

Ημερίδες Μεταβολισμού

Τετάρτη 13 Μαΐου 2009

Ίδρυμα Ευγενίδου
Αθήνα

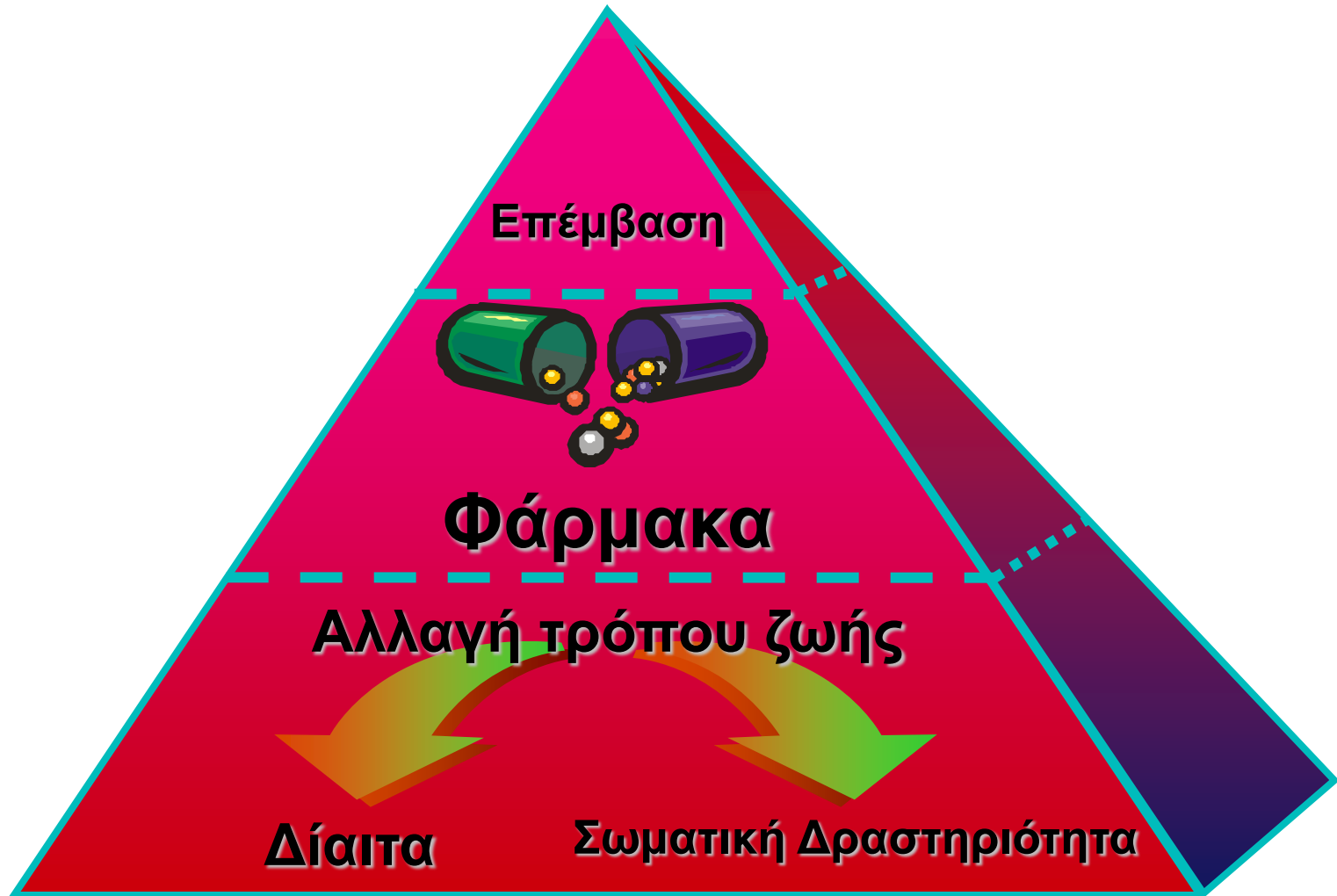
Η Φαρμακευτική αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας σήμερα και οι διαφαινόμενες προοπτικές της στο άμεσο μέλλον



Ευθ. Καπάντας
Διευθυντής
Τμήμα Διαβήτη - Παχυσαρκίας - Μεταβολισμού
Νοσοκομείο Metropolitan



Η πυραμίδα της θεραπείας της παχυσαρκίας



Οδηγός επιλογής θεραπευτικής μεθόδου αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

<u>Αντιμετώπιση</u>	<u>Κατηγορία ΔΜΣ (kg/m²)</u>				
	<u>25-26.9</u>	<u>27-29.9</u>	<u>30-34.9</u>	<u>35-39.9</u>	<u>> 40</u>
Δίαιτα, άσκηση, τροποποίηση συμπεριφοράς	+	+	+	+	+
Φαρμακευτική αγωγή		Με συνοδά νοσήματα	+	+	+
Χειρουργική				Με συνοδά νοσήματα	+



Γενικές αρχές της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

- ▽ Αποτελεί συμπληρωματική θεραπεία και όχι κύρια
- ▽ Είναι δραστική μόνο όσο εφαρμόζεται
- ▽ Χορηγείται μόνο υπό ιατρική παρακολούθηση
- ▽ Διαρκεί όσο είναι αποτελεσματική και ασφαλής
- ▽ Το όφελος της να είναι σαφώς μεγαλύτερο από τους κινδύνους της, κατά τη μακροχρόνια χορήγησή της



Φάρμακα που ΔΕΝ έχουν ένδειξη στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

1. Θυρεοειδικές ορμόνες (T3, T4)
2. Αμφεταμίνες
3. Διουρητικά
4. Υπακτικά
5. Μετφορμίνη
6. Ακαρβόζη
7. β-χοριακή γοναδοτροφίνη (β-hCG)
8. !!! ... ???



Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

1) Σιμπουτραμίνη



2) Ορλιστάτη



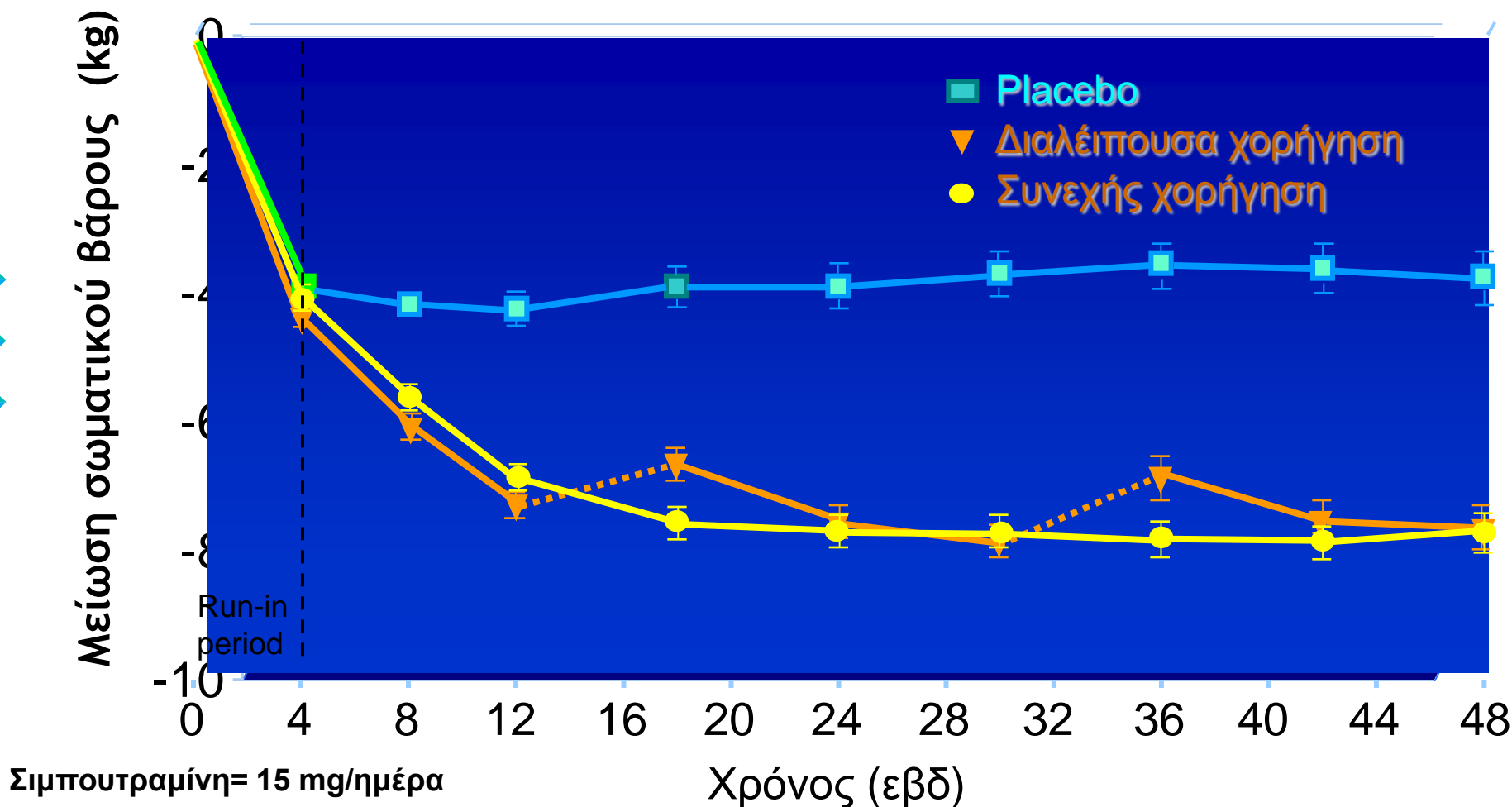
Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

1) Σιμπουτραμίνη

2) Ορλιστάτη

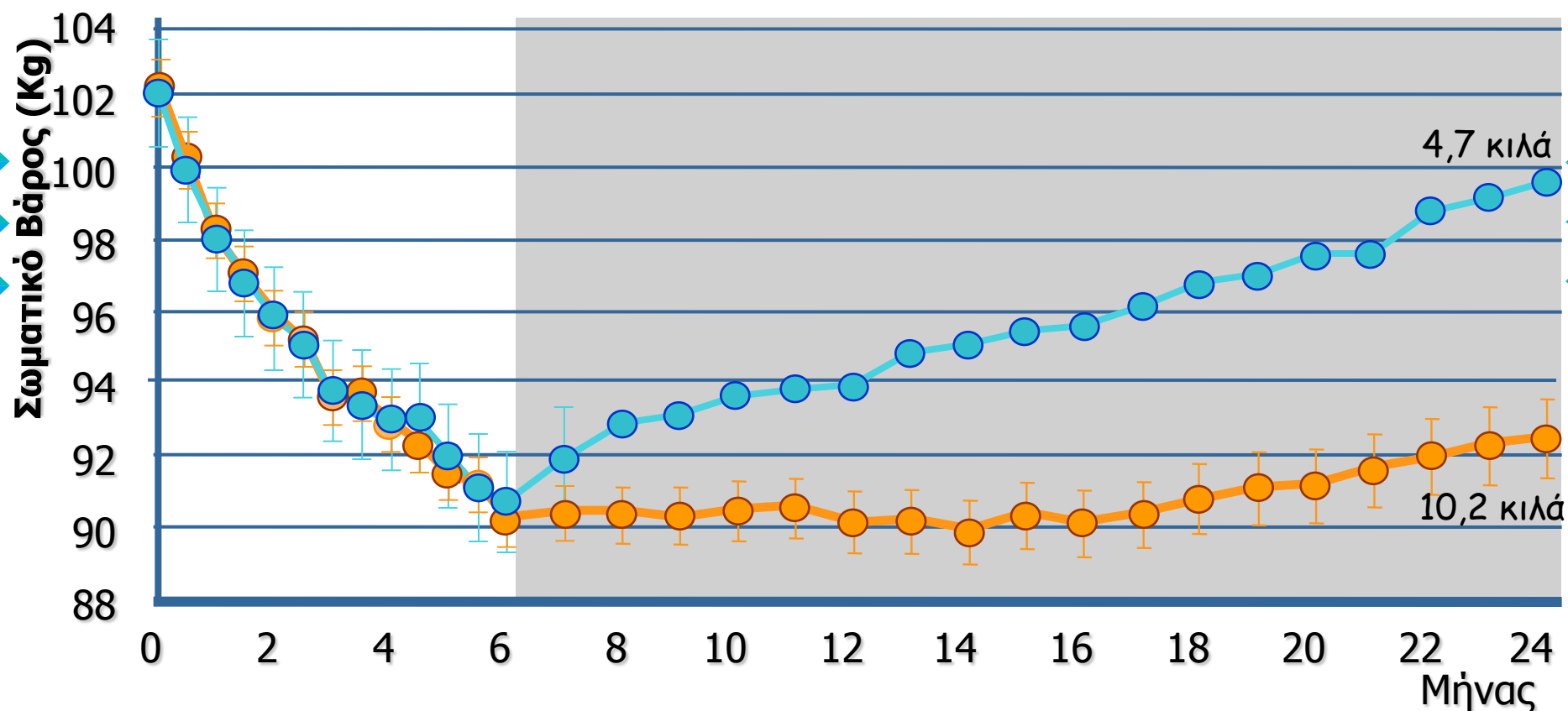


Η επίδραση της συνεχούς συγκριτικά με διακεκομμένη χορήγηση Σιμπουτραμίνης, στο σωματικό βάρος

