

Nuevos horizontes en la farmacología de la regulación del apetito

New horizons in the pharmacology of appetite regulation

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Paulo Andrés Paredes Guerrero, MD³ <https://orcid.org/0000-0003-2635-6577>, Gustavo Adolfo Guzmán Polanco, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4340-6110>, Carmen del Rocio Cali Pereira, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2994-4238>, Augusta Nataly Guerra Zambrano, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-9207-9235>, Reina Magdalena Huilca Sigüenza, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-4819-766>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad de Guayaquil. Provincia del Guayas. República del Ecuador.

⁵Médico General. Universidad Nacional de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁶Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: crisocristocristobal@hotmail.com

RESUMEN

La obesidad constituye uno de los problemas de salud pública más graves en el panorama epidemiológico actual, con aproximadamente un tercio de la población mundial sufriendo de sobrepeso u obesidad; y una gran carga asociada de morbilidad, mortalidad, deterioro de la calidad de vida y costos financieros. Aunque los cambios en el estilo de vida representan la piedra angular del tratamiento de la obesidad, en algunos casos el alcance de esta estrategia puede verse limitado por numerosos factores psicosociales, conductuales, endocrinos y metabólicos que tienden a favorecer la preservación del peso corporal a expensas de una limitación del gasto de energía y un incremento en sus ingresos. En este escenario toma relevancia el rol del arsenal farmacológico para la pérdida de peso corporal, en paralelo a las modificaciones del estilo de vida. No obstante, hasta la actualidad, la farmacoterapia de la obesidad ha ofrecido resultados modestos en términos de eficacia, y frecuentes preocupaciones relacionadas con la tolerabilidad de las distintas drogas evaluadas. Nuevos conocimientos sobre la neurobiología de la regulación del apetito han conducido al estudio de varias nuevas drogas que podrían ofrecer mejores resultados en el control de la obesidad. Tanto la psicofarmacología como la farmacología endocrina se encuentran en eras de alto progreso y productividad, con avances acelerados en numerosos aspectos de cada campo. Esto sienta el panorama ideal para el nacimiento de nuevas propuestas para la farmacoterapia de la obesidad. En esta revisión se discuten estas nuevas oportunidades, con énfasis en la correlación entre los aspectos moleculares y clínicos.

Palabras clave: Obesidad, farmacoterapia, pérdida de peso, neurobiología, farmacología endocrina.

ABSTRACT

Obesity constitutes one of the most severe public health problems in the current epidemiological outlook, with approximately one third of the world population suffering from overweight or obesity; and a great associated burden of morbidity, mortality, loss of quality of life, and financial costs. Although lifestyle changes represent the cornerstone of the treatment of obesity, in some cases, the scope of this strategy may be limited by numerous psychosocial, behavioral, endocrine, and metabolic factors which tend towards the preservation of body weight, through a decrease in energy expenditure, and an increase in intake. In this scenario, the pharmacologic armamentarium gains relevance for promoting weight loss, in parallel to lifestyle modifications. Nevertheless, to date, pharmacotherapy for obesity has only offered modest results regarding efficacy with frequent concerns regarding tolerability. Insights into the neurobiology of appetite regulation have driven research of novel drugs which may offer better results for the control of obesity. Both, psychopharmacology and endocrine pharmacology are in eras of high progress and productivity, with accelerated advances in various aspects of each field. This sets the ideal stage for the birth of novel proposals in the pharmacotherapy of obesity. This review discusses these new opportunities, with emphasis in the correlation between molecular and clinical aspects.

Keywords: obesity, pharmacotherapy, weight loss, neurobiology, endocrine pharmacology.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye uno de los problemas de salud pública más graves en el panorama epidemiológico actual, con aproximadamente un tercio de la población mundial sufriendo de sobrepeso u obesidad¹. Gran parte de este impacto se debe a su estrecha relación con numerosas otras enfermedades crónicas no transmisibles, como las dislipidemias, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer, la esteatosis hepática y la depresión; entre muchas otras². Como consecuencia, la obesidad se asocia a un incremento en la mortalidad, al igual que elevados costos financieros anuales atribuidos de forma directa e indirecta a cuidados médicos, y un deterioro severo de la calidad de vida³.

