los eventos adversos de semaglutida frente a liraglutida, estos son ligeramente menores en el tratamiento de liraglutida, pero los resultados no son lo suficientemente relevantes. Así, por ejemplo, en el grupo de semaglutida los eventos secundarios indeseables se dieron en un 84,1%, mientras que en el tratamiento con liraglutida, los eventos secundarios inde-

seables aparecieron en el 82,7% de los pacientes, prácticamente semejantes (50).

En la tabla siguiente mostramos la frecuencia con la que se producen los principales eventos adversos indeseables de semaglutida 2,4 mg, frente a semaglutida 1 mg. Tabla de elaboración propia, pero con datos recogidos de los estudios STEP 1-5 y 8.

Por efectos adversos de especial interés nos referimos a la hipoglucemia, colelitiasis, pérdida de cabello, aumento de la frecuencia cardiaca, muy raramente, pancreatitis aguda, retinopatía diabética, neoplasmas malignos y la aparición de anticuerpos antisemaglutida en una proporción del 2,9%. Podemos concluir, con respecto a la segu-

Tabla 15. Frecuencia de aparición de los eventos gastrointestinales (50).

Eventos Gastrointestinales indeseables	Semaglutida 2,4 mg	Semaglutida 1,4 mg
Náuseas	38,3%	14,0%
Diarrea	26,8%	14,3%
Estreñimiento	21,8%	10,2%
Vómitos	21,8%	5,7%
Dispepsia	7,6%	2,7%
Dolor abdominal superior	7,1%	3,6%
Eructos	6,5%	0,4%
Distensión abdominal	6,3%	4,3%
Flatulencia	5,3%	3,7%

ridad de semaglutida 2,4 mg que, es muy similar al de otros agonistas del receptor GLP-1 (50).

En lo referente a su valoración clínica, podemos destacar, que como hemos visto en los estudios analizados hasta este momento, el tratamiento del sobrepeso y la obesidad con semaglutida 2,4 mg acompañado de una dieta hipocalórica y de una actividad física adecuada al paciente, resulta eficaz y seguro, ya que, los resultados de los ensayos estudiados han sido significativamente positivos para el tratamiento del control y pérdida de peso (50).

A continuación, vamos a señalar otros estudios relacionados con la administración de semaglutida para la reducción del peso en personas obesas y con sobrepeso.

En un estudio realizado por Capehorn et al (2020)(60) sobre pacientes diagnosticados de DM2 y que presentaban obesidad. Este ensayo se realizó a una población que presentaba una edad media de 55 años, un IMC medio de 32,6 Kg/m² y con una duración del tratamiento de 56 semanas. Se comparó la eficacia y seguridad de semaglutida 0,5 mg frente a semaglutida 1 mg, pudiéndose comprobar que el grupo tratado con semaglutida 0,5 mg fue capaz de reducir el peso corporal de 2,35 a -4,72 Kg, mientras que para el grupo tratado con semaglutida 1 mg la reducción del peso fue de -2,96 a -6,76 Kg (59,60).

Según Ahrén et al (2018)(61), al realizar un estudio sobre pacientes que estaban diagnosticados de DM2 y presentaban obesidad, observó que se producía una mayor pérdida de peso en aquellos pacientes que sufrían náuseas y vómitos, que en los que no sufrían estos eventos. El ensayo se realizó sobre pacientes con una edad media de 53,7 años, con IMC superior a 32,2 Kg/m² y con una duración de 56 semanas. Se comparó la eficacia y seguridad de semaglutida 0,5 mg frente a semaglutida 1 mg. La reducción de peso para el caso de semaglutida 0,5 mg fue de -3,2 a -4,1 en aquellos pacientes que no habían sufrido las náuseas y vómitos. Para el caso de semaglutida 1 mg, la reducción de peso fue de -4,3 a -6 Kg, por supuesto, también, para aquellos pacientes que no habían sufrido las náuseas y los vómitos (59, 61).

En el ensayo realizado por Wharton et. al. (2021) (62), sobre pacientes que presentaban obesidad, con una edad promedio mayor de 18 años, un IMC superior a 27 Kg/m² y con una duración del tratamiento de 68 semanas, se pudo comprobar que los eventos gastrointestinales indeseables fueron mucho más frecuentes cuando se administraba semaglutida 2,4 mg frente a placebo y estos eventos fueron de leves a moderados y generalmente remitían con el tiempo. En este estudio se concluyó que la reducción de peso que provocaba la semaglutida es independiente de los eventos gastrointestinales indeseables. En estas condiciones de experimentación y observando a pacientes con hipoglucemia concluyó que en el uso de semaglutida no fue capaz de aumentar y disminuir el peso del individuo, lo que nos indica que en estas condiciones va a mantener el peso corporal del paciente (59, 62).

Hay un estudio donde se compara la efectividad de semaglutida frente a dulaglutida. Este estudio fue realizado por Pratley et al (2018) (63) sobre pacientes que presentaban DM2 y obesidad, con una edad media de 55 años, un IMC

de 33,1 Kg/m² y con una duración del tratamiento de 40 semanas. El resultado fue claro y significativo, resultando ser superior la semaglutida pacientes con DM2 frente a dulaglutida, tanto en el control glucémico como en la reducción del peso corporal (59, 63).

Los laboratorios Novo Nordisk en 2019 (64), realizaron un estudio en pacientes con DM2 y obesidad, con una población de 54,8 años de promedio, un IMC de 37,3 Kg/m², con una duración de 56 semanas, administrando semaglutida 0,5 mg frente a semaglutida 1 mg una vez a la semana. Se pudo comprobar que se producía una pérdida de peso significativamente importante. Así con semaglutida 0,5 mg la pérdida de peso fue de 4,28 Kg, mientras que con la administración de semaglutida 1 mg, la reducción de peso fue de 6,13 Kg. Esto venía a demostrar que el uso de semaglutida para el tratamiento de la obesidad, acompañado de una dieta hipocalórica y de una buena actividad física, es una buena herramienta para dicho tratamiento (59, 64).

En un metanálisis de 143 estudios, con un número de participantes cercano a los cincuenta mil se realizó una comparativa de los efectos producidos por distintos grupos de fármacos que se usan en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, referidos a los estilos de vida. Pues bien, según (Q. Shi et al., 2022) (65) los que mejores estilos de vida proporcionaban a los pacientes son los agonistas del receptor GLP-1, seguidos de fentermina-topiramato y, por último, naltrexona-bupropión y en concreto, dentro de los arGLP-1, el mejor de ellos resultó ser semaglutida (65).