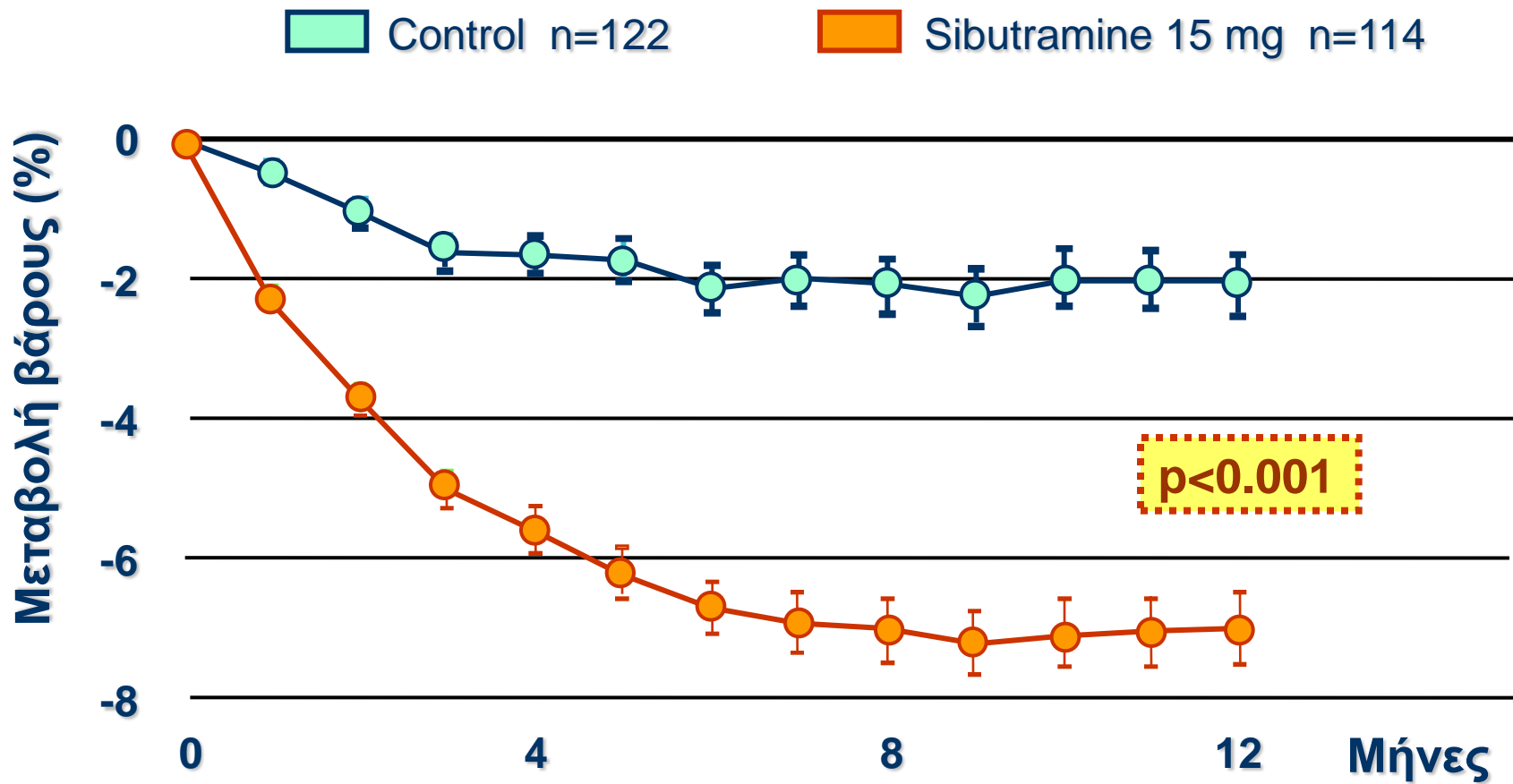


Η Συμπουτραμίνη μειώνει την επανάκτηση βάρους, μετά προσπάθεια απώλειας βάρους

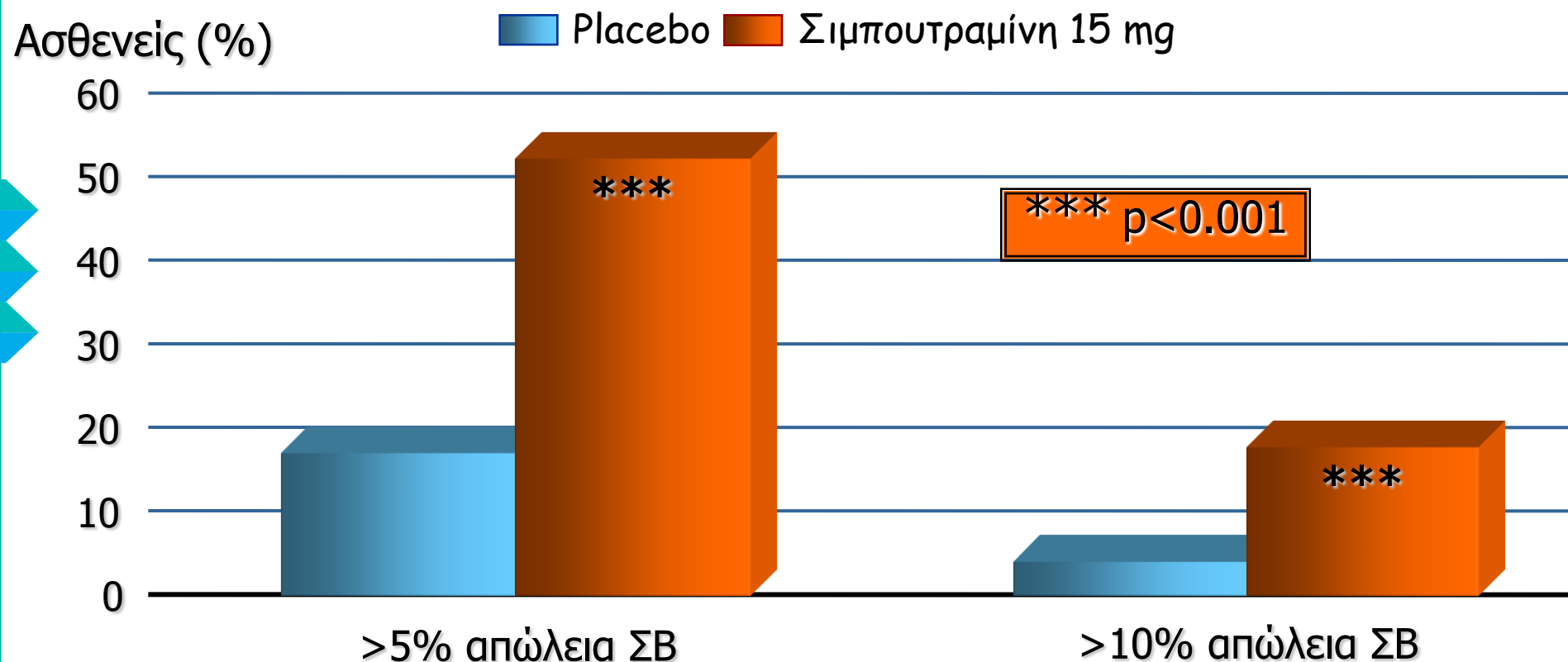
■ Placebo + Δίαιτα & άσκηση
 ■ Συμπουτραμίνη + Δίαιτα & άσκηση



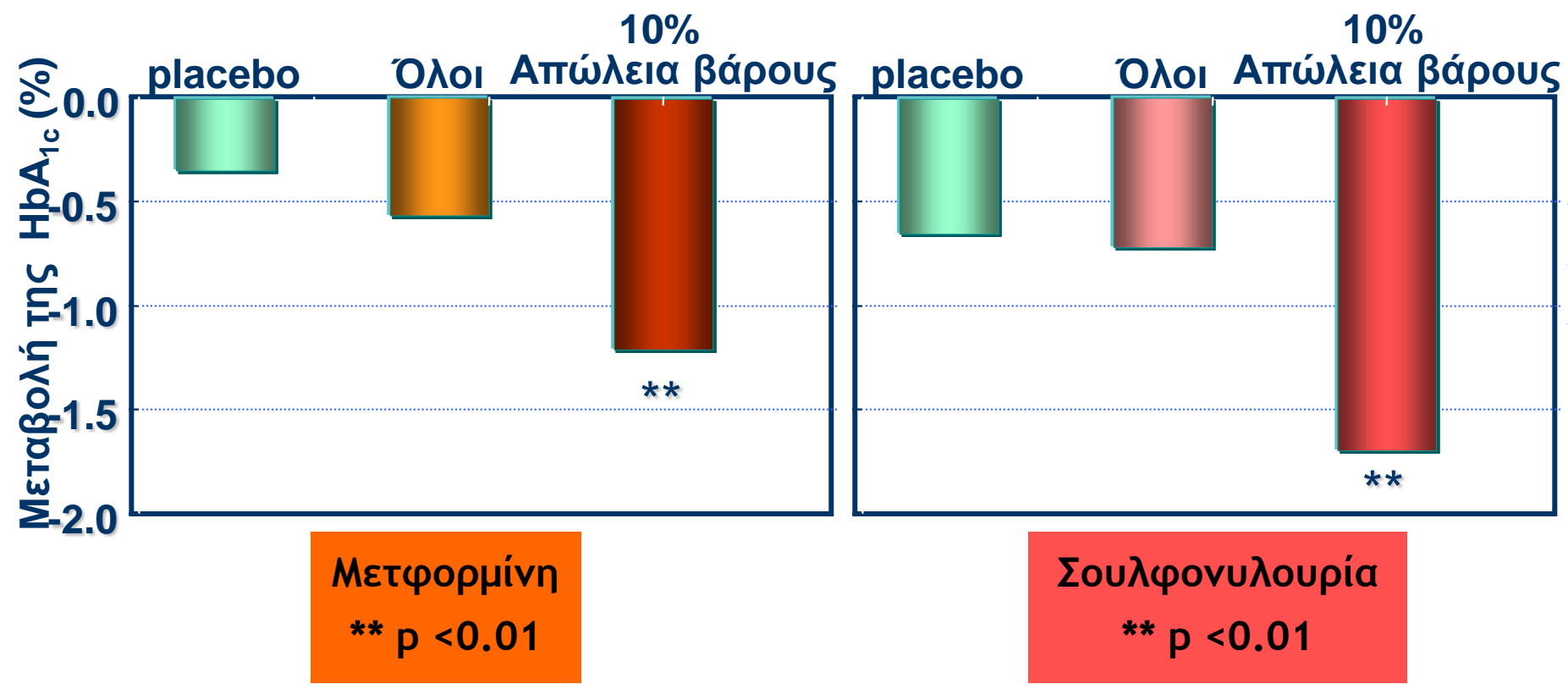
Η Σιμπουτραμίνη επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2



Ποσοστό παχύσαρκων διαβητικών τύπου 2, που επέτυχαν απώλεια βάρους >5% & >10% του αρχικού σωματικού βάρους, μετά χορήγηση Σιμπουτραμίνης ή placebo, (Μέτα-ανάλυση)

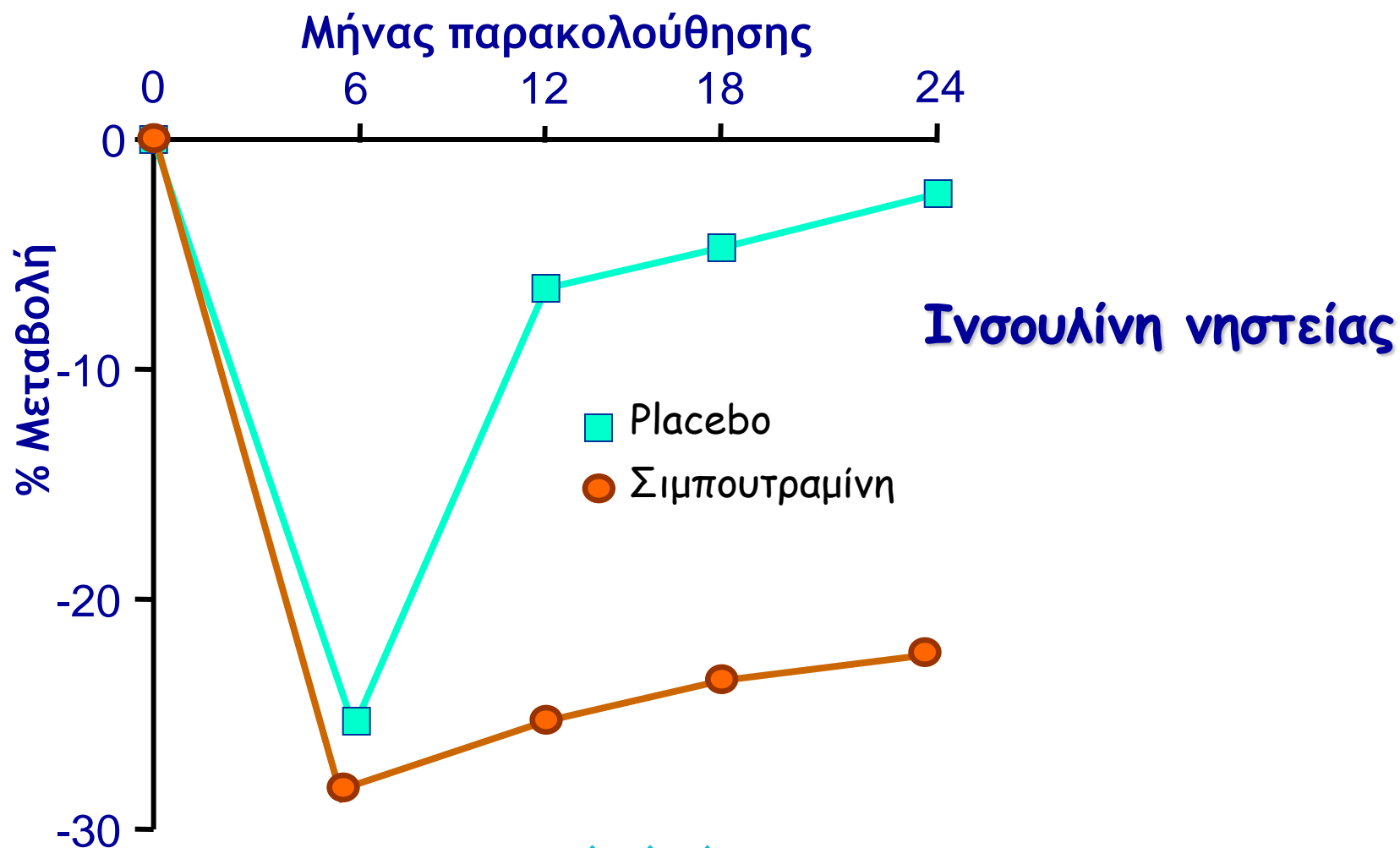


Η Σιμπουτραμίνη βελτιώνει τη γλυκαιμία διαβητικών τύπου 2, σε αγωγή με Μετφορμίνη ή με Σουλφονουλουρία



Μελέτη STORM:

Η επίδραση της χορήγησης Σιμπουτραμίνης για απώλεια βάρους, στην Ινσουλίνη νηστείας σε διαβητικούς τύπου 2



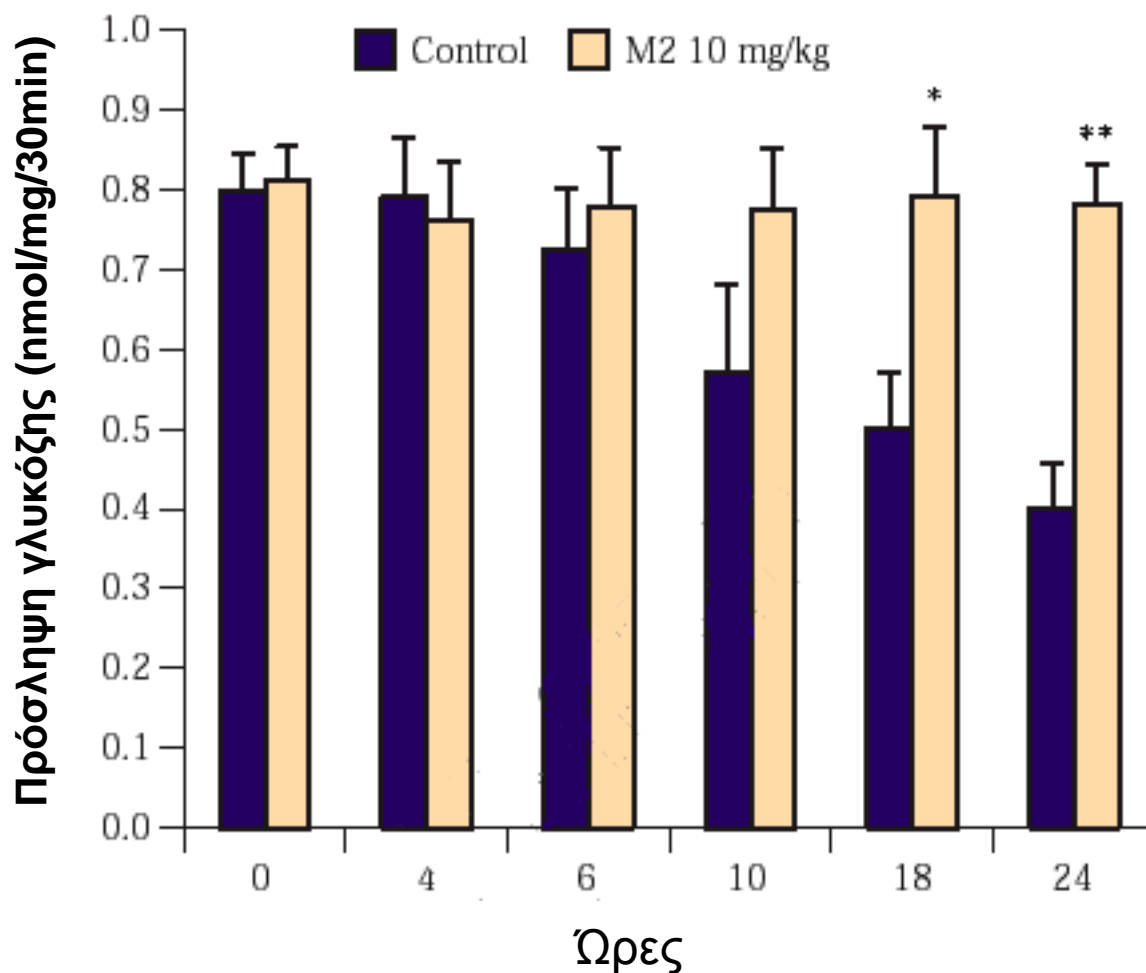
Η Σιμπουτραμίνη βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση σε μη διαβητικά άτομα