Los modelos actuales de intervención en la diabetes se centran en el precepto de la atención interdisciplinaria, con un enfoque individualizado a las necesidades de cada paciente particular. Los cambios en el estilo de vida representan la piedra angular de los planes terapéuticos en este sentido⁴. Sin embargo, en algunos casos, el alcance de esta estrategia puede verse limitado por numerosos factores psicosociales, conductuales, endocrinos y metabólicos que tienden a favorecer la preservación del peso corporal a expensas de una limitación del gasto de energía, y un incremento en sus ingresos⁵. En este escenario toma relevancia el rol del arsenal farmacológico para el tratamiento de la obesidad, en paralelo a las modificaciones del estilo de vida⁶.

El catálogo actual de medicación anti-obesidad incluye varios agentes aprobados por la FDA como el orlistat, la combinación fentermina/topiramato y la lorcaserina, entre otros; y distintas drogas usadas off-label para este fin, como la metformina⁷. No obstante, hasta la actualidad la farmacoterapia de la obesidad ha ofrecido resultados modestos en términos de eficacia, y frecuentes preocupaciones relacionadas con la tolerabilidad de las distintas drogas evaluadas⁸. Nuevos conocimientos sobre la neurobiología de la regulación del apetito han conducido al estudio de varias nuevas drogas que podrían ofrecer mejores resultados en el control de la obesidad. En esta revisión se discuten estas nuevas oportunidades, con énfasis en la correlación entre los aspectos moleculares y clínicos.

Perspectivas actuales sobre la farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad

Las recomendaciones actuales sugieren considerar el uso de fármacos para el control de la obesidad en los pacientes que muestren un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²; o en aquellos con IMC entre 27-29,99 kg/m² y comorbilidades importantes, cuando no ha sido posible lograr las metas terapéuticas sólo a través de los cambios dietarios y la actividad física⁹. Además, se ha propuesto como ideal una reducción inicial de 5-10% del peso corporal en un período de 6-12 meses, con mantenimiento estable a largo plazo. Con el apoyo de la farmacoterapia, se persigue la pérdida de al menos 2 kg de peso en el primer mes y de al menos 5% del peso corporal de base en los primeros 6-12 meses, con mantenimiento estable a largo plazo¹⁰. En efecto, el mantenimiento del peso blanco constituye la verdadera

prueba de fuego para los programas de intervención en obesidad, para lo cual deben tenerse en cuenta las limitaciones de las opciones de farmacoterapia actual, específicamente en relación a las mesetas en la evolución del peso corporal y la tendencia a la recuperación del peso al suspender la medicación¹¹. Esto subraya el papel protagónico de las modificaciones del estilo de vida para el éxito de la intervención, y el rol limitado, transitorio y complementario de la farmacoterapia en este proceso¹².

Las alternativas actuales en la farmacoterapia de la obesidad han abordado la promoción de la pérdida de peso desde tres enfoques fundamentales: la modulación de la fisiología digestiva para restringir la captación de nutrientes, la modulación del metabolismo intermediario para promover el gasto energético y la modulación de la neurobiología reguladora del apetito y la conducta alimentaria para promover la restricción del consumo de alimentos. Distintos agentes tienden a ejercer más de una de estas funciones, que a menudo tienden a combinarse y solaparse¹³. El orlistat representa un ejemplo típico del primer grupo: como inhibidor de las lipasas gastrointestinales, causa una menor absorción de las grasas ingeridas en la dieta¹⁴. Otros fármacos, como la metformina y la fentermina, pueden acelerar la oxidación de carbohidratos y lípidos por distintas vías metabólicas, por ejemplo, modificando la expresión enzimática en hígado y otros tejidos clave y ejerciendo un efecto simpaticomimético, respectivamente¹⁵. No obstante, la gran mayoría de las drogas anti-obesidad—incluyendo al topiramato/fentermina, bupropion/naltrexona, lorcaserina, liraglutide, pramlintide y otros—ejercen la mayor parte de sus efectos mediante la atenuación del apetito y sus conductas asociadas¹⁶.

La comprensión actual de la regulación del apetito gira en torno al núcleo arcuato en el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral como centros integradores de señales anorexigénicas y pro-orexigénicas provenientes de un extenso espectro de hormonas, péptidos y neurotransmisores producidos en el sistema nervioso central y en el ambiente sistémico general¹⁷. A la vez, estos núcleos regulan las respuestas conductuales, endocrinas y autonómicas relacionadas con la alimentación mediante abundantes eferencias y aferencias neurohumorales¹⁸. En el núcleo arcuato, las principales señales anorexigénicas parecen corresponder a neuronas secretoras de pro-opiomelanocortina (POMC), mientras que la contraparte pro-orexigénica corresponde a neuronas secretoras de neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado con Agouti (AgRP)¹⁹. Adicionalmente, aferencias vagales originadas en el tracto gastrointestinal informan a los centros integradores sobre la disponibilidad inmediata de macronutrientes, basado en sus niveles circulantes en sangre y su presencia en el tracto digestivo²⁰.