Es imprescindible apuntar que parece que se abren nuevas perspectivas para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso a nivel de nuevos fármacos que ya se están ensayando en diferentes estudios. Uno de estos principios activos, a destacar es la cagrinlitida, sobre la cual se ha realizado un estudio observándose que conforme aumentaba la concentración de este fármaco mayor era la reducción de peso que producía. Cuando se administraba a concentraciones de 4,5 mg era capaz de reducir el IMC en 5,6 puntos, mientras que, para la dosis de 0,16 mg, la reducción del IMC fue de 2,6. En cuanto a la disminución del peso corporal fue para la dosis de 4,5 mg de 15,9 Kg, mientras que para la dosis de 0,16 mg la reducción de peso fue del orden de 8 Kg, según (Enebo et al., 2021) (66)

Otro principio activo del cual se están realizando ensayos como el SURMOUNT-1, que se encuentra en fase III, es la tirzepatida que, parece ser que produce disminuciones de peso bastante más superiores que la semaglutida. (Jung & Jung, 2022) (67).

Tratamiento de la obesidad y sobrepeso en la infancia y juventud

El tratamiento de primera línea de la obesidad infantil y juvenil va a pivotar sobre tres ejes fundamentales, un componente comportamental, un eje dietético nutritivo y un componente relacionado con la actividad física a desarrollar por el niño y el joven. En estos momentos la Agencia Europea de Medicamento (EMA) no nos indica ningún medicamento para tratar el sobrepeso y la obesidad en

niños y jóvenes. Sin embargo, la FDA americana si acepta utilizar la tetrahidrolipstatina y la liraglutida en poblaciones de jóvenes, mayores de 12 años y fentarmina-topiramato en mayores 16 años., siempre y cuando la obesidad se presente asociada con DM2, para el primer caso. No obstante, actualmente podemos encontrar un fármaco que está en fase de investigación y desarrollo clínico, que se trata de un principio activo que actúa como agonista melanocortínico, en sujetos que presentan una disfunción en la vía leptina-POMC (68, 69, 70).

Con respecto al tratamiento con tetrahidrolipstatina (orlistat), en niños mayores de 12 años, se realizó un estudio en Estados Unidos y Canadá sobre una población de 539 pacientes con más de 12 años y que presentaban un IMC con dos desviaciones típicas sobre el normal, observándose que se producía una disminución del peso en torno a un 3% en un mes de tratamiento, en el grupo de tetrahidrolipstatina frente al grupo placebo. Las dosis recomendadas para la administración de tetrahidrolipstatina oscilan entre 60 y 120mg/3veces día. Este fármaco, parece ser que actúa inhibiendo las lipasas gastrointestinales. Por último, recordar que su uso está restringido, y el paciente debe de seguir una dieta baja en grasas. No obstante, este principio activo presenta eventos indeseables del tipo de: Urgencia fecal con un incremento de materia fecal, esteatorrea, flatulencia y, lo que es más importante es capaz de inhibir la absorción de vitaminas liposolubles como la Vitamina D (69).

Con respecto a la fentarmina-topiramato, se administra en pacientes mayores de 16 años que presentan un $IMC \geq P95$. Este fármaco actúa incrementando la concentración de catecolaminas y de serotonina en el Sistema Nervios Central y lo que hace es disminuir el apetito. Se usa a dosis de 15-30-27,5 mg/día. Como eventos indeseables podemos destacar: Las palpitaciones, diarrea, cefalea y estreñimiento. Está prohibido usarlo más de 3 meses seguidos. El topiramato es un bloqueante de canales de sodio, antagonista de los receptores del glutamato, capaz de inhibir la anhidrasa carbónica. Su principal acción es inhibir el apetito, por actividad del GABA. La dosis recomendada oscila entre 25 y 100 mg. Sus eventos adversos indeseables son la acidosis metabólica entre otros (69).

El otro fármaco que hemos mencionado anteriormente y que está aprobado por la FDA es la liraglutida a pacientes que pesen más de 60 Kg y que presenten un IMC superior a 30 Kg/m². Primero se suele administrar a dosis de 0,6 mg para ir incrementando cada semana otros 0,6 mg, hasta llegar a un total de 3 mg. Este tratamiento presenta un alto costo y los estudios que se han realizado no son lo suficientemente concluyentes. De ahí, que se debe seguir investigado sobre este fármaco para que su uso se generalice (69).

En un estudio realizado sobre adolescentes de edades comprendidas entre 12 y 18 años, con $IMC > P95$ o $IMC > P85$ y que presentaban otra comorbilidad, se administró semaglutida, comprobándose que se producía una pérdida de peso y una reducción del IMC, mayor en el grupo de semaglutida comparada con el grupo placebo. No obstante, el estudio presentaba varias deficiencias y habrá que continuar realizando nuevos estudios para que la EMA pueda aprobar el uso de los arGLP-1 en niños y adolescentes (69).

Por otra parte, indicar que la finalidad que presenta el componente comportamental es intentar conseguir que el niño adquiriera nuevos hábitos y habilidades que le ayuden de manera clara a conseguir los objetivos propuestos. Para ello, utilizaremos técnicas que consistan en modificar la conducta del niño, así como aplicar una terapia dirigida a disminuir el estrés y procesos de análisis de esfuerzo y recompensa. Las intervenciones de tipo psicológico se pueden llevar a cabo de forma individual o grupal. Se emplearán técnicas de tipo cognitivo conductual. Se deben de incluir algunos aspectos como la motivación del tratamiento, técnicas que sean capaces de conectar el estado emocional del niño con su tipo de alimentación (68).

Con respecto al eje dietético nutritivo deberíamos emplear una alimentación mixta y variada, pero con una importante restricción en el consumo energético o de calorías. Se recomienda el consumo de frutas, hortalizas, legumbres, cereales integrales y frutos secos. Por otro lado, reduciremos en la medida de lo posible el consumo total de grasas, reduciendo al mínimo las grasas saturadas, sustituyéndolas por grasas de tipo insaturado. También reduciremos de forma drástica el consumo de azúcares, evitando, en la medida de lo posible el consumo de bebidas azucaradas (68, 71).

Sobre el componente relacionado con la actividad física, tendremos que programar una actividad diaria que eleve el consumo energético de manera considerable, evitando, en la medida de lo posible, el sedentarismo. Dicha actividad física debe de incrementarse paulatinamente conforme avanza el tratamiento (68, 72).

Se recomienda un mínimo de una hora diaria de actividad física que se irá incrementado poco a poco según avance el tratamiento. Junto a esto se recomienda, también, que el niño y el adolescente descansen unas diez horas diarias (68, 72).

Por otra parte, parece ser, aunque los estudios analizados, no son demasiado claros, que la microbiota intestinal juega un papel de modulación en las enfermedades asociadas con la obesidad (61). De ahí, que, junto al abordaje de la obesidad desde los tres pilares anteriormente descritos, añadamos uno más que es la administración al niño y joven de prebióticos y probióticos, con la intención de mantener la heterogeneidad de la flora intestinal (72).

No obstante, la mejor actuación sobre la obesidad y el sobrepeso es la prevención. En este sentido existe en España un Plan Estratégico Nacional para la reducción de la Obesidad Infantil (2022-2030) (73).