<u>Παράμετροι</u>	<u>Placebo</u>		<u>Σιμπουτραμίνη</u>	
	<u>Αρχικά</u>	<u>24η εβδ</u>	<u>Αρχικά</u>	<u>24η εβδ</u>
Ινσουλίνη (μU/ml)	30.7	35.3	34.4	25.1
HOMA-IR	7.3	8.1	7.8	5.6
HOMA-BCF	373	424	508	374

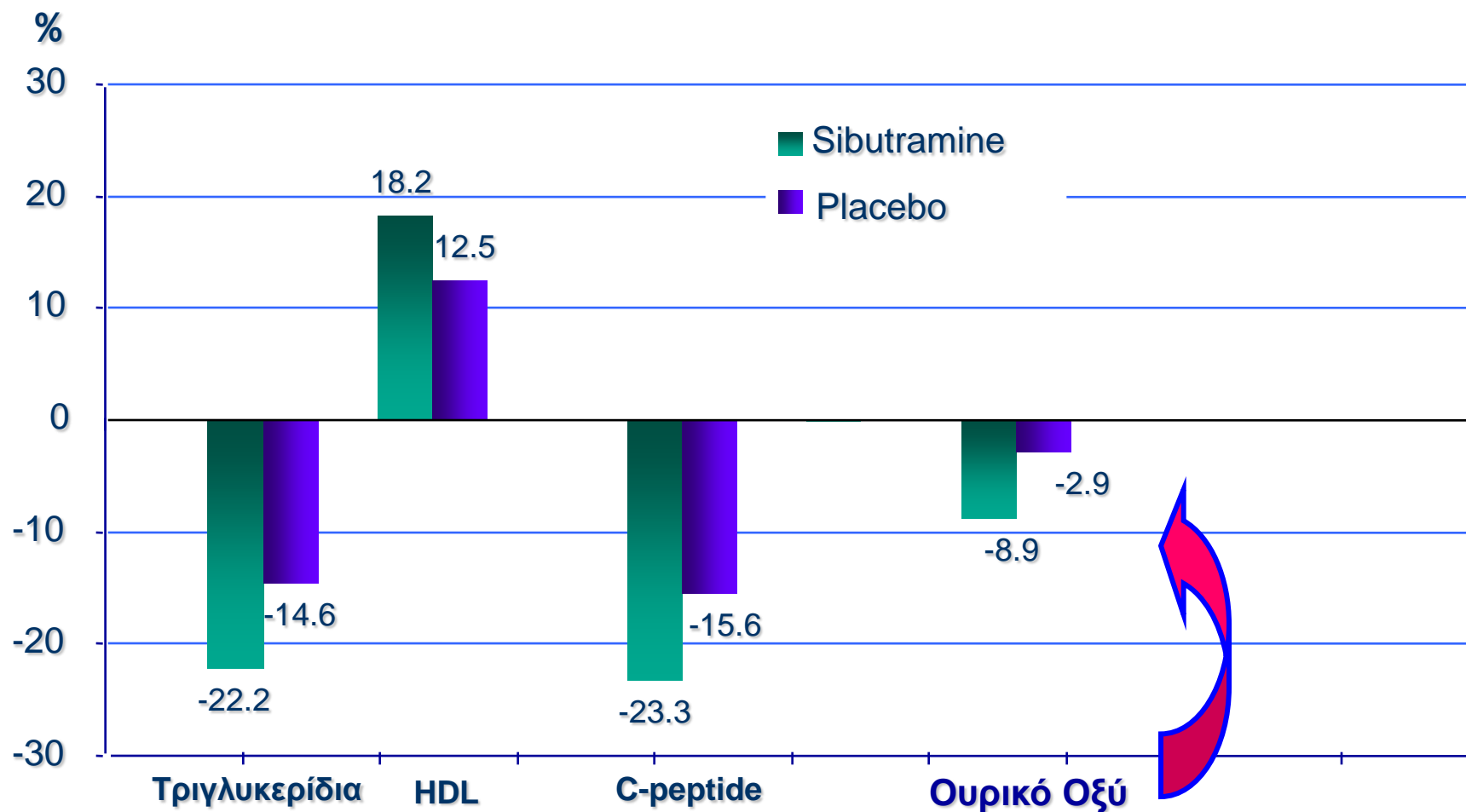
Μέσες Τιμές



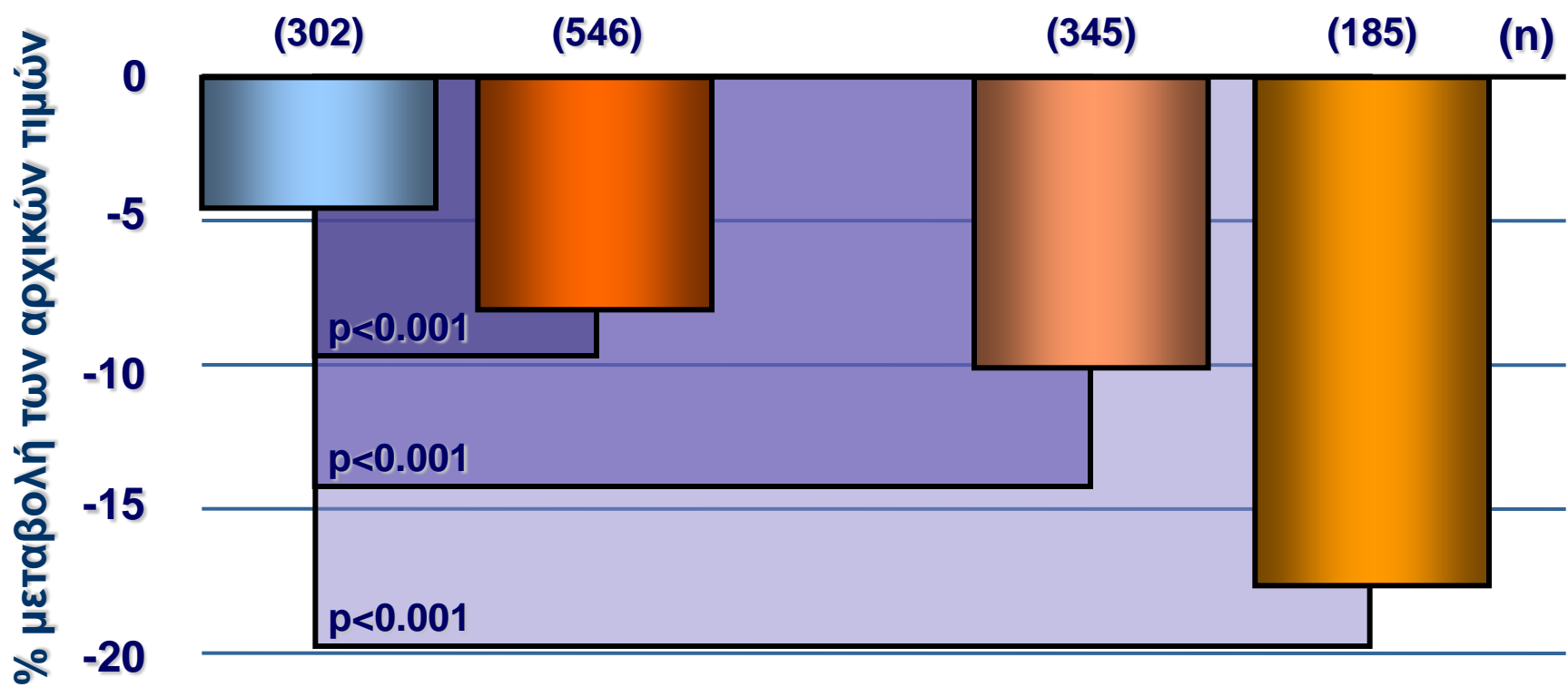
Πρόσληψη γλυκόζης από τον υποκνημίδιο μυ ποντικών, μετά χορήγηση του μεταβολίτη M2 (10mg/kg) της Σιμπουτραμίνης



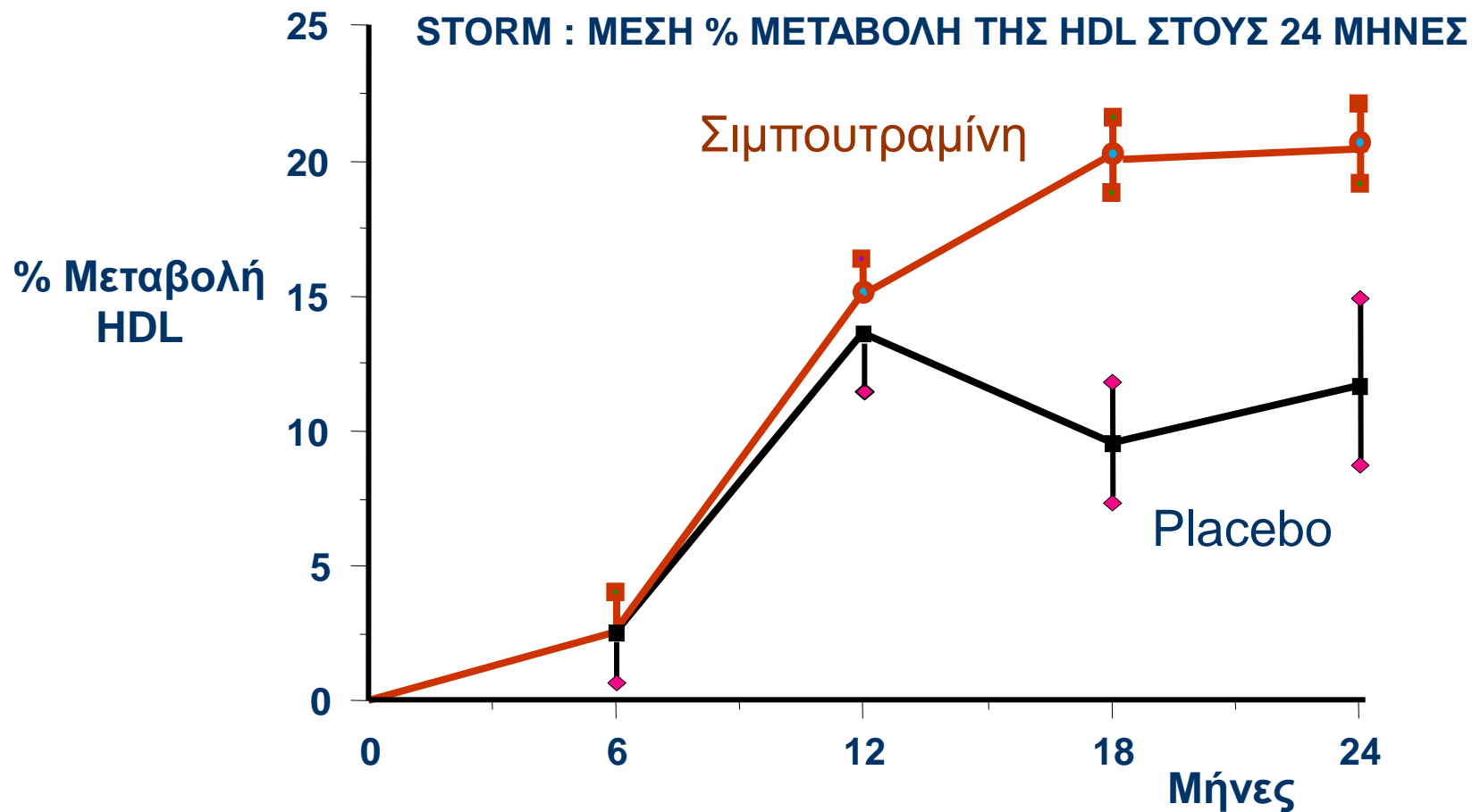
Μελέτη STORM: μέση % μεταβολή μεταβολικών παραμέτρων μετά 2ετή χορήγηση Σιμπουτραμίνης



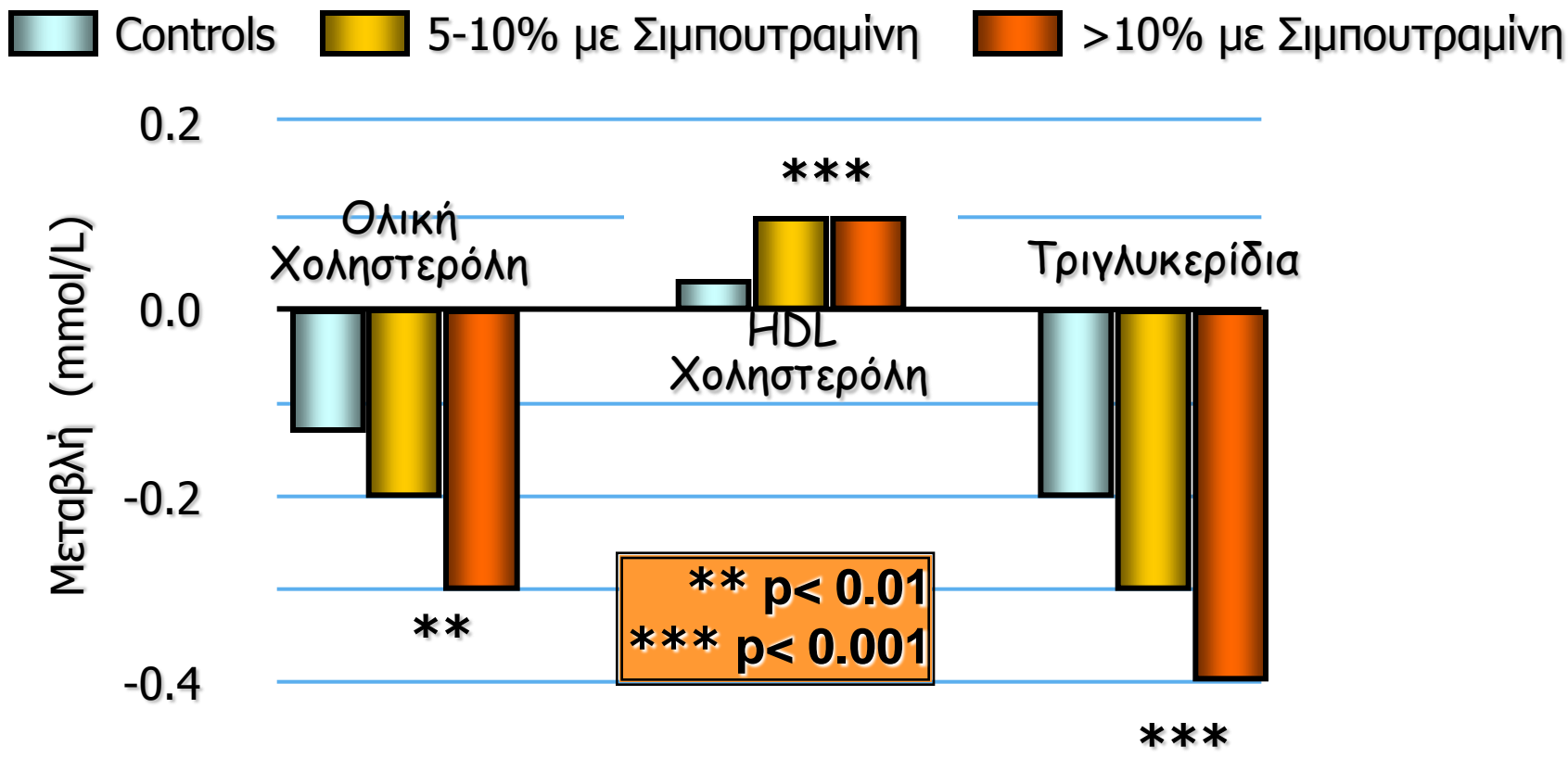
Μετα-ανάλυση μεταβολής των τιμών Ουρικού οξέος σε μελέτες χορήγησης 10mg Σιμπουτραμίνης για >1 έτος