Finalmente, varias moléculas endocrinas liberadas desde el intestino, el páncreas, el tejido adiposo y el hígado pueden modular el apetito y la conducta a largo plazo, relevando información sobre las reservas energéticas estables del organismo²¹. Estos mediadores incluyen a la insulina, el glucagón, las incretinas como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), el péptido gástrico inhibitorio (GIP) y la amilina,

el polipéptido pancreático (PP), el péptido tirosina-tirosina (PYY) la oxintomodulina (OXM), la ghrelina, la colecistokina (CCK), la leptina, varias otras adipocinas y múltiples moléculas de señalización inmunológica²².

Alternativas farmacoterapéuticas novedales en la regulación del apetito para el tratamiento de la obesidad

Históricamente, varios fármacos psicoestimulantes han sido utilizados para el tratamiento de la obesidad, incluyendo la fentermina y bupropion, actualmente aprobados por la FDA. Los mecanismos relevantes a la pérdida de peso para esta clase de fármacos son el incremento de la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica, que en conjunto resultan en la modulación de los circuitos de recompensa y reducción de la alimentación hedónica²³. No obstante, numerosos estimulantes han mostrado asociarse con problemas graves de seguridad, siendo la sibutramina el ejemplo emblemático tras asociarse a un aumento severo del riesgo cardiovascular²⁴. Asimismo, otros psicoestimulantes actualmente disponibles, como la dexanfetamina, muestran propiedades farmacodinámicas que sugieren amplia utilidad en este contexto, aunque la investigación clínica existente en este sentido sea aún insuficiente²⁵. La tesofensina, un inhibidor de la recaptura de dopamina, noradrenalina y serotonina, estuvo en estudio para el tratamiento de la obesidad, pero fue descartada debido a alta incidencia de hipertensión. No obstante, recientemente se ha observado que a menores dosis podría ser una opción segura y efectiva para este objetivo²⁶. De manera similar, varios fármacos antidepresivos, como la venlafaxina y la fluoxetina, se han asociado con disminución del apetito y podrían ser de utilidad en este escenario²⁷.

Por otro lado, varios fármacos actualmente usados en el tratamiento de la obesidad actúan modulando la actividad de distintas hormonas reguladoras del apetito, como el liraglutide, un agonista de GLP-1, y el pramlintide, un agonista de la amilina²⁸. El semaglutide, otro agonista de GLP-1 de mayor vida media, podría ofrecer mayor eficacia²⁹; y otros análogos de la amilina, como el davalintide, se encuentran en estadios pre-clínicos de investigación³⁰. Sin embargo, varias otras alternativas están en estudio. Algunos análogos del PYY acción prolongada están actualmente en Fase 1 de investigación clínica, aparentemente en asociación con reducción del apetito durante aproximadamente 24 horas³¹. Un análogo estable del PP, el PP1420, parece ofrecer efectos comparables y se encuentra actualmente en el mismo estadio de desarrollo³². Los antagonistas del receptor de la ghrelina, el receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS) no se han vinculado con reducción del apetito en estudios de Fase 1, pero podría retornar beneficios en el tratamiento del insomnio³³.

Más recientemente, se han propuesto algunas alternativas que involucran actividad simultánea en múltiples ejes neuroendocrinos reguladores del apetito. Los análogos de la OXM son los prototipos en este sentido. Esta hormona puede activar los receptores de glucagón y GLP-1, lo cual implica mayor gasto de energía vía potenciación de la termogénesis, además de la reducción en el apetito³⁴. La administración de OXM y algunos análogos de acción prolongada se

encuentra en estudios de Fase 1/2, con resultados positivos en relación al mejoramiento de la glicemia y la reducción del peso corporal³⁵. Varias otras opciones de agonismo dual se están explorando, incluyendo co-agonistas de PYY/GLP-1, GIP/GLP-1 e incluso agonistas triples, involucrando GIP, GLP-1 y glucagón, y GLP-1, OXM y PYY²⁸. La segunda parece tener efectos especialmente poderosos sobre el peso corporal y la glicemia, comparables con los efectos de la cirugía bariátrica, y ha sido apodada como “el bypass gástrico médico”; en asociación con escasos efectos adversos³⁶.