Es un plan impulsado por el Gobierno de España y que está coordinado por el Alto Comisionado contra la Pobreza Infantil de la Presidencia de Gobierno y en colaboración con la Gasol Foundation. El plan se compone de 6 líneas estratégicas (73):

- Crear un ecosistema basado fundamentalmente en el desarrollo de la actividad física y el deporte.
- Fomentar un ecosistema basado en una alimentación variada y saludable.



Figura 18. Datos generales del Plan Perseo (74).

Tabla 16. Participantes por comunidades en el Plan PERSEO (74).

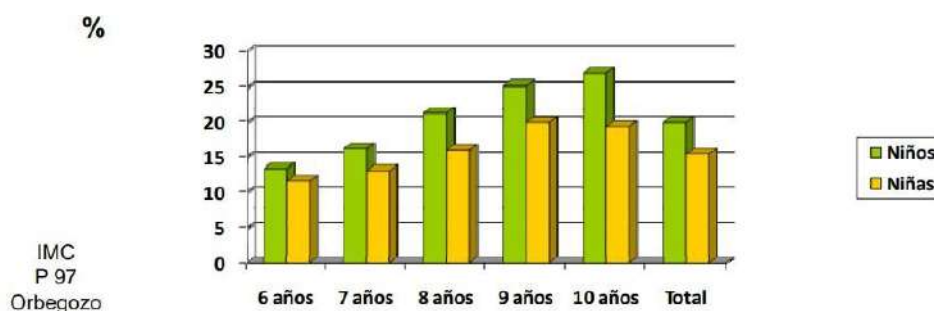
Comunidad Autónoma	Alumnado	Autorizaciones (95,99%)	Familias (79,4% responde)
Andalucía	3.587	3.506	2.440
Canarias	2.308	2.203	1.441
Castilla y León	2.020	2.026	1.904
Galicia	1.534	1.365	1.183
Extremadura	817	771	722
Murcia	1.237	1.110	1.049
Ceuta	857	847	700
Meiilla	1.408	1.388	1.056
Total	13.767	13.216	10.495

- Proporcionar al niño un ecosistema en donde se pueda generar un descanso adecuado para obtener un bienestar emocional enriquecedor.
- Intervención de los organismos públicos que sean capaces de promover estilos de vida saludables.
- Garantizar la protección de la salud en nuestros niños y jóvenes.

- Modificar el comportamiento cultural para que ellos sean capaces de crear estilos de vida saludable.

Como medida preventiva aplicada en Andalucía, hablaremos del plan PERSEO.

Se trata de un programa desarrollado conjuntamente entre el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, junto con el Ministerio de Educación.



11.677 alumnos evaluados

Prevalencia | Niños: 19,87 %
obesidad | Niñas: 15,31 %

Figura 19. Prevalencia de la obesidad al principio del Programa (74).

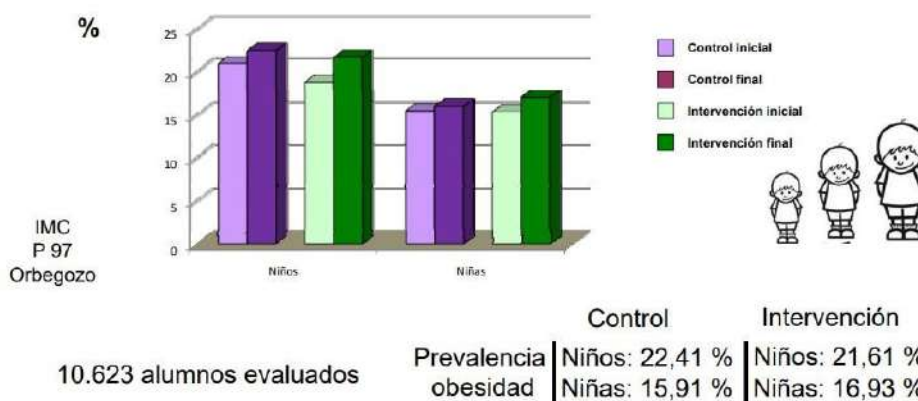


Figura 20. Prevalencia de obesidad al final de programa (74).

Este plan comenzó en 2005 y aún se sigue desarrollando en la actualidad. Es desarrollado por las Consejerías de Sanidad y educación de Andalucía, Canarias, Castilla y León, Extremadura, Galicia y Murcia y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

El objetivo primigenio de este plan es la de crear hábitos de estilos de vida saludable en niños de educación primaria,

con edades comprendidas entre 6 y 9 años. Otro objetivo a destacar es la implicación de las familias, de los colegios y de los entornos escolares.

En las siguientes tablas y figuras vamos a señalar los resultados del Programa PERSEO, en cuanto a participantes, en cuanto a datos de obesidad, actividad física, alimentación y apreciación del programa final.

Tabla 17. Porcentaje de niños obesos al terminar el programa que no lo eran antes de comenzar el programa (74).

%	No obesos al inicio		Obesos al inicio	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas
Intervención	3,01	1,96	66,06	62,93
Control	2,99	2,30	65,86	66,96
Total	3,00	2,14	65,95	65,11

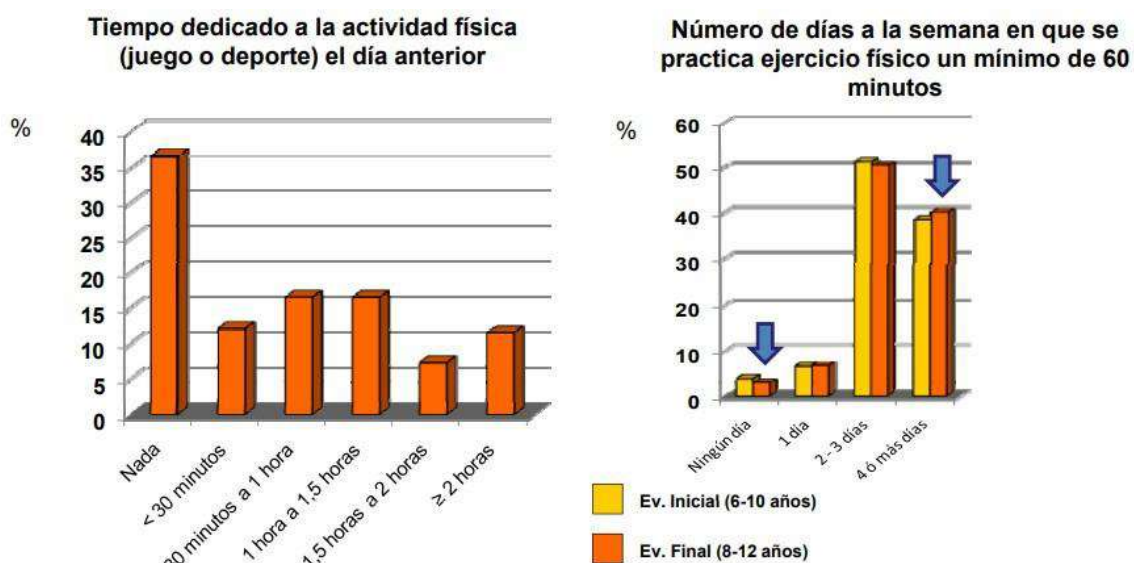


Figura 21. Tiempo en la actividad física (74).