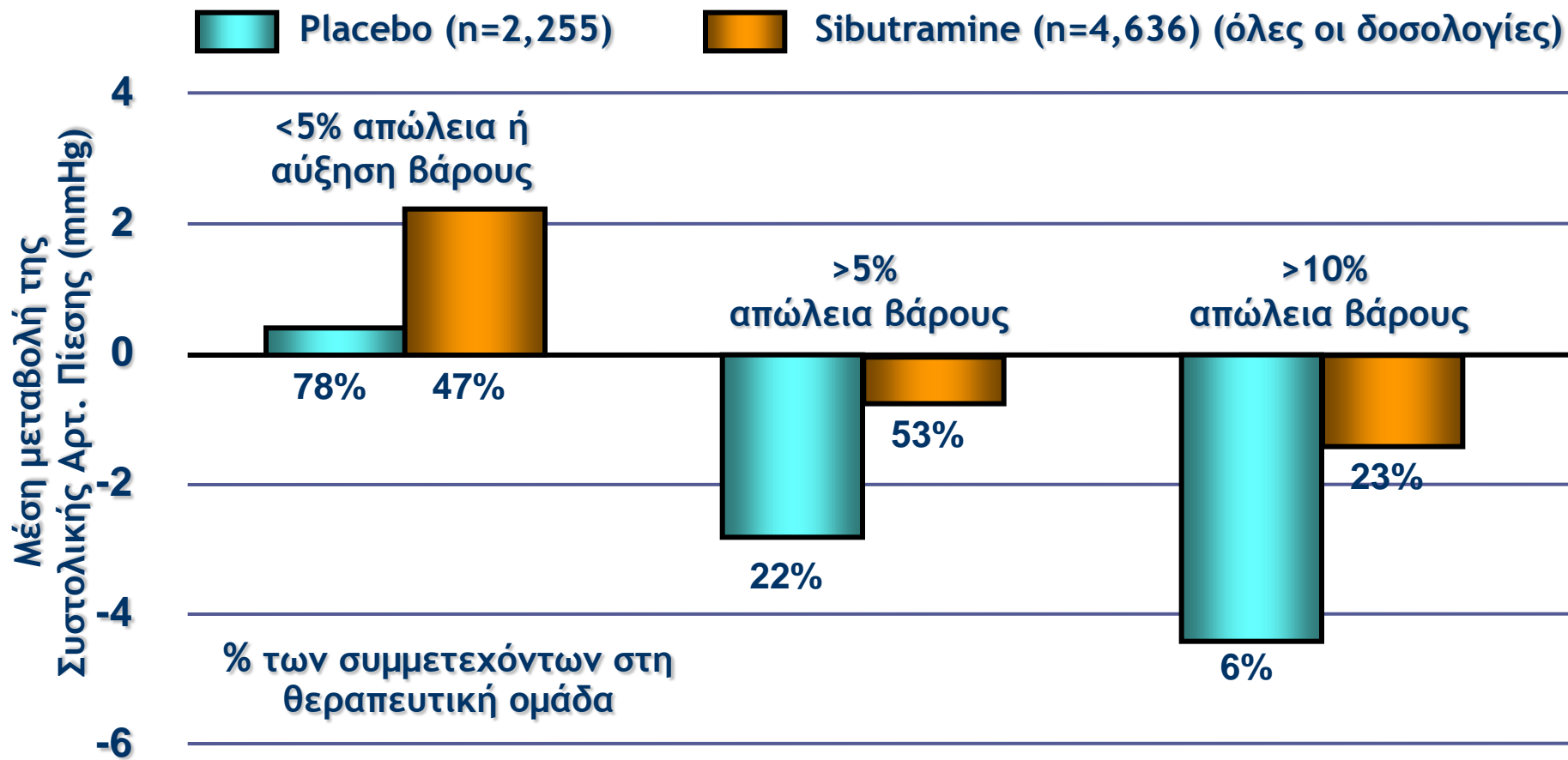
Η Σιμπουτραμίνη επιτυγχάνει μεγαλύτερη αύξηση της HDL (21%), από ότι η απώλεια βάρους μόνο με διαίτα



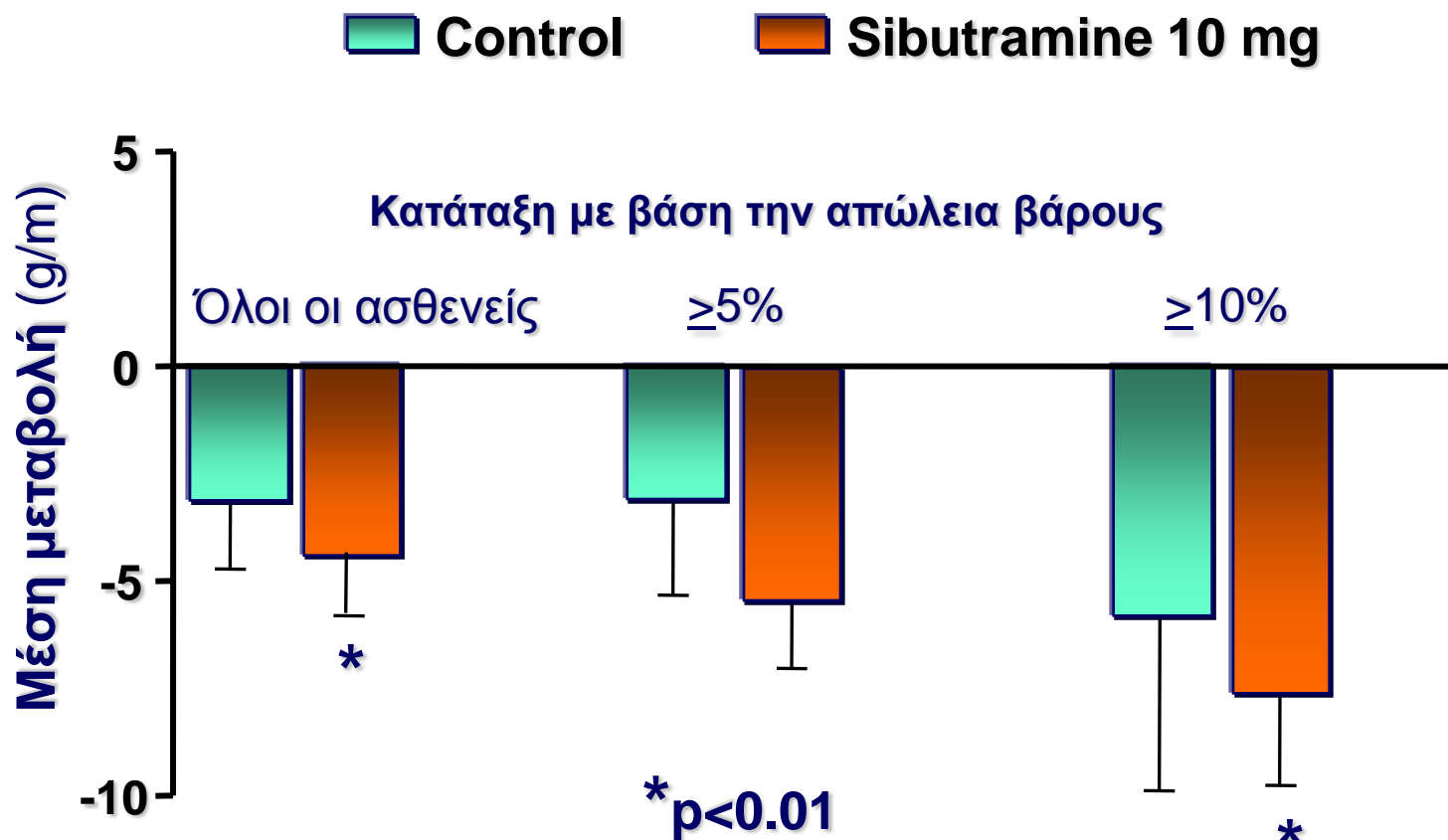
Η Σιμπουτραμίνη σε δοσολογία 15mg βελτιώνει το λιπιδαιμικό profile ατόμων με διαβήτη τύπου 2



Μέσες μεταβολές της Συστολικής αρτηριακής πίεσης, ανάλογα με την απώλεια βάρους μετά τη λήψη Σιμπουτραμίνης



Η απώλεια βάρους με σύγχρονη λήψη Σιμπουτραμίνης, σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση της Μάζας της Αριστ. Κοιλίας

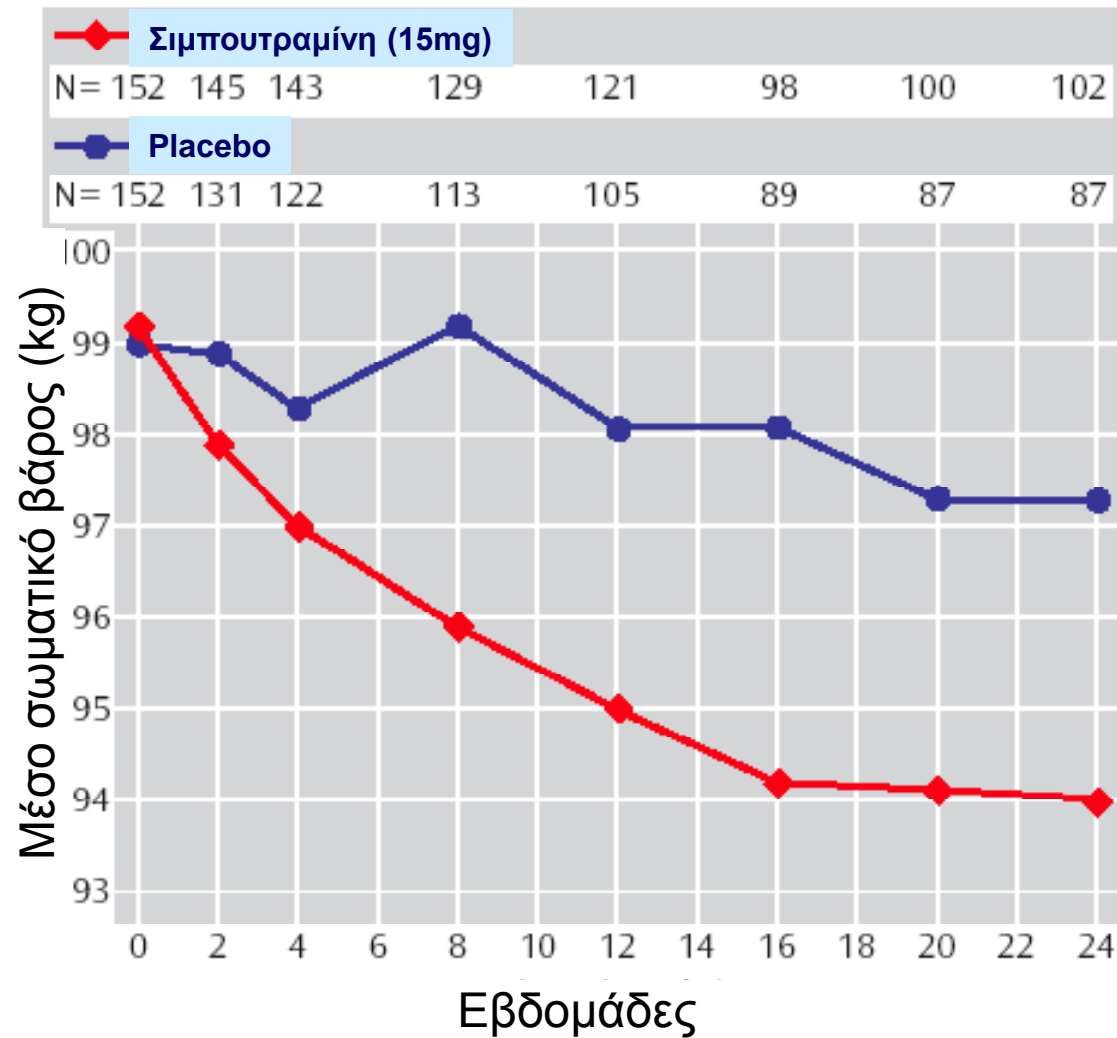


Η επίδραση της απώλειας βάρους με Σιμπουτραμίνη ή placebo, σε μεταβολικές παραμέτρους ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο

	Μέση μεταβολή Σιμπουτραμίνη (n=397)	Μέση μεταβολή Placebo (n=200)	P
Βάρος (kg)	-6.4	0.2	<0.001
ΔΜΣ (kg/m ²)	-2.3	0.0	<0.001
Περίμετρος μέσης (cm)	-9.6	-3.9	<0.001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	-69.1	-24.2	<0.001
HDL (mg/dL)	+6.7	+3.8	<0.001
Συστολική Αρτ. Πίεση (mmHg)	+0.4	-1.5	0.206
Διαστολική Αρτ. Πίεση (mmHg)	+0.3	-0.4	0.103



Η Σιμπουτραμίνη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του συνδρόμου της επεισοδιακής πολυφαγίας



Η μέτρια απώλεια βάρους με φαρμακευτική αγωγή, συσχετίζεται με γενικότερες ευνοϊκές επιδράσεις

Μέση μεταβολή (%) στις μεταβολικές παραμέτρους και στις αντιποκυτοκίνες μετά από απώλεια βάρους με Σιμπουτραμίνη (-5,4%) και Ορλιστάτη (-2,5%)

	Σιμπουτραμίνη	Ορλιστάτη
Περίμετρος μέσης (cm)	-3,6%	-2,3%
Leptin (ng/mL)	-22%	-4,7%
Resistin (ng/mL)	-16,8%	-36%
Adiponectin (μg/mL)	+27%	+24%
CRP (mmol/L)	-9,7%	-8%



Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

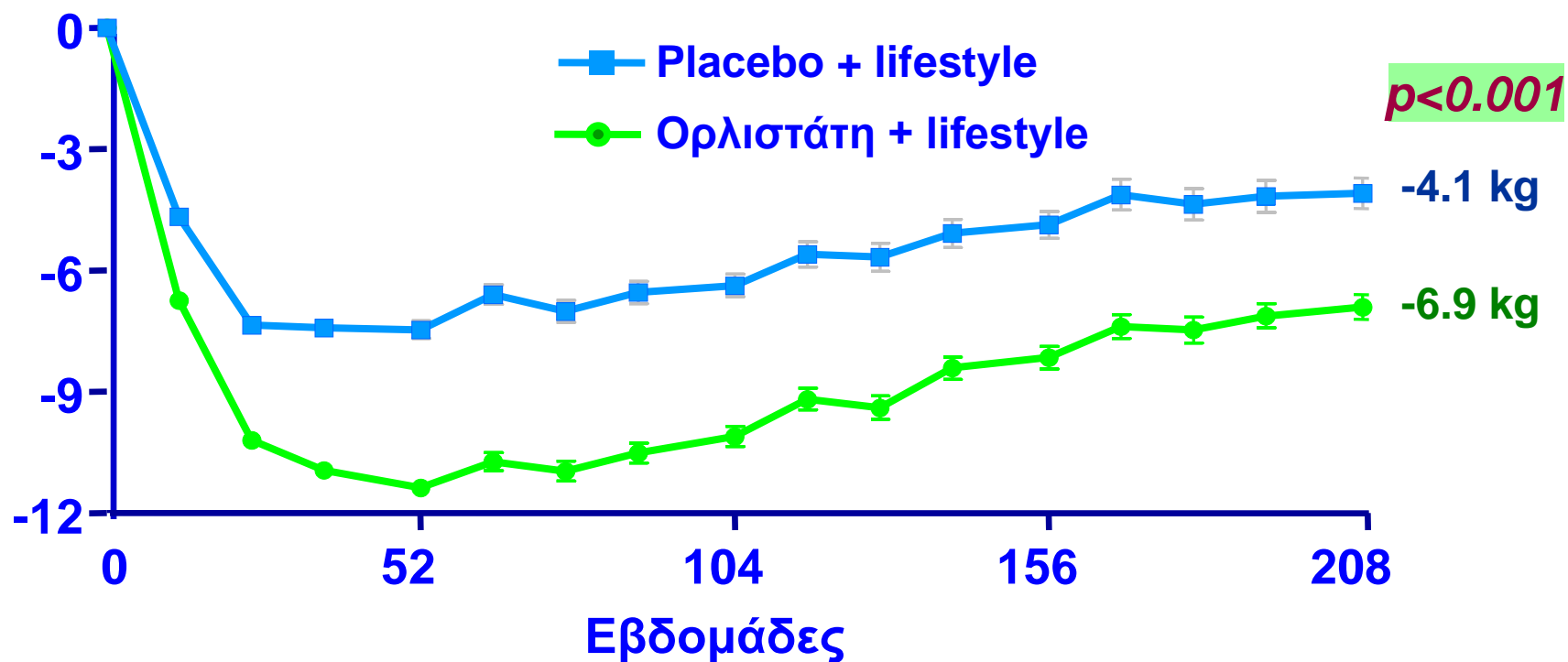
1) Σιμπουτραμίνη

2) Ορλιστάτη

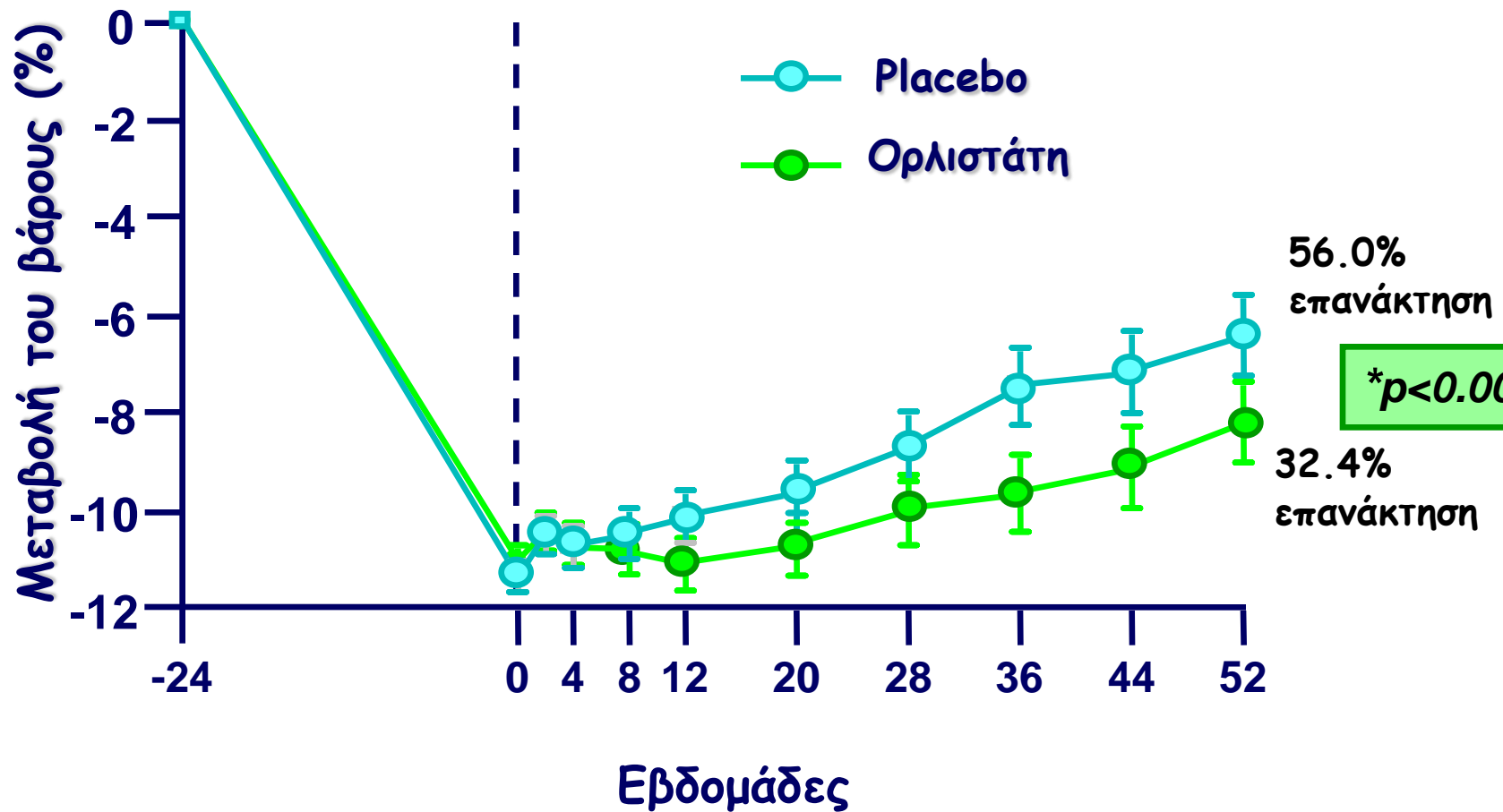


Η μακροχρόνια επίδραση της Ορλιστατής στο σωματικό βάρος (Μελέτη XENDOS)

Μεταβολή βάρους (kg)

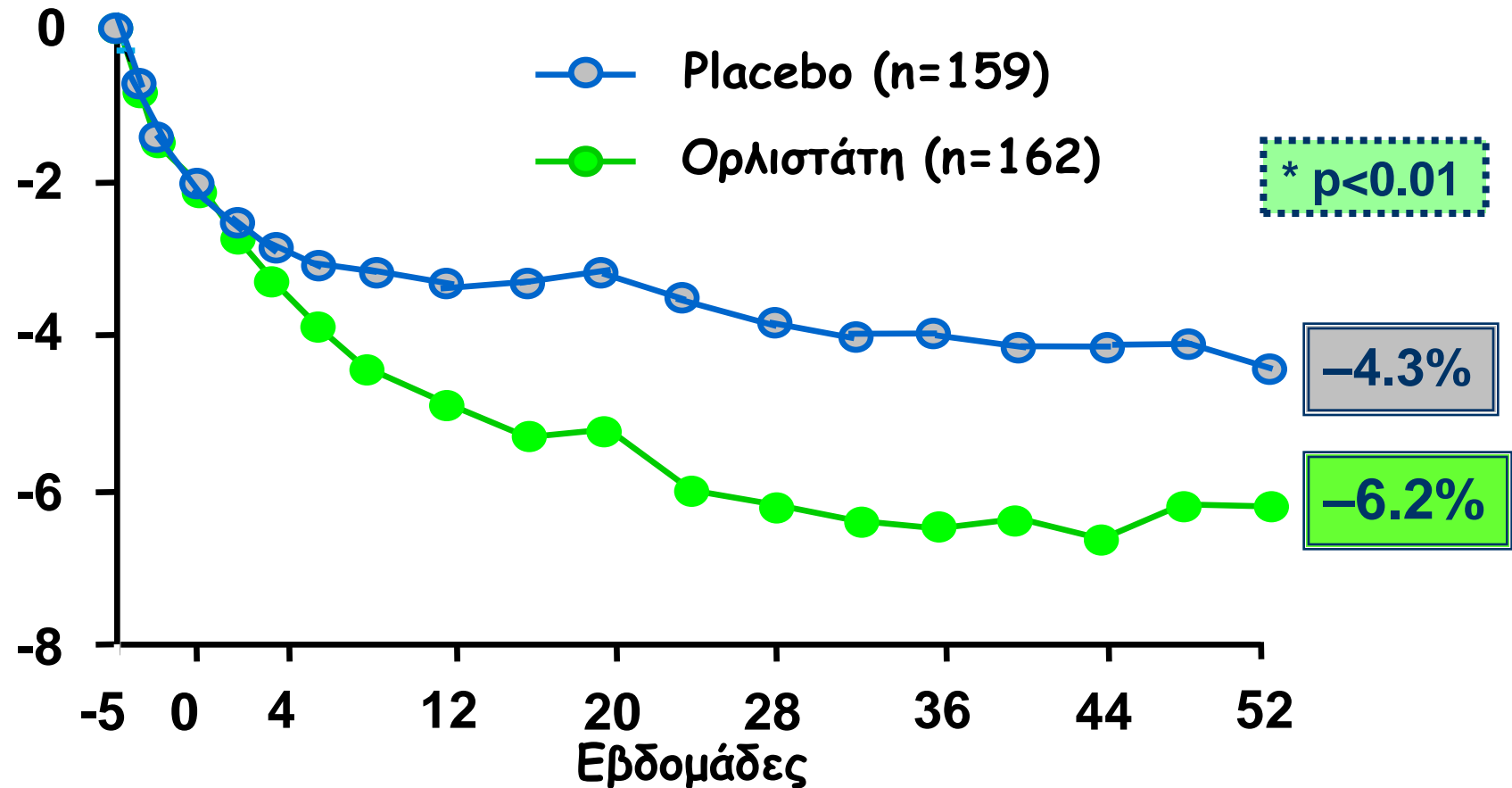


Η Ορλιστάτη μειώνει την επανάκτηση του σωματικού βάρους, μετά προσπάθεια απώλειας βάρους

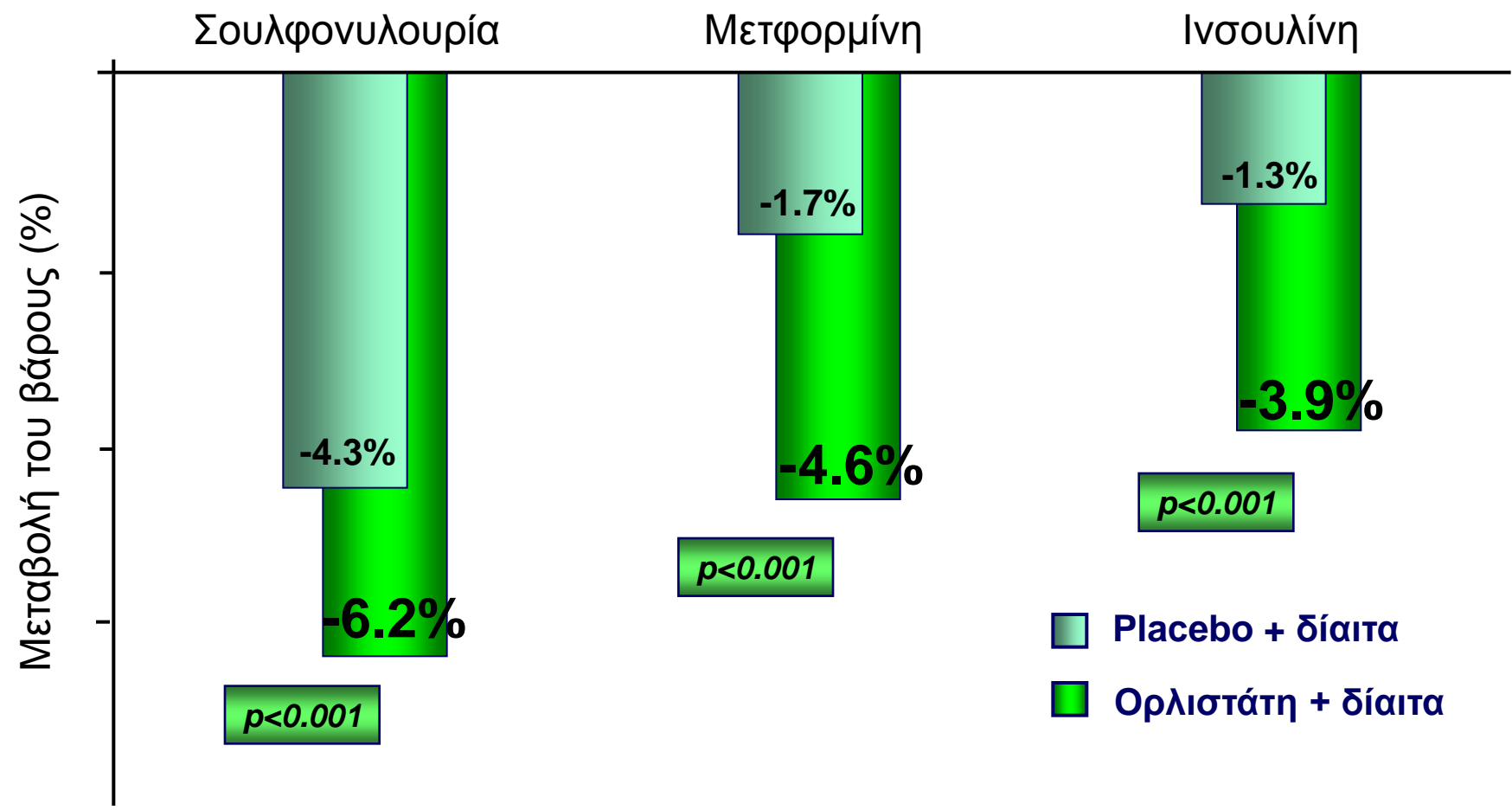


Η Ορλιστάτη επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2

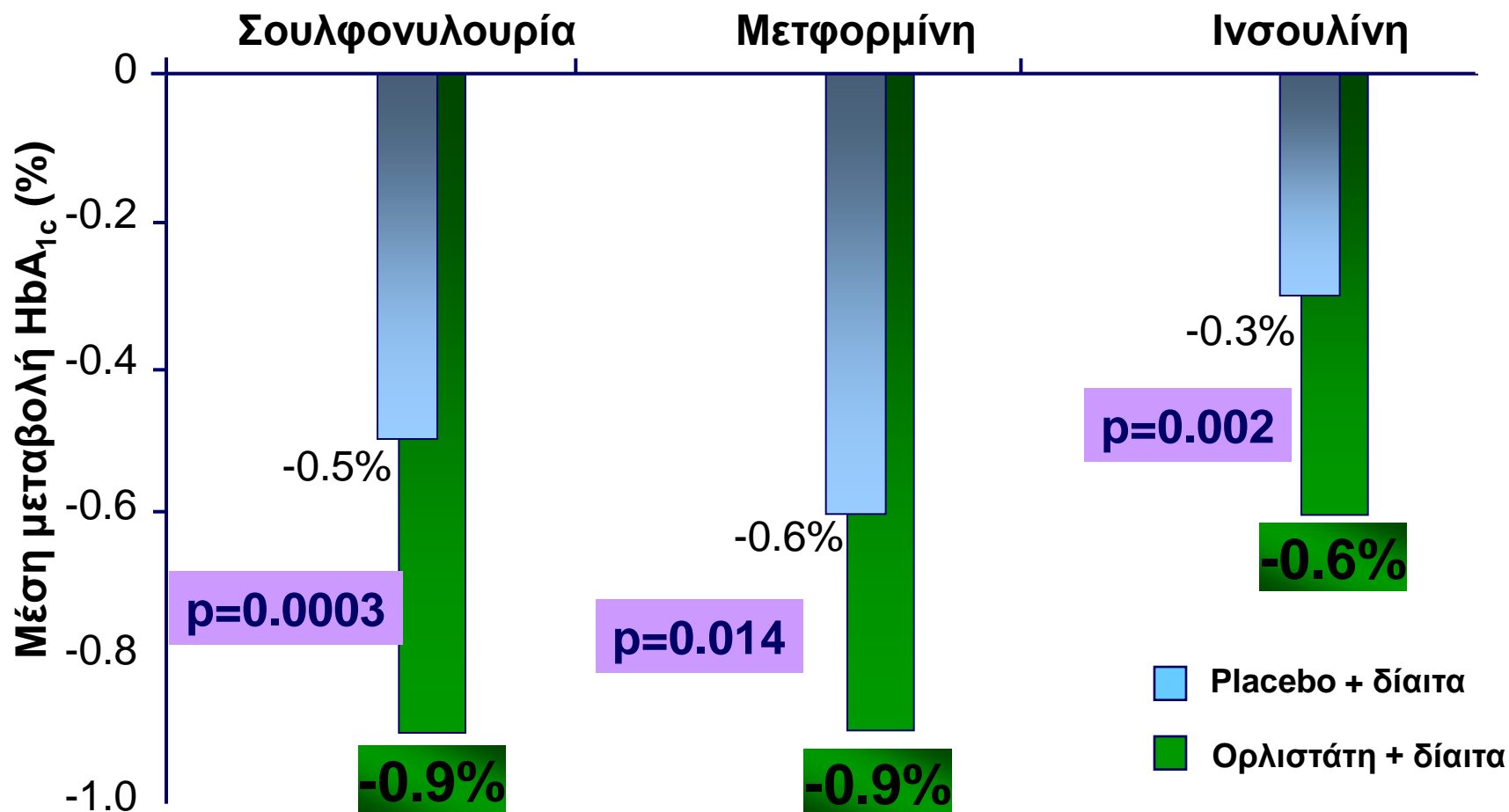
Μέση απώλεια βάρους (%)