Es interesante resaltar que algunas intervenciones dietarias podrían modular la secreción de estas hormonas reguladoras del apetito mediante la modificación del funcionamiento de las células enteroendocrinas, especialmente las células tipo L³⁷. El consumo de prebióticos, como la oligofruktosa y algunos ácidos grasos de cadena corta, podría corregir las disbiosis de la flora intestinal y favorecer el crecimiento de un perfil bacteriano anti-inflamatorio, resultando en mayor liberación de hormonas enterales anorexigénicas³⁸. Finalmente, abundantes compuestos fitoquímicos parecen mostrar características farmacodinámicas útiles en el tratamiento de la obesidad. Aunque en el presente ninguno dispone de suficiente evidencia para justificar su uso, representan oportunidades importantes de investigación para el futuro³⁹. Estas sustancias incluyen principalmente polifenoles, flavonoides y algunos ácidos grasos⁴⁰.

CONCLUSIONES

Tanto la psicofarmacología como la farmacología endocrina se encuentran en eras de alto progreso y productividad, con avances acelerados en numerosos aspectos de cada campo. Esto sienta el panorama ideal para el nacimiento de nuevas propuestas para la farmacoterapia de la obesidad. Es notorio que esta área de la investigación parece estar floreciendo en particular a expensas del descubrimiento de nuevos mecanismos de acción, mientras que el abordaje de los posibles efectos adversos y cuestiones de eficacia aún no han tomado especial atención. Si bien esto es parte natural del proceso de descubrimiento y estudio de nuevos fármacos, es importante resaltar la importancia de los estadios más tardíos con el fin de evitar los errores previamente cometidos con otros agentes anti-obesidad en el pasado.

REFERENCIAS

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. marzo de 2019;92:6-10.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2018 [citado 9 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Mancini MC, de Melo ME. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetol Metab Syndr*. diciembre de 2017;9(1):44.

4. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle Modification for Obesity: New Developments in Diet, Physical Activity, and Behavior Therapy. *Circulation*. 6 de marzo de 2012;125(9):1157-70.
5. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am*. enero de 2018;102(1):183-97.
6. Xing S, Sharp LK, Touchette DR. Weight loss drugs and lifestyle modification: Perceptions among a diverse adult sample. *Patient Educ Couns*. marzo de 2017;100(3):592-7.
7. Baretić M. Obesity drug therapy. *Minerva Endocrinol*. septiembre de 2013;38(3):245-54.
8. Cohen JB, Gadde KM. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. febrero de 2019;21(2):16.
9. Avery A, Langley-Evans SC, Harrington M, Swift JA. Setting targets leads to greater long-term weight losses and «unrealistic» targets increase the effect in a large community-based commercial weight management group. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. 2016;29(6):687-96.
10. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab*. junio de 2004;89(6):2616-21.
11. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. agosto de 2015;39(8):1188-96.
12. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert J-M, Halford JCG, Frühbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts*. 2015;8(3):166-74.
13. Bessesen DH, Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. marzo de 2018;6(3):237-48.
14. Al-Suwailem K, Al-Tamimi A, Al-Omar M, Al-Suhbani M. Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. *J Appl Sci Res*. 2006;2(4):205-8.
15. Isidro ML, Cordido F. Approved and Off-Label Uses of Obesity Medications, and Potential New Pharmacologic Treatment Options. *Pharmaceuticals*. 12 de enero de 2010;3(1):125-45.
16. Gadde KM, Apolzan JW, Berthoud H-R. Pharmacotherapy for Patients with Obesity. *Clin Chem*. enero de 2018;64(1):118-29.
17. Miller GD. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. *Am J Lifestyle Med*. 23 de junio de 2017;155982761771637.
18. Kinasz KR, Ross DA, Cooper JJ. Eat to Live or Live to Eat? The Neurobiology of Appetite Regulation. *Biol Psychiatry*. mayo de 2017;81(9):e73-5.
19. Farr OM, Li CR, Mantzoros CS. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism*. mayo de 2016;65(5):699-713.
20. Camilleri M. Peripheral Mechanisms in Appetite Regulation. *Gastroenterology*. mayo de 2015;148(6):1219-33.
21. Silva AD, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut Liver*. 30 de enero de 2012;6(1):10-20.
22. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. The Gut Hormones in Appetite Regulation. *J Obes*. 2011;2011:1-10.
23. Poulton AS, Hibbert EJ, Champion BL, Nanan RKH. Stimulants for the Control of Hedonic Appetite. *Front Pharmacol*. 25 de abril de 2016;7:105.
24. Scheen AJ. Sibutramine on Cardiovascular Outcome. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2011;34(Supplement_2):S114-9.
25. McElroy SL, Hudson JI, Mitchell JE, Wifley D, Ferreira-Cornwell MC, Gao J, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine for Treatment of Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de marzo de 2015;72(3):235-46.
26. Appel L, Bergström M, Buus Lassen J, Långström B. Tesofensine, a novel triple monoamine re-uptake inhibitor with anti-obesity effects: Dopamine transporter occupancy as measured by PET. *Eur Neuropsychopharmacol*. febrero de 2014;24(2):251-61.
27. Arterburn D, Sofer T, Boudreau D, Bogart A, Westbrook E, Theis M, et al. Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *J Clin Med*. 13 de abril de 2016;5(4):48.
28. Hope DCD, Tan TMM, Bloom SR. No Guts, No Loss: Toward the Ideal Treatment for Obesity in the Twenty-First Century. *Front Endocrinol*. 15 de agosto de 2018;9:442.
29. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. A Randomised, Phase II, Placebo- and Active-Controlled Dose-Ranging Study of Semaglutide for Treatment of Obesity in Subjects Without Diabetes. Chicago, IL: ENDO (2018).
30. Boyle CN, Lutz TA, Le Foll C. Amylin – Its role in the homeostatic and hedonic control of eating and recent developments of amylin analogs to treat obesity. *Mol Metab*. febrero de 2018;8:203-10.
31. Cegla J, Cuenco J, Minnion J, Ghourab S, Hostomska K, Tan T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered PYY3–36 and its analogues in vivo. *The Lancet*. febrero de 2015;385:S28.
32. Tan TM, Field BCT, Minnion JS, Cuenco-Shillito J, Chambers ES, Zac-Varghese S, et al. Pharmacokinetics, adverse effects and tolerability of a novel analogue of human pancreatic polypeptide, PP 1420: PK, adverse effects and tolerability of PP 1420. *Br J Clin Pharmacol*. febrero de 2012;73(2):232-9.
33. Denney WS, Sonnenberg GE, Carvajal-Gonzalez S, Tuthill T, Jackson VM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-05190457: The first oral ghrelin receptor inverse agonist to be profiled in healthy subjects: PK/PD of PF-05190457: The first clinical oral ghrelin receptor inverse agonist. *Br J Clin Pharmacol*. febrero de 2017;83(2):326-38.
34. Cegla J, Troke RC, Jones B, Tharakan G, Kenkre J, McCullough KA, et al. Coinfusion of Low-Dose GLP-1 and Glucagon in Man Results in a Reduction in Food Intake. *Diabetes*. noviembre de 2014;63(11):3711-20.
35. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *The Lancet*. junio de 2018;391(10140):2607-18.
36. Tan T, Behary P, Tharakan G, Minnion J, Al-Najim W, Albrechtsen NJW, et al. The Effect of a Subcutaneous Infusion of GLP-1, OXM, and PYY on Energy Intake and Expenditure in Obese Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de julio de 2017;102(7):2364-72.
37. Parker HE, Gribble FM, Reimann F. The role of gut endocrine cells in control of metabolism and appetite: Gut endocrine cells. *Exp Physiol*. 1 de septiembre de 2014;99(9):1116-20.
38. Posovszky C, Wabitsch M. Regulation of Appetite, Satiation, and Body Weight by Enteroendocrine Cells. Part 2: Therapeutic Potential of Enteroendocrine Cells in the Treatment of Obesity. *Horm Res Paediatr*. 14 de enero de 2015;83(1):11-8.
39. Habibuddin M, Humaira T. Pharmacological management of obesity: Past, present and future. *Saudi J Obes*. 2014;2(1):3-12.
40. Yun JW. Possible anti-obesity therapeutics from nature – A review. *Phytochemistry*. octubre de 2010;71(14-15):1625-41.