- 🕒 Consumo de frutas: Algo más de una ración diaria
- 🕒 Verduras: No llega a 1 ración diaria
- 🕒 Perfil medio: aprox. 2 raciones diarias frente a las 5 recomendadas

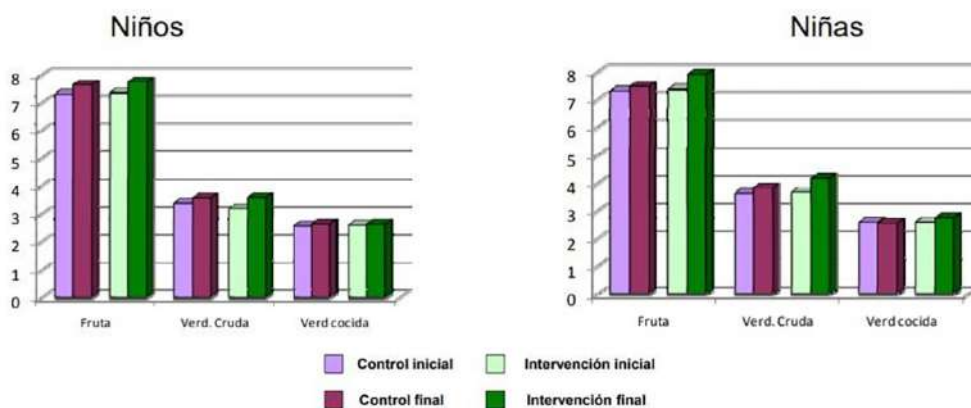
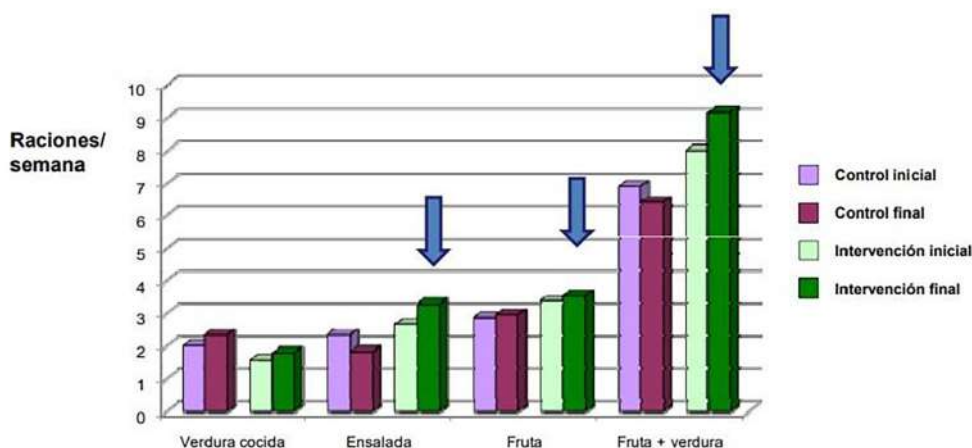


Figura 22. Hábitos de alimentación. Frecuencia semanal en el consumo de frutas y verduras (74).

Oferta de fruta y verdura en el comedor escolar



Hay una oferta significativamente mayor de raciones de ensalada y fruta en los colegios en los que se ha aplicado PERSEO

Figura 23. Hábitos alimenticios. Frutas y verduras (74).

Según los datos expuesto en las tablas y figuras anteriores podemos concluir de forma clara que el programa PERSEO ha conseguido una muy buena participación e implicación de las familias y de los escolares. Se puede observar un efecto positivo del desarrollo del programa PERSEO en la prevalencia de la obesidad en los niños y niñas participantes. El otro gran objetivo conseguido es que se ha producido un efecto positivo por parte de los escolares en modificar sus hábitos alimenticios de actividad física diaria. No obstante, el programa habrá que valorarlo a más largo plazo, pero en todo caso, podemos afirmar que ha sido eficaz entre los escolares para modificar sus hábitos alimenticios, así como desarrollador de una buena actividad física diaria (74).

DISCUSIÓN

Debido al rápido crecimiento de la prevalencia en el mundo de casos de obesidad y sobrepeso y como consecuencia

de ello, esto lleva asociado un incremento de comorbilidades, tales como la hipertensión arterial, la DM2 y otras que ya hemos citado anteriormente. Por ello, urge realizar investigaciones para encontrar fármacos que sean capaces de controlar estos estados de obesidad.

Hasta ahora había pocos fármacos que pudieran, junto con una dieta hipocalórica y una actividad física adecuada, reducir de manera notable los estados de obesidad y sobrepeso.

Uno de estos fármacos “milagro” es la semaglutida, una incretina que se trata de un agonista del receptor GLP-1. Hoy en día, la semaglutida se utiliza para los estados de diabetes mellitus tipo 2 y para la obesidad. El tratamiento de la obesidad con semaglutida 2,4 mg/semana por vía subcutánea debe de ir acompañado de una dieta hipocalórica y de un aumento en la actividad física del individuo, siempre y cuando el IMC sea igual o superior a 30 Kg/m².

Como hemos visto semaglutida 2,4 mg ha sido estudiada en cuanto a su eficacia y seguridad en cinco estudios en fase III, a doble ciego y un estudio comparándola con la acción frente a liraglutida. Los ensayos STEP 1,3,4,5 y 8 se realizaron sobre una población que presentaba obesidad y sobrepeso y que, además, tenían asociados a la obesidad, al menos, una comorbilidad. En el ensayo STEP-2 se incluyeron pacientes que, además, de ser obesos presentaban DM2, con unos niveles de HbA1c comprendidos entre 7% y 10%. En todos estos estudios el objetivo primario era observar la variación de peso porcentual.

Como hemos podido comprobar en los ensayos STEP1, 2,3,4,5, se ha podido comprobar que el tratamiento de la obesidad con semaglutida 2,4 mg, produjo una disminución significativa del peso corporal, superior al 5%, durante el tiempo que duró el ensayo que fue de 68 semanas. En el STEP-1 la reducción de peso fue del -12,4%, para el STEP-2 fue del -6,2%, para el STEP-3 fue del -10,3%, para el STEP-4 fue del -14,8% y para el STEP-5, esta reducción del peso fue del orden de -12,5%. En el caso del ensayo STEP-8 en donde se compara la efectividad de semaglutida 2,4 mg frente a liraglutida 3 mg, se vio claramente que la reducción de peso de semaglutida 2,4 mg es mucho mayor que la provocada por liraglutida, con una diferencia a favor de la primera del orden de -9,4%.