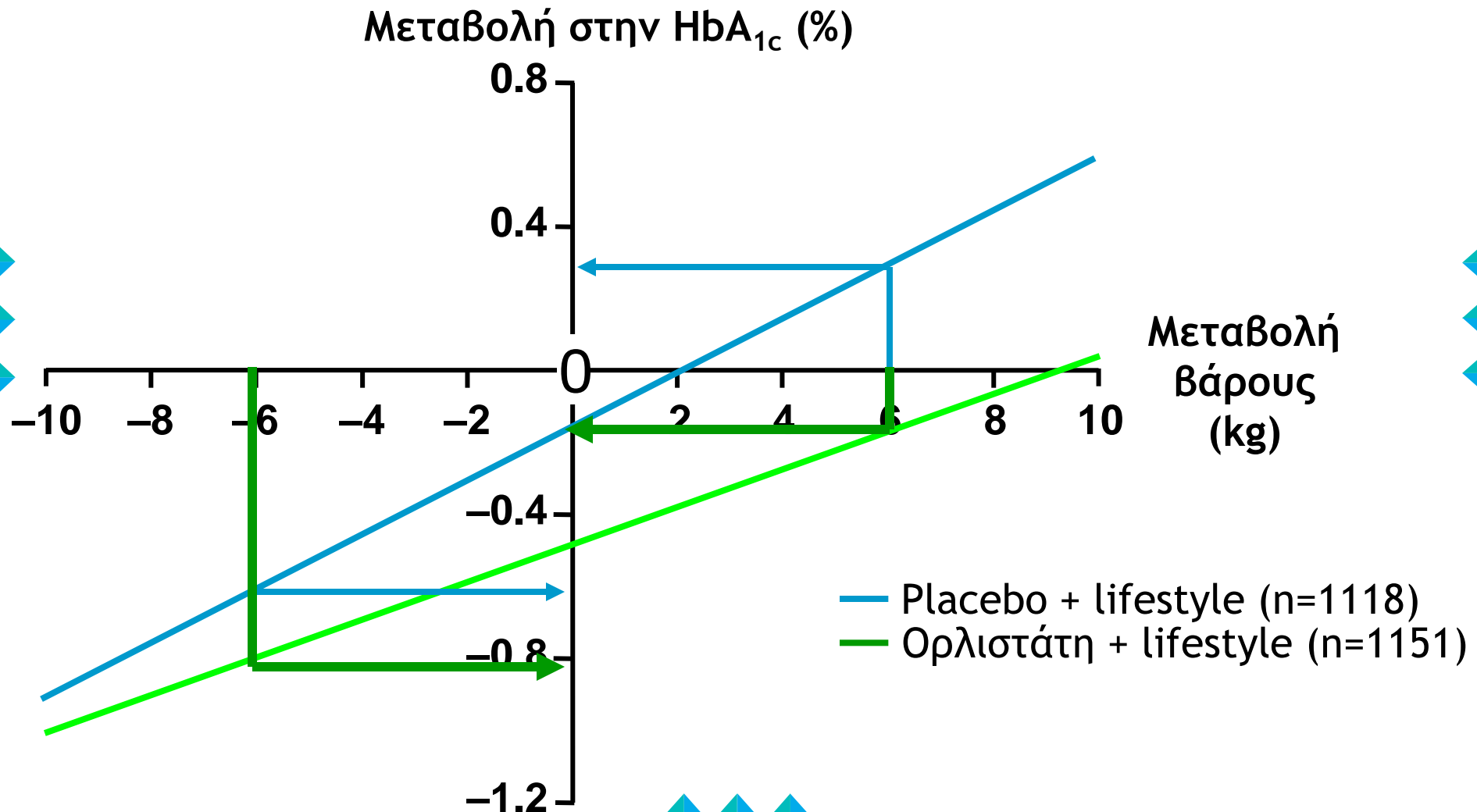
Η απώλεια βάρους είναι μεγαλύτερη με τη λήψη Ορλιστάτης σε υπέρβαρους & παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2, ανεξάρτητα από τη συγχρηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή



Η Ορλιστάτη βελτιώνει τη γλυκαιμία διαβητικών τύπου 2 και προκαλεί σημαντική μείωση της HbA_{1c}



Η βελτίωση της HbA_{1c} μετά λήψη Ορλιστατής είναι ανεξάρτητη από την επιτυγχανόμενη απώλεια βάρους

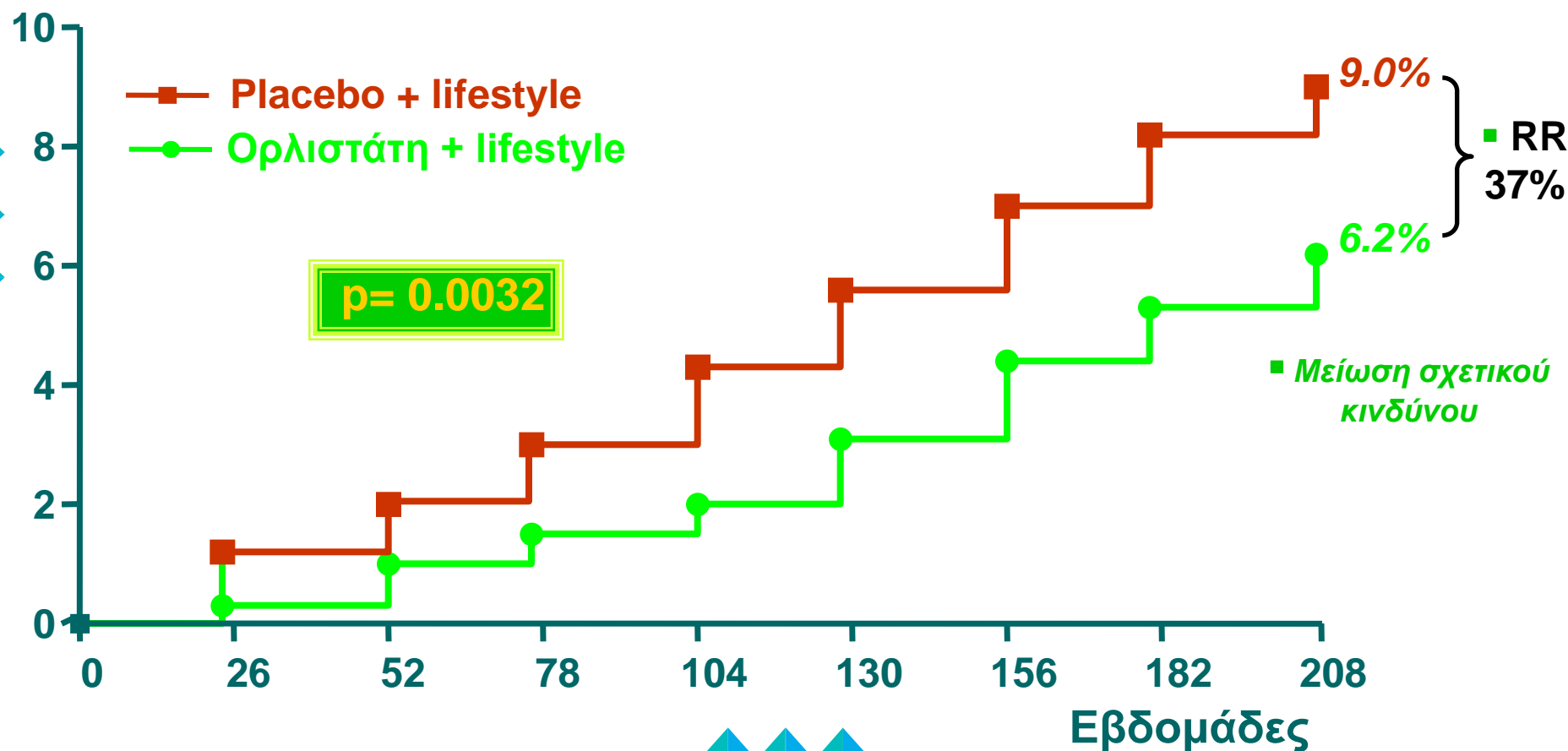


Η Ορλιστάτη βελτιώνει την ικανότητα γλυκαιμικής ρύθμισης

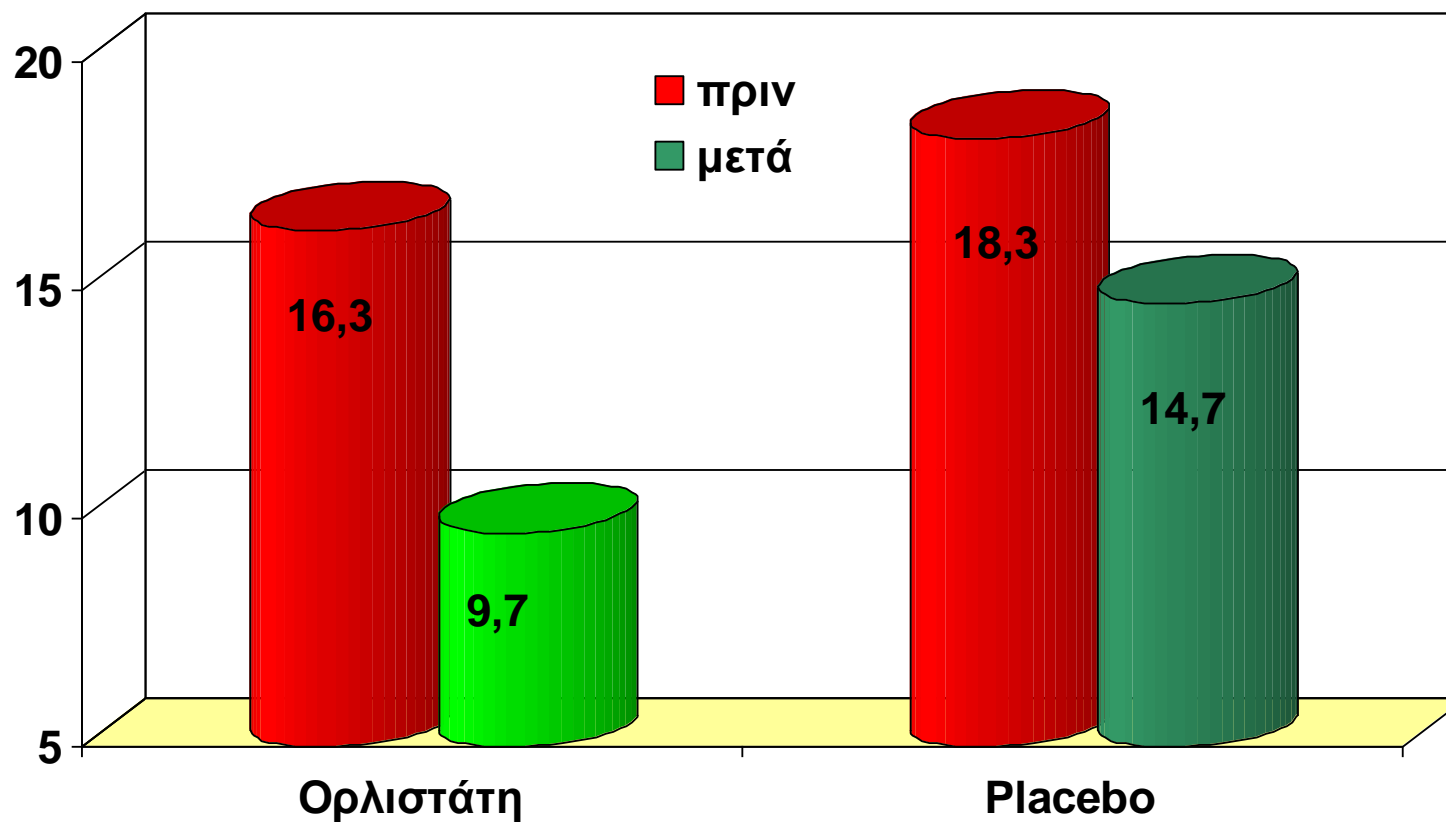


Μείωση της επίπτωσης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 μετά παρέμβαση στο τρόπο ζωής & Ορλιστάτη (Μελέτη XENDOS)

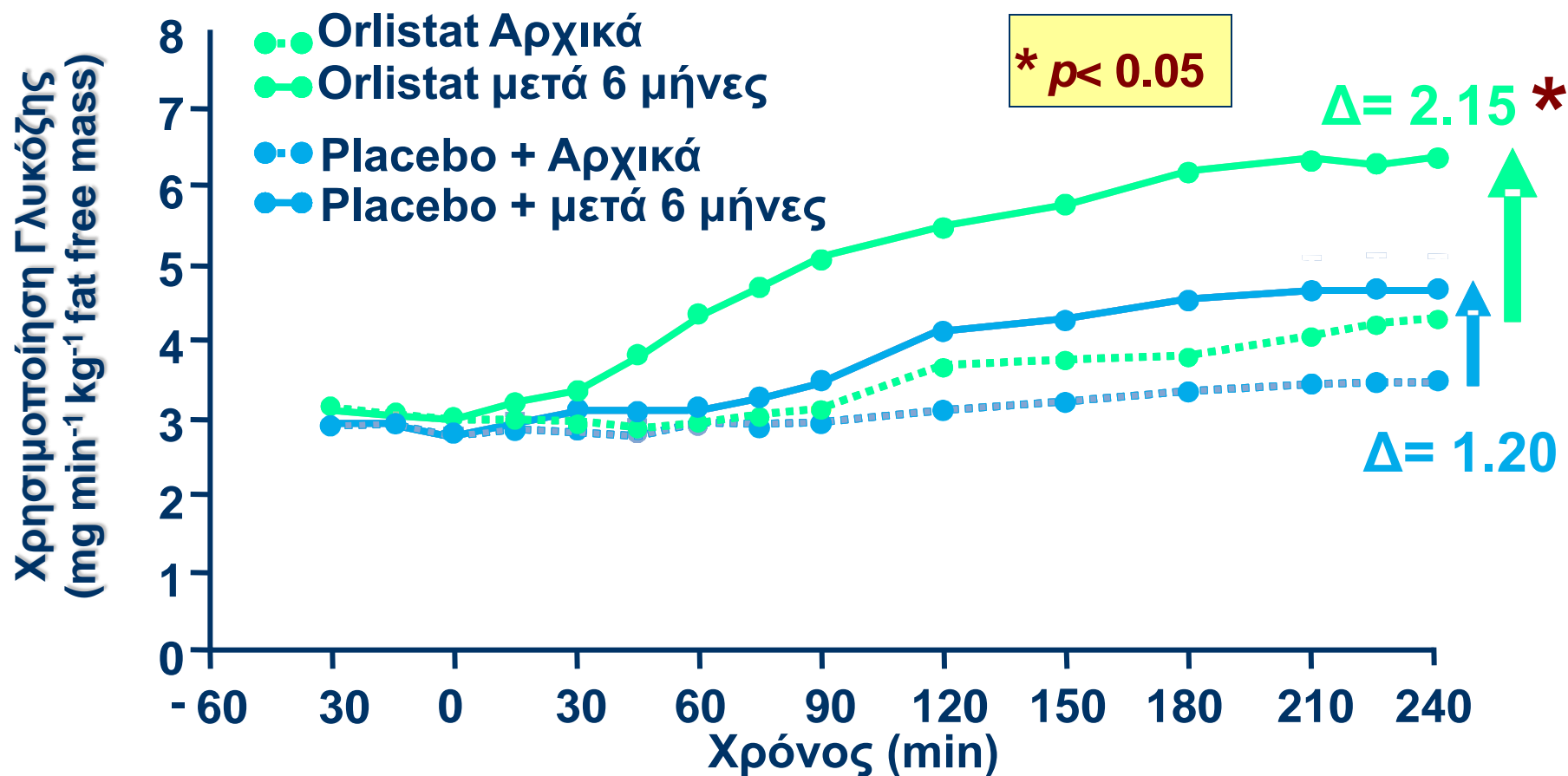
Επίπτωση Σακχ.
Διαβήτη (%)



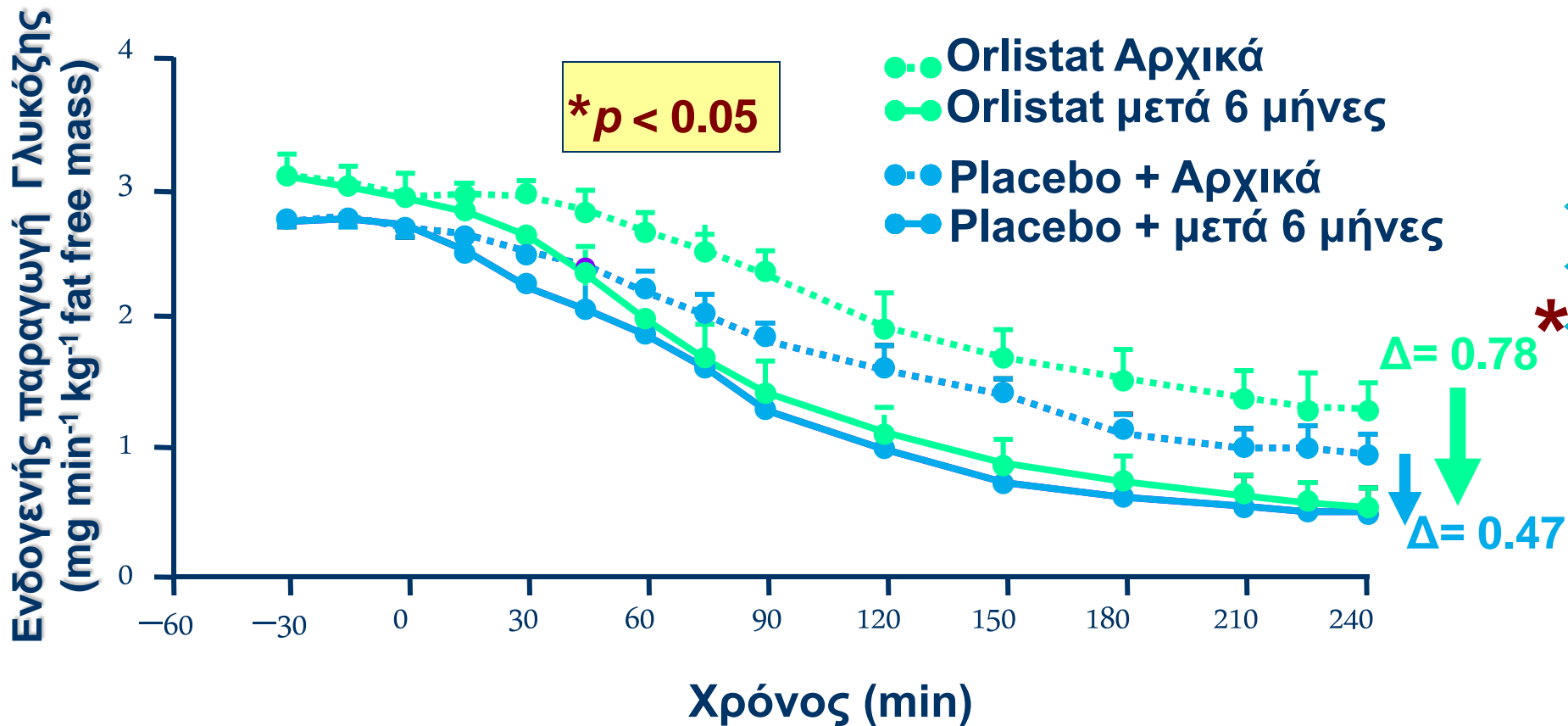
Η λήψη Ορλιστάτης μειώνει την ινσουλινη νηστείας



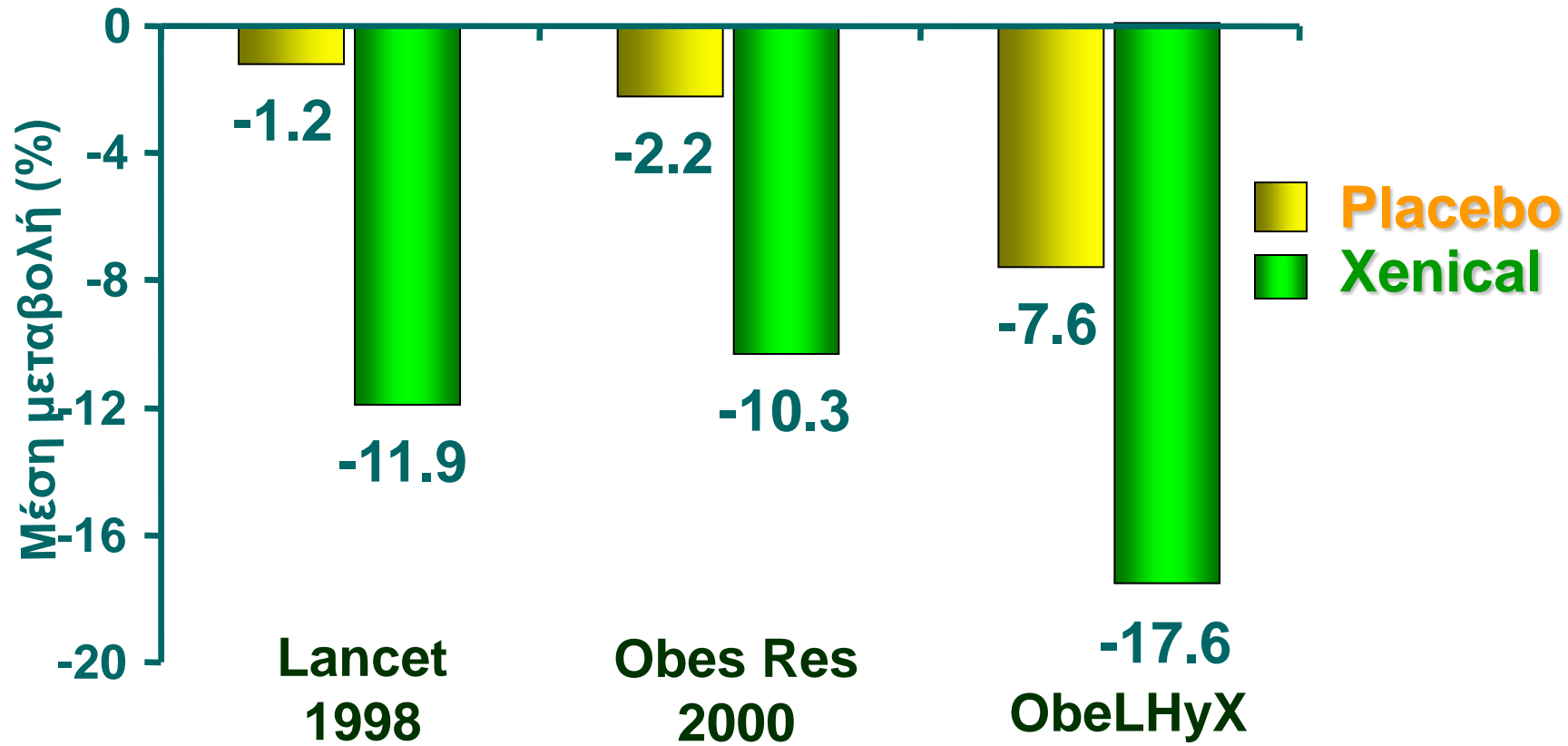
Η επίδραση της Ορλιστάτης στην Ινσουλινοαντίσταση, μέσω της αυξημένης χρησιμοποίησης της γλυκόζης, σε διαβητικούς τύπου 2



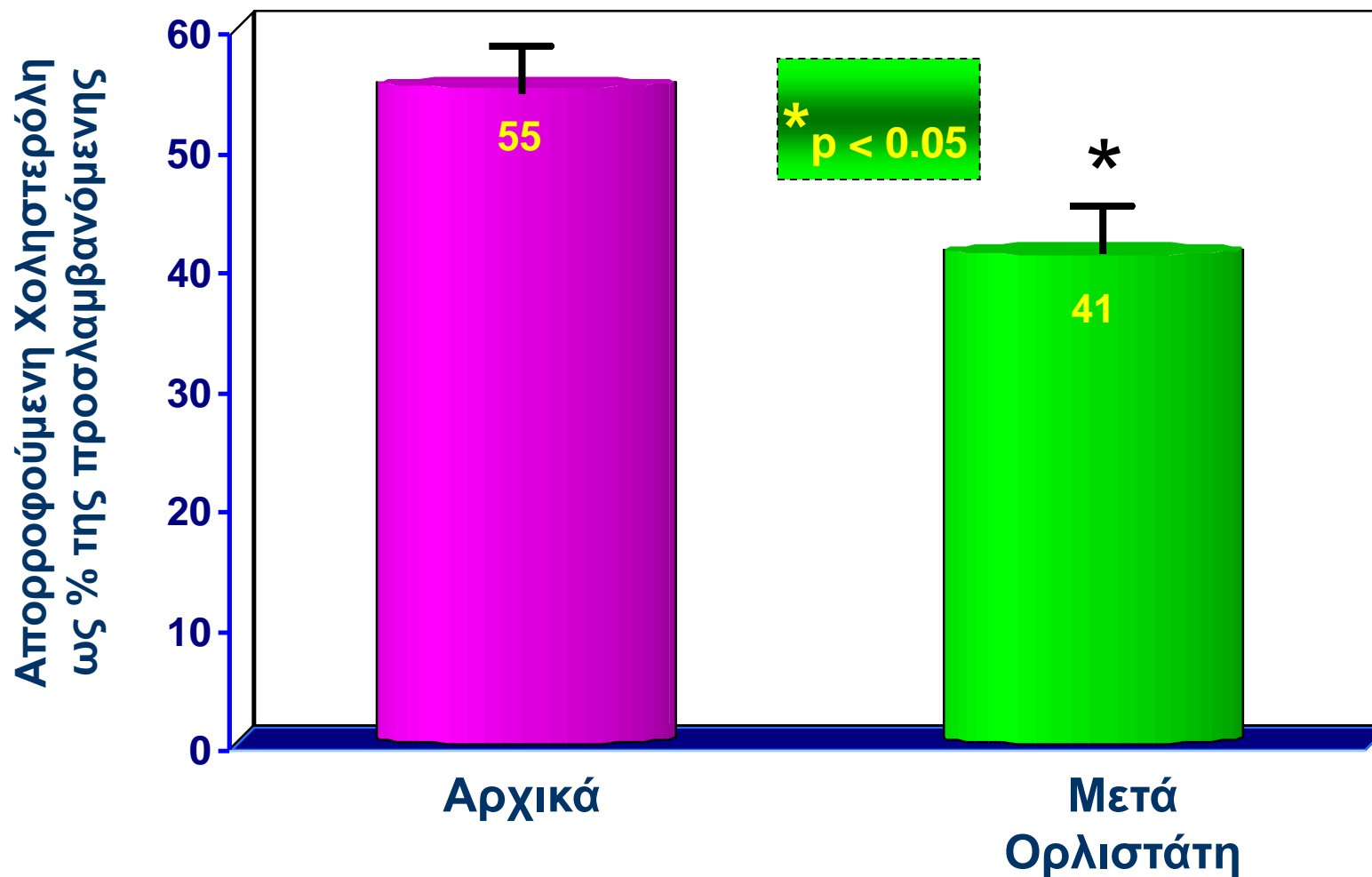
Η επίδραση της Ορλιστάτης στην καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης σε διαβητικούς τύπου 2



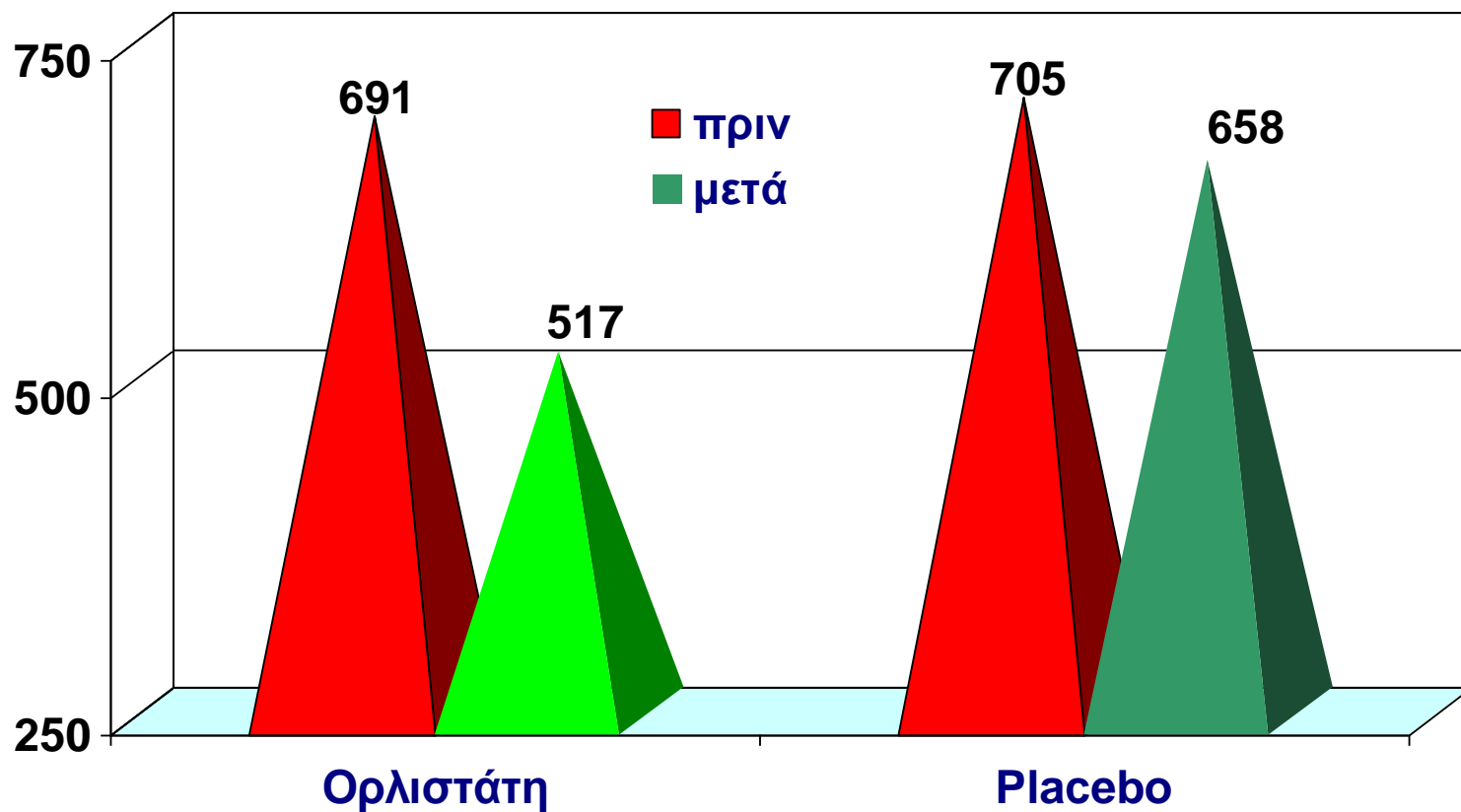
Η επίδραση της χορήγησης Ορλιστατής στην LDL-χοληστερόλη