En el STEP-2, que incluye a pacientes diagnosticados de DM2, se observó que en este caso la reducción de peso es significativamente menor que en los ensayos en donde no se incluían pacientes con DM2, aunque, en todo caso, también se produjo una reducción de peso importante.

La comparación entre semaglutida 2,4 mg frente a semaglutida 1 mg, nos indica que la reducción de peso es mayor en el caso de la primera.

La relevancia clínica se ve avalada por el número de participantes que logran perder peso en los rangos $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ y $\geq 15\%$. Así en el STEP-5, los resultados fueron: 77,1%, 65,8% y 52,1%, respectivamente. Mientras que para el STEP-8 los resultados oscilaron entre el 87,2%, para una reducción de peso $\geq 5\%$, del 70,9 para una reducción de peso $\geq 10\%$ y de 55,6 % para una reducción de peso $\geq 15\%$. La EMA valida todos estos resultados pues considera que la disminución de un $\geq 5\%$ de peso ya es criterio suficiente como para validar la eficacia de este fármaco.

En estos ensayos hubo un equilibrio en cuanto a las características demográficas de los participantes, con un peso medio de aproximadamente 106 Kg, excepto en el STEP-2 que fue de unos 100 Kg. No obstante, en estos estudios hubo una mayor representación del sexo femenino, que se contradice con lo que realmente ocurre en España. En cuanto a la edad media de los participantes en estos ensayos se establece en un promedio de 46 años, menos para el ensayo STEP-2 que su edad promedio fue de 55 años. No obstante, en estos ensayos hubo poca representación de participantes que tuvieran una edad mayor de 65 o incluso 75 años.

En un subestudio realizado sobre el ensayo STEP-1 se demostró que se producía una disminución suficiente de masa grasa total del orden de -7 Kg y de grasa de las vísceras del orden de -0,3 Kg.

Una vez analizados los estudios anteriormente citados podemos corroborar que la semaglutida 2,4 mg es un fármaco eficaz para la reducción del peso corporal, no dependiendo de la edad, raza, peso corporal al inicio, IMC y de la presencia o no de DM2, aunque en este caso, la reducción de peso es significativamente menor.

Existe un metanálisis donde se produce una comparación entre los diferentes medicamentos que se utilizan para la reducción del peso corporal. En este metanálisis, resultado que fentermina/topiramato, produjo una disminución del peso del orden del 7,97%, para los agonistas del receptor GLP-1 fue del orden del 5,76%, mientras que naltrexona/bupropión fue del 4,11% y para tetrahidrolipstatina (orlistat) fue de, 3,16%.

En el STEP-8 donde se compara la efectividad de semaglutida 2,4 mg frente a liraglutida 3 mg, se pudo corroborar que la reducción de peso que induce semaglutida 2,4 mg es mucho mayor que para el caso de liraglutida.

En cuanto al perfil de seguridad, semaglutida 2,4 mg presenta eventos adversos indeseables, sobre todo de carácter gastrointestinal, como náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento. Los eventos adversos indeseables son mayores en el caso de semaglutida que con la liraglutida. Por otra parte, se comprobó que los eventos adversos son menores conforme disminuimos la dosis.

En un metanálisis realizado sobre 76 ensayos clínicos, se observó que se producía un mayor riesgo de enfermedades biliares o de la vesícula biliar. Esto ocurría con todos los agonistas del receptor GLP-1. Otros eventos adversos, son la colelitiasis, pérdida de cabello, hipotensión, etc...

En un estudio realizado por Capehorn et al (2020) (60), sobre pacientes diagnosticados de DM2, que presentaban obesidad, con una edad promedio de 56 años y con una duración de 56 semanas se comprobó que semaglutida a 0,5 mg frente a semaglutida a 1 mg se producía una disminución de peso corporal ponderal menor que para el segundo caso.

En los ensayos realizados por Ahrén et al (2018) (61), sobre participantes con DM2 se corroboró que la reducción de peso ponderal era significativamente mayor entre aquellos participantes que durante el tratamiento presentaron eventos adversos de tipo náuseas y vómitos. Esto se cumplió para la semaglutida a 0,5 mg y la semaglutida 1 mg.

Wharton et. al. (2021)(62) realizaron otro ensayo sobre pacientes que presentaban obesidad, con una edad promedio mayor de 18 años, un IMC superior a 27 Kg/m² y con una duración del tratamiento de 68 semanas, se comprobó que los eventos adversos eran más frecuentes cuando se utilizaba semaglutida de 2,4 mg, siendo de carácter leve a moderado. En este estudio, también se concluyó que la disminución de peso producida por semaglutida era independiente de los eventos adversos indeseables que presentaban los pacientes.

Cuando se compara semaglutida con dulaglutida, como es el caso del ensayo realizado por Pratley et al (2018) (63) sobre pacientes que presentaban DM2 y obesidad, con una edad media de 55 años, un IMC de 33,1 Kg/m² y con

una duración del tratamiento de 40 semanas, se demostró la superioridad de semaglutida frente a dulaglutida, tanto en el control glucémico de la Diabetes como en la reducción de peso corporal.

Por último, señalar, de entre los muchos estudios realizados por Novo Novartis (2019) (64), hay uno que es digno mencionar. Se trata de un estudio con participantes diagnosticados de DM2 y obesidad, con una población de 54,8 años de promedio, un IMC de 37,3 Kg/m², con una duración de 56 semanas, en donde se comparó la efectividad de semaglutida 0,5 mg frente a semaglutida 1 mg, para el control de peso corporal. En este ensayo se terminó concluyendo que la administración de semaglutida 1 mg es superior a la administración de semaglutida 0,5 mg para la reducción del peso corporal de los participantes.

Parece ser que los malos hábitos de alimentación que se suelen dar en personas adultas mayores, es capaz de provocar un incremento del IMC, produciendo obesidad y un aumento de las comorbilidades asociadas a ella, según se demuestra en el estudio de Shamah-Levy et al (75).

En otro ensayo realizado por O'Neil et al (76). Se pudo corroborar que cuando se administraba semaglutida semanalmente, se producía una reducción de peso significativa, del orden de -13,8% siempre y cuando, la administración de semaglutida fuera acompañada de una dieta hipocalórica, baja en hidratos de carbono y con una actividad física adecuada.

Otros muchos ensayos que no hemos analizado a fondo, también nos viene a corroborar lo discutido anteriormente. Sin embargo, no hemos conseguido encontrar bibliografía de otros ensayos que nos demuestren la superioridad de semaglutida 2,4 mg frente a otros fármacos utilizados en la obesidad y con DM1, o en casos de insuficiencia renal y hepática.

Sería conveniente y necesario seguir investigando sobre los factores que favorecen el sobrepeso y la obesidad y más concretamente dentro de la epigenética y estudiar distintos puntos de vista basados en datos empíricos que sean capaces de favorecer una dieta sana y un desarrollo más eficaz de la actividad física a lo largo de toda su vida.

Además de todo esto, también sería necesario más ensayos y estudios dentro de la salud pública que sean capaces de analizar los factores económicos en todas las clases sociales, para que de esta forma las políticas, las intervenciones y los programas de prevención, destinadas a evitar el sobrepeso y la obesidad sean realmente eficaces.

CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad multifactorial que lleva asociada una serie de comorbilidades que empeoran el estado general de salud de los pacientes afectando, incluso, a su capacidad de relación social, provocando un número elevado de muertes y un gasto sanitario elevado. Hoy en día y como consecuencia de la obesidad se están produciendo casos de diabetes en edades cada vez más tempranas, hipertensión en niños pequeños, etc...

Por otra parte, podemos afirmar de forma rotunda que la obesidad afecta directamente sobre la calidad de vida de los individuos y suele acompañarse de una baja autoestima.

En el caso del sobrepeso y la obesidad infantil, podemos afirmar que sus causas son múltiples y polifacéticas, pero en general, la principal causa es el ambiente en el que se desenvuelva el niño, así, por ejemplo, si el ambiente es obesógeno, el niño casi con toda probabilidad será obeso.

Por otra parte, podemos decir que hay una serie de causas epigenéticas, que en muchas ocasiones contribuyen al sobrepeso y la obesidad, entre las que podemos citar: Un elevado IMC de la madre antes del embarazo, la exposición prenatal de la madre al hábito tabáquico, un excesivo aumento del peso de la madre durante el embarazo, y, por último, un aumento excesivo y rápido del peso del neonato durante los primeros días de existencia.

En los países desarrollados como el caso de Europa la obesidad y el sobrepeso están muy relacionados con el nivel socioeconómico de los progenitores. Los padres socioeconómicamente más desfavorecidos presentan más posibilidades de padecer sobrepeso sobre todo porque son capaces de adquirir malos hábitos alimenticios.

Actualmente las políticas empleadas para evitar el sobrepeso y la obesidad, sobre todo en la infancia, no han sido lo suficientemente eficaces para poder controlar esta verdadera pandemia. De ahí que sugerimos que las políticas usadas contra la obesidad deben de ocupar un lugar muy destacado dentro de los Estados de la Unión Europea.

Hoy en día se considera una verdadera pandemia por la prevalencia tan alta de personas que presentan obesidad. Anteriormente era típica de países desarrollados o con índices de riqueza elevados, sin embargo, hoy en día la obesidad avanza de forma más rápida en los países de ingresos bajos y elevados, debido al gran desarrollo sufrido por la industria alimentaria, que ha permitido la democratización de la alimentación a nivel mundial, la facilidad para adquirir alimentos ya elaborados, en donde la mayoría de ellos son muy ricos en grasas saturadas y azúcares. Todo ello, unido al excesivo sedentarismo de las sociedades actuales han constituido un cóctel que ha resultado ser un perfecto caldo de cultivo para el sobrepeso y la obesidad.

El tratamiento de primera línea para el sobrepeso y la obesidad debe estar basado en tres aspectos, un componente cognitivo conductual, un componente dietético nutritivo (alimentación sana, saludable y racional) y un componente tendente a aumentar la actividad física a realizar. En casos excepcionales, en donde la obesidad es mórbida se podrá recurrir a la cirugía bariátrica.

En niños el problema es aún, si cabe, más grave, pues presentan comorbilidades desde edades muy tempranas que van a provocar un mal desarrollo del niño tanto física como psicológicamente. En estos casos, la prevención es el mejor tratamiento, pues en Europa no se recomienda ningún tratamiento farmacológico.

Esta prevención debe de realizarse enseñando al niño a comer de forma sana y variada. Hoy en día, en los países de ingresos altos y medios, el niño pasa mucho tiempo en la escuela, incluso, la gran mayoría de ellos come en los centros escolares. Como consecuencia de ello en España se ha puesto en marcha un plan denominado PERSEO, al que hemos hecho referencia en este trabajo, por su influencia positiva que está teniendo tanto en padres/madres como en los propios escolares. Se trata, en definitiva, de crear hábitos alimenticios saludables, junto con un aumento de la actividad física diaria.

Por otra parte, en los diferentes estudios realizados con semaglutida 2,4 mg se ha demostrado que este fármaco presenta un índice de eficacia y seguridad bastante bueno para el uso en pacientes con obesidad y que no presenten DM2. La reducción del peso corporal con semaglutida 2,4 mg frente a placebo y a las 68 semanas de tratamiento ha sido significativamente buena en los estudios de STEP 1-4.

Semaglutida presenta como ventaja que su estructura química y su formulación galénica hacen posible que se pueda administrar semanalmente, lo que favorece la adherencia del tratamiento por parte del paciente. Sin embargo, su administración crónica hace que sea un tratamiento bastante caro, parece ser que al ponerse de actualidad y ser consumido por mucha más gente, es posible que en poco tiempo los costes se democratizen y se haga más barato.

La reducción del peso corporal se estabiliza entre la semana 60 y la semana 68, después de iniciar el tratamiento. Una vez que se suspende dicho tratamiento empieza a comenzar una recuperación del peso corporal, que al cabo de un año puede suponer alcanzar de nuevo el peso inicial.

Esto nos inicia que el tratamiento debe de ser continuo en el tiempo. No obstante, no conocemos los efectos de semaglutida 2,4 mg cuando se administra de forma crónica y en largos periodos de tiempo, por lo que habrá que seguir realizando estudios con mayor tiempo de exposición.

En cuanto al perfil de seguridad de semaglutida 2,4 mg, podemos concluir diciendo que no es significativamente superior a los eventos adversos de otros agonistas del receptor GLP-1, pero parece ser que semaglutida 2,4 mg, presenta un ligero aumento de los eventos adversos gastrointestinales, que suelen ser transitorios e incluso desaparecer conforme avanza el tratamiento. Sin embargo, en algunos casos estos eventos gastrointestinales han originado la retirada del fármaco, por parte del paciente.

Actualmente semaglutida 2,4 mg es el fármaco más eficaz para la pérdida de peso en casos de obesidad disminuyendo los parámetros antropométricos y metabólicos que están alterados en la obesidad, siempre y cuando, se administre junto a una dieta hipocalórica y haya un aumento de la actividad física diaria.

Creemos que es fundamental seguir investigando y desarrollando nuevos fármacos que algunos de ellos ya están en fase de estudio como es el caso de la cagrinlitida y la tirzepatida que son capaces de provocar reducciones de peso más importantes que la semaglutida y cuyos eventos secundarios indeseables son semejantes a semaglutida.

Pero fundamentalmente, creemos que el campo de la nanotecnología puede aportar mucho a la hora de instaurar estas moléculas en su lugar donde efectúan la acción.

Como ejemplos podemos citar una nanopartícula diseñada por Araujo et al (77), formada por PLGA que transporta dos fármacos, un arGLP-1 y un inhibidor de la DPP4 que se ha ensayado sobre ratones diabéticos pero que no presentaban obesidad obteniéndose unos resultados significativamente buenos, pues reportó hasta un 44% menos de glucemia en sangre con respecto al grupo control.

Otro ejemplo de estas nanopartículas es la diseñada por Shrestha et al (78), formada a base de quitosán modificada con silicona y todo ello se encuentra envuelto por hidroximetilpropilcelulosa, que llegó a disminuir la glucemia en torno a un 32% con respecto al grupo control. Por tanto, creemos que se debería de empezar a diseñar nanopartículas para el tratamiento de la obesidad, ya que en la actualidad no hay ningún estudio realizado para el tratamiento de la obesidad que nos avalen o no la utilización de esta nueva tecnología.

Por último, destacar que existen pruebas fehacientes de que tanto un adulto como un niño que esté bien alimentado serán un adulto y un niño sano. Pero, sobre todo, el hecho de tener un acceso a utilizar una dieta sana y a realizar una actividad física desde edades muy tempranas va a permitir que estos niños pequeños se conviertan en adultos sanos, otorgándoles una capacidad de desarrollo por encima de los demás niños y por tanto, mayor productividad en la edad adulta.

RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Autores: Bastilla Arguero, Elide; Scopetta Sierra, Nerlys; Suarez Herrera, Matilde; Vanegas Albus, Sosleny. Importancia de la alimentación en la salud humana. Repositorio Institucional Unimagdalena. Biblioteca Germán Bula Meyer. Internet. Disponible en: <https://repositorio.unimagdalena.edu.co/items/cbb8b1e5-efe4-4ef5-a195-0a6c3e59b1d4>
2. Cariotipo. Fundación Española del corazón. CEOE. Internet. Disponible en: https://cariotipomh5.com/wp-content/uploads/2020/02/Informe_Cariotipo_Alimentaci%C3%B3n-factor-clave-de-salud-y-sostenibilidad.pdf#page=7
3. Internet. Disponible en: <https://bienestar.pjud.cl/wp-content/uploads/documentos/contenidos-hijos/Enfermedades-Asociadas-a-una-Mala-Alimentaci%C3%B3n.pdf>
4. Autores: Salomé García y Iva Marques (20 de junio de 2023). Academia Española de Nutrición y Dietética. Internet. Disponible en: <https://www.academianutricionydietetica.org/dietas/diferencia-alimentacion-nutricion/>
5. Quiromet. Internet. Disponible en: <https://www.quiromet.es/noticias/%C2%BFQu%C3%A9+enfermedades+pueden+provocar+una+mala+alimentaci%C3%B3n%3F/ia97>

6. OMS. Malnutrición (1 de marzo de 2024). Internet. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
7. MedlinePlus. Internet. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000404.htm>
8. Ashworth A. Nutrition, food security, and health. In: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 57.
9. Ziegler TR. Malnutrition: assessment and support. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 204.
10. OMS. Sitio web mundial. Obesidad y Sobrepeso. 9 de junio de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
11. Aaseth, J., Ellefsen, S., Alehagen, U., Sundfjør, T. M., & Alexander, J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity – An update. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021; 140.
12. Bjerregaard, L. G., Jensen, B. W., Ångquist, L., Osler, M., Sørensen, T. I. A., & Baker, J. L. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378(14), p. 1302–1312.
13. Stefan, N., Birkenfeld, A. L., & Schulze, M. B. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(3), p. 135–149.
14. Statista. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1372326/ranking-de-paises-por-numero-de-obesos-por-pais-a-nivel-mundial/>
15. El Orden Mundial (EOM). Disponible en: <https://elordenmundial.com/mapas-y-graficos/tasa-poblacion-sobrepeso/>
16. Ministerio de Sanidad del Reino de España. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>
17. Statista. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1046199/numero-de-casos-de-obesidad-en-espana/>
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Seguridad alimentaria y Nutrición. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf
19. Informe Anual 2021. Plan Integral de Obesidad Infantil de Andalucía. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/2021_Informe_PIOBIN.pdf
20. Autores: Lubert L Stryer, Jeremy M Berg, John L Tymoczko. *Bioquímica* 7ª edición (2015)
21. Dra. Lidia Esther Rodríguez Scull. *Rev Cubana Endocrinol* v.14 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2003. versión On-line ISSN 1561-2953. Scielo. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532003000200006
22. Guerrero-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol* 2002 NOV, 25(10):855-61.
23. Flier JS, Foster DW. Eating Disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia. En: *William's textbook of Endocrinology*. 9 ed. Philadelphia: Saunders company; 1998:1061-83.
24. Jonge L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes Res* 1997;5:622-31.
25. Emilio González Jiménez. Departamento de Enfermería, Universidad de Granada (España). Elsevier. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.03.006. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-obesidad-analisis-etiotopogenico-fisiopatologico-S1575092212001283>
26. Gabriel Á. Martos-Moreno, Clara Serra-Juhé, Luis A. Pérez-Jurado, Jesús Argente. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8 (Suppl). Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E22/P1-E22-S1079-A391.pdf>
27. M. Sato, K. Uzu, T. Yoshida, E.M. Hamad, H. Kawakami, H. Matsuyama, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr*, 99 (2008), pp. 1013-1017. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114507839006>. Medline
28. X. Ma, J. Hua, Z. Li. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol*, 49 (2008), pp. 821-830. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.05.025>. Medline
29. E. González Jiménez. Evaluación de la eficacia de una intervención educativa sobre nutrición y actividad física en niños y adolescentes escolares con sobrepeso y obesidad de Granada y provincia. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, (2010),
30. Lucio Cabrerizo Miguel Ángel Rubio Mª Dolores Ballesteros Carmen Moreno Lopera. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2008;14(3):156-162. Disponible en: <https://www.fesnad.org/resources/files/Publicaciones/RevNutCom/4.pdf>
31. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of acid uric in the obesity-insulin resistance syndrome. *The Normative Aging Study*. *Am J Epidemiol* 1995;142:288-94.
32. Modan, M, Almog, S, Fuchs, Z, et al. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to anti-hypertensive drugs. *Hypertension* 1991;17:565
33. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. *The Framingham Study*. *Ann Intern Med* 1992;116:535-9.

34. Liel Y, Edwards J, Spiecer K. Effects of race and body habitus on bone mineral density (BMD) of the radius, hip, and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1247-50.
35. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:24750.
36. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-7.
37. Freddy Febres Balestrini, Anselmo Palacios Torres, José M Pereira, María A Tamayo, Eduardo Arias Rodríguez, Juan Colán Párraga. Instituto de Prevención Cardiometabólica (IPCAM). Caracas-Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2022;20(1): 39-52. Disponible en: <https://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2022/08/RVEM-Vol-20-No-2-Ano-2022.pdf>
38. Clinic Barcelona. Universidad de Barcelona. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/obesidad/tratamiento>
39. Grupo de Trabajo de Diabetes de la semFYC y de la Fundación redGDPs. 21-03-2018 ISBN: 978-84-15037-74-3. Disponible en: <https://e-documentossemfyc.es/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2/>
40. Medicina clínica. Elsevier. Vol. 143. Núm. S2. Agonistas del receptor del GLP-1 páginas 2-7 (Septiembre 2014). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-fisiologia-del-glp-1-su-papel-S0025775314701010>
41. Manuel Puig Domingo. Servei d'Endocrinología. Hospital Clinic de Barcelona. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/xxx-congreso-semi/Dr.%20Puig%20Domingo.pdf>
42. Home Sunshine Pharma. Disponible en: <http://www.hspchem.com/apis-and-intermediates/semaglutide-cas-910463-68-2.html>
43. M. de la Higuera López-Frías, S. Valdés Hernández y F. Soriquer Escofet. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos Haya. Málaga. España. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endoscopia-335-pdf-13111548>
44. Aleix Cases. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. *Nefrología* 2023, 43(4):399-412. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699522001266>
45. MüllerTD,FinanB,BloomSR,D'AlessioD,DruckerDJ,-FlattPR,etal.Glucagon-likepeptide1(GLP-1).*MolMetab*.2019;30:72-130. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
46. Knudsen, L. B., & Lau, J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. In *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10(APR).
47. Zhang F, Chen Z, Wu D, Tian L, Chen Q, Ye Y et al. Recombinant human GLP-1 benaiglutide regulates lipid metabolism of adipose tissues in diet-induced obese mice. *iScience*. 2021;24: 103382. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2021.103282>.
48. Vademecum. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-semaglutida-a10bj06>
49. Ficha técnica de Ribelsus. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430005/FT_1201430005.html
50. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Wegovy®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas 25/08/2023 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/2023/IPT-148-Wegovy-semaglutida.pdf>
51. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
52. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971-984
53. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413.
54. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
55. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091.
56. Kadowaki, T., Isendahl, J., Khalid, U., Lee, S. Y., Nishida, T., Ogawa, W., et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-

- bocontrolled, pase 3atrial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2022. 10(3), p. 193–206.
57. Rubino DM, et al. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 350150371. Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/7020>
 58. Miguel Ángel Rubio Herrera. *Nutrición Clínica en Medicina*. Vol. XVI - Número 3 - 2022 pp. 179-194. Disponible en: <https://nutricionclinicaenmedicina.com/wp-content/uploads/2022/12/5114.pdf>
 59. Daniel Efraín Alejandro Montalván, Carem Francelys prieto Fuenmayor, Rina Elizabeth Ortiz Benavides. Universidad Católica de Cuenca. Cuenca (Ecuador) VIVE. *Revista de Investigación en Salud* <https://revistavive.org> Volumen 5 No. 15 septiembre-diciembre 2022 ISSN: 2664-3243 ISSN-L: 2664-3243 pp. 698 – 714. Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/7020>
 60. Capehorn M, Ghani Y, Hindsberger C, Johansen P, Jódar E. Once-Weekly Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Common OAD: a Subgroup Analysis from SUSTAIN 2–4 and 10. *Diabetes Ther*. mayo de 2020;11(5):1061–75.
 61. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab*. Septiembre de 2018;20(9):2210–9
 62. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(1):94–105.
 63. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreasen C, Navarra A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. abril de 2018;6(4):275–86.
 64. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 2 - vs. DPP-4 Inhibitor) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 may [citado el 8 de diciembre de 2021]. Report No.: results/NCT01930188. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01930188>
 65. Shi, Q., Wang, Y., Hao, Q., Vandvik, P. O., Guyatt, G., Li, J., et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2022;399(10321), 259–269.
 66. Enebo, L. B., Berthelsen, K. K., Kankam, M., Lund, M. T., Rubino, D. M., Satyrganova, A., et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *The Lancet*, 2021; 397(10286), p. 1736–1748.
 67. Jung, H. N., & Jung, C. H. The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS? *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2022; 31(1), p. 28–36.
 68. G Á Martos Moreno, J Argente. *Servicios de Pediatría y Endocrinología*. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid. *Pediatría integral*. Volumen XXIV, número 4, junio de 2020. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/07/Pediatria-Integral-XXIV-4_WEB.pdf#page=47
 69. Sara De la Cruz-Parejo, Mercedes Gil-Campos. *Nutrición Clínica en Medicina*. Vol. XXVII-Número 2-2023. pp.119-130. Disponible en: <https://nutricionclinicaenmedicina.com/wp-content/uploads/2023/07/2.-NUEVAS-TERAPIAS.pdf>
 70. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016; 375: 240-6.
 71. UIC Barcelona. Arxiu digital. Internet. Disponible en <https://repositori.uic.es/handle/20.500.12328/958>
 72. Carlos Castañeda Guillot. *Rev Cubana Pediatr* vol.92 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2020 Epub 15-Feb-2020. versión impresa ISSN 0034-7531 versión On-line ISSN 1561-3119. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312020000100008&script=sci_arttext&tlng=en
 73. PLAN ESTRATÉGICO NACIONAL PARA LA REDUCCIÓN DE LA OBESIDAD INFANTIL (2022 - 2030). Ministerio de la Presidencia. Disponible en: https://www.lamoncloa.gob.es/presidente/actividades/Documents/2022/100622-plan-estrategico-nacional-reduccion-obesidad-infantil_en-plan-bien.pdf
 74. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. V Convención NAOS. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/4_Ana_Trncoso_-_Programa_PERSEO.pdf
 75. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, MundoRosas V, Morales-Ruán C, Cervantes-Turrubiates L, Villalpando-Hernández S. Estado de salud y nutrición de los adultos mayores en México: resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Pública de México*. octubre de 2008;50(5):383–9. <https://www.scielosp.org/pdf/spm/v50n5/a11v50n5.pdf>
 76. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomi-

- sed, doubleblind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*. el 25 de agosto de 2018;392(10148):637–49
77. Araújo F, Shrestha N, J. Gomes M, Herranz-Blanco B, Liu D, J. Hirvonen J, et al. In vivo dual-delivery of glucagon like peptide-1 (GLP-1) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor through composites prepared by microfluidics for diabetes therapy. *Nanoscale* 2016;8(20):10706–13
78. Shrestha N, Araújo F, Shahbazi MA, Mäkilä E, Gomes MJ, Airavaara M, et al. Oral hypoglycaemic effect of GLP-1 and DPP4 inhibitor based nanocomposites in a diabetic animal model. *J Controlled Release*. 2016 Jun 28;232:113–9.