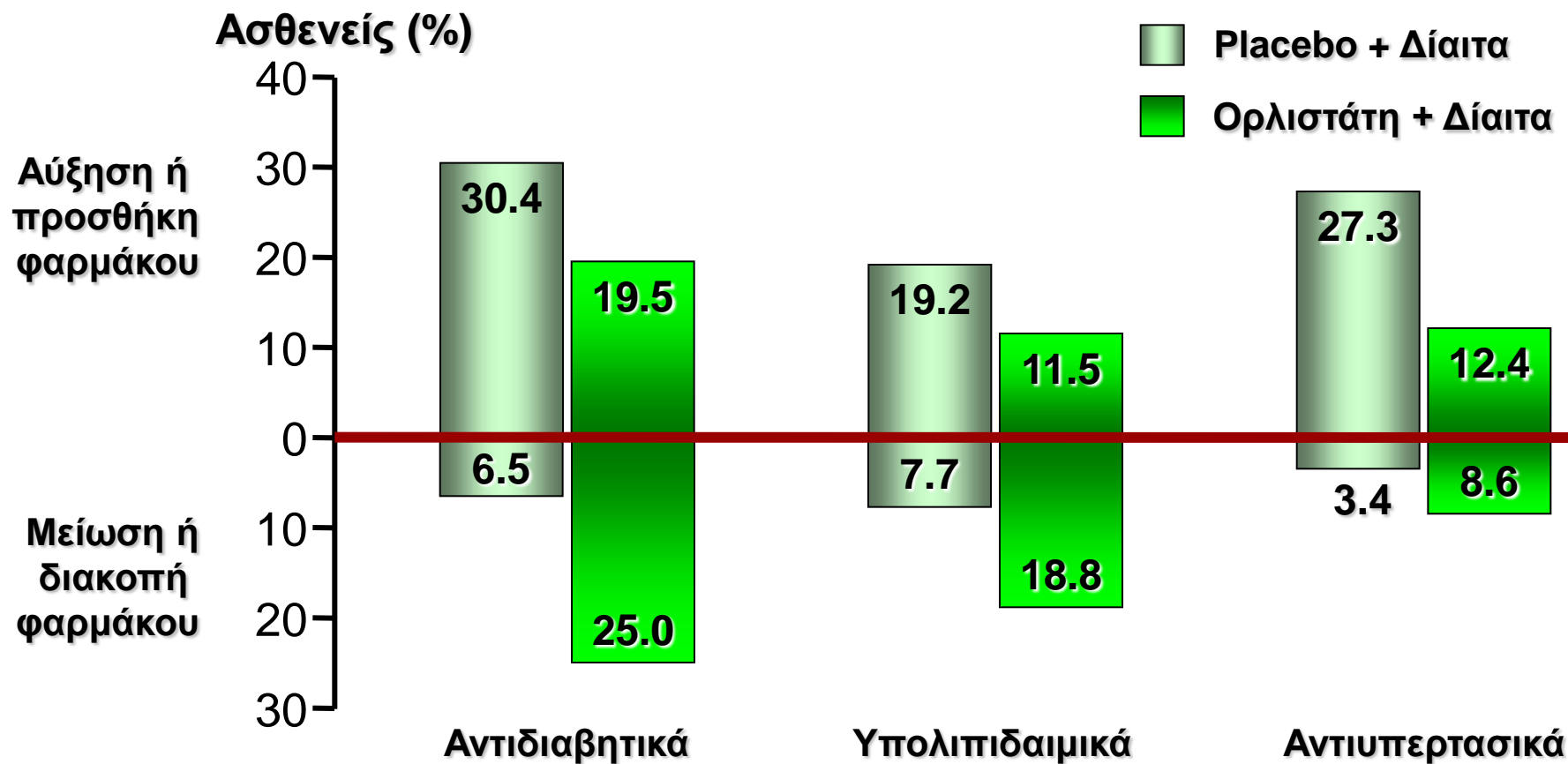
Η χορήγηση Ορλιστάτης αναστέλλει την απορρόφηση της προσλαμβανόμενης χοληστερόλης με την τροφή



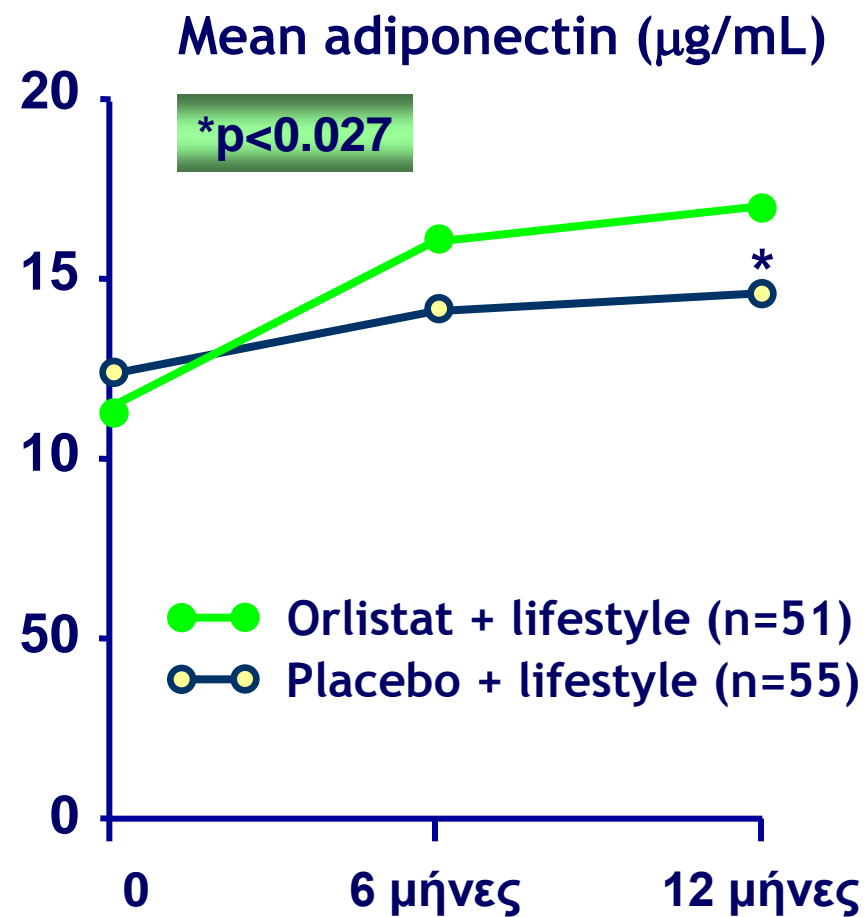
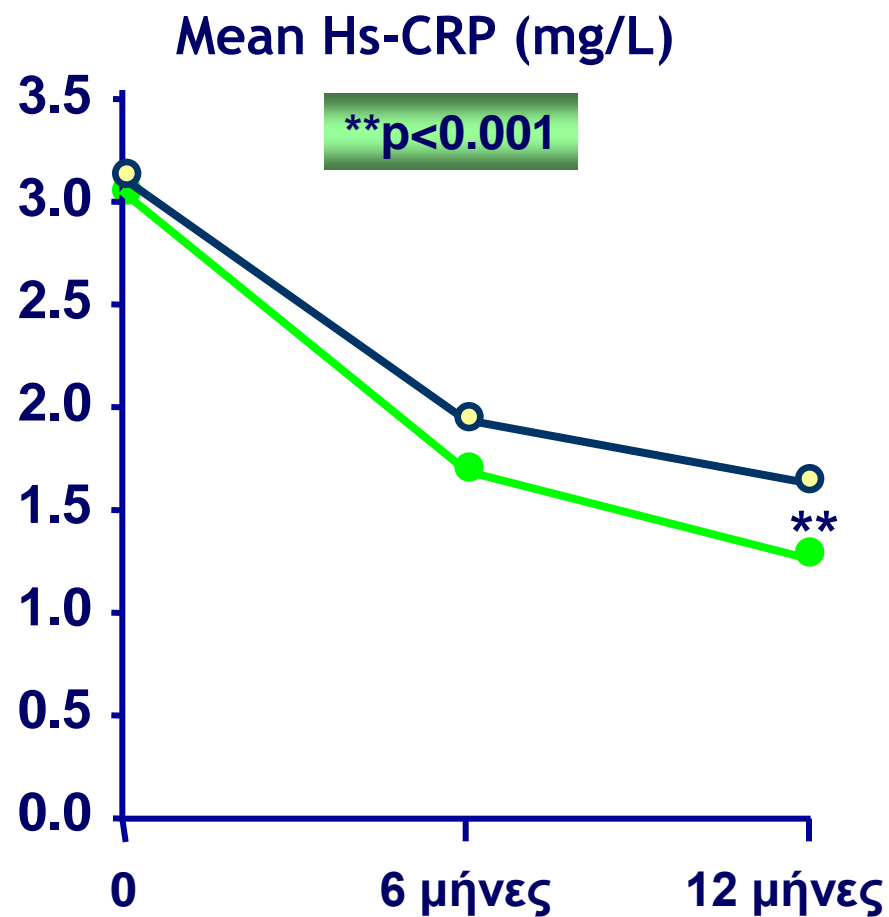
Η λήψη Ορλιστάτης μειώνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (NEFA) αίματος



Η μεταβολή της φαρμακευτικής αγωγής μετά από 12 μήνες λήψη Ορλιστάτης ή Placebo



Η Ορλιστάτη βελτιώνει επιπλέον της απώλειας βάρους νεότερους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου



Η Ορλιστάτη αυξάνει τα μεταγευματικά επίπεδα GLP-1, σε παχύσαρκα τύπου 2 διαβητικά άτομα

Τιμές νηστείας και 60 min μετά λήψη μικτού γεύματος με placebo ή ορλιστάτη

<u>Παράμετροι</u>	<u>Placebo</u>		<u>Ορλιστάτη</u>	
	<u>νηστεία</u>	<u>μεταγευματικά</u>	<u>νηστεία</u>	<u>μεταγευματικά</u>
Γλυκόζη (mmol/l)	6.2 ± 0.16	10.7 ± 0.4*	6.3 ± 0.19	9.57 ± 0.3*†
Τριγλυκερίδια (mmol/l)	1.4 ± 0.08	1.78 ± 0.1*	1.46 ± 0.1	1.60 ± 0.1*†
C-peptide (pmol/ml)	1.7 ± 0.12	3.2 ± 0.19*	1.7 ± 0.1	4.0 ± 0.29*†
GIP (pmol/l)	1.6 ± 0.2	17.8 ± 1.4*	2.3 ± 0.41	16.1 ± 1.3*
GLP-1 (pmol/l)	2.4 ± 0.5	3.49 ± 0.5*	1.94 ± 0.3	4.80 ± 0.5*†

* Στατιστικά σημαντική διαφορά: Νηστείας έναντι Μεταγευματικά
 † Στατιστικά σημαντική διαφορά: Ορλιστάτης έναντι Placebo



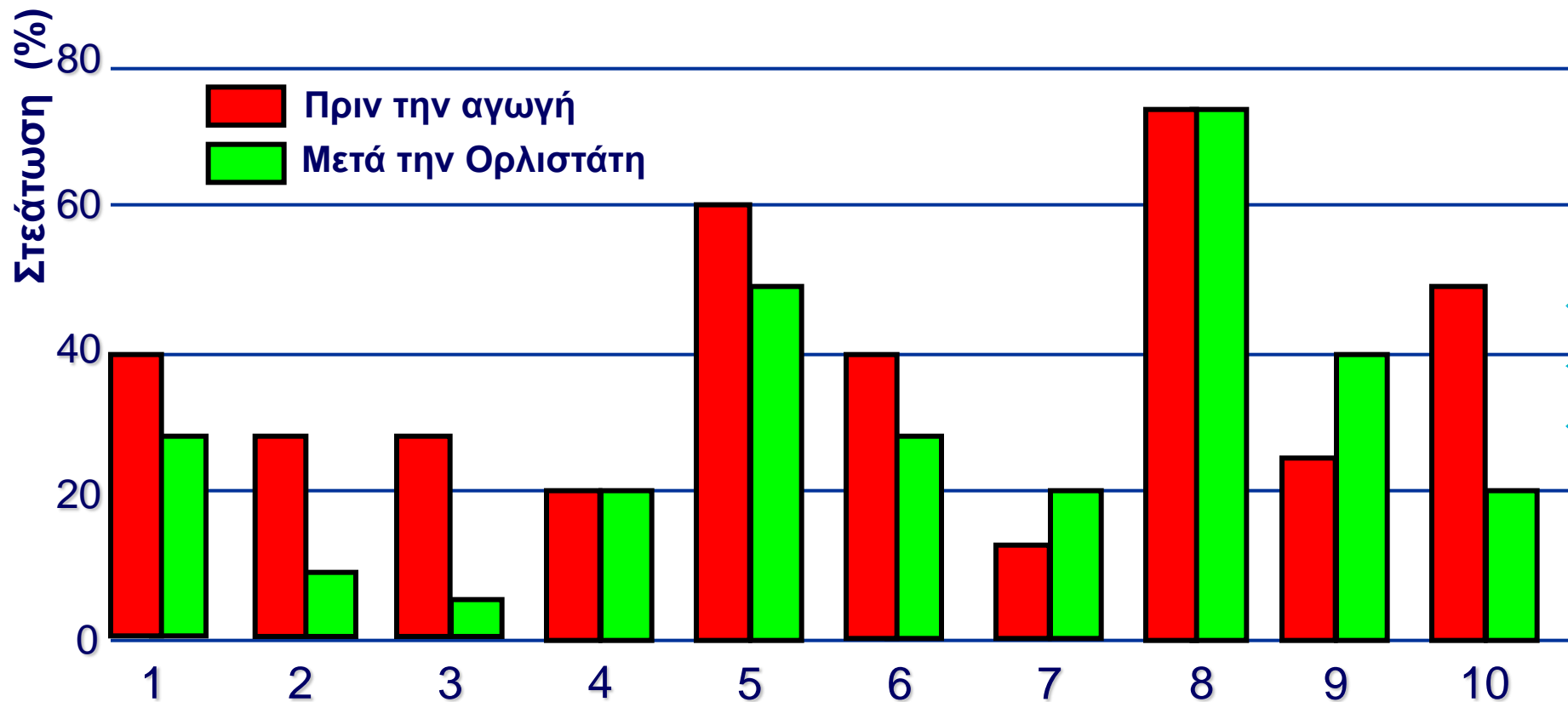
Η Ορλιστάτη είναι εξίσου αποτελεσματική με τη Μετφορμίνη, στη θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών

Παράμετροι	<u>Ορλιστάτη</u> Μεταβολή (%)	<u>Μετφορμίνη</u> Μεταβολή (%)	<i>P</i>
Βάρος (kg)	-4.69 ± 1.2	-1.2 ± 0.9	0.006
Γλυκόζη νηστείας (mmol/l)	+2.15 ± 1.0	+0.99 ± 1.3	NS
Ινσουλίνη (mmol/l)	-12.5 ± 5.8	-7.4 ± 8.2	NS
IR (HOMA)	-10.8 ± 6.0	-7.2 ± 8.4	NS
Τεστοστερόνη (nmol/l)	-16.8 ± 7.1	-14.7 ± 9.6	NS
SHBG (nmol/l)	+4.16 ± 2.9	+1.46 ± 4.0	NS

Χορήγηση επί 3μηνο: Ορλιστάτη 120mgx3 ή Μετφορμίνη 500mgx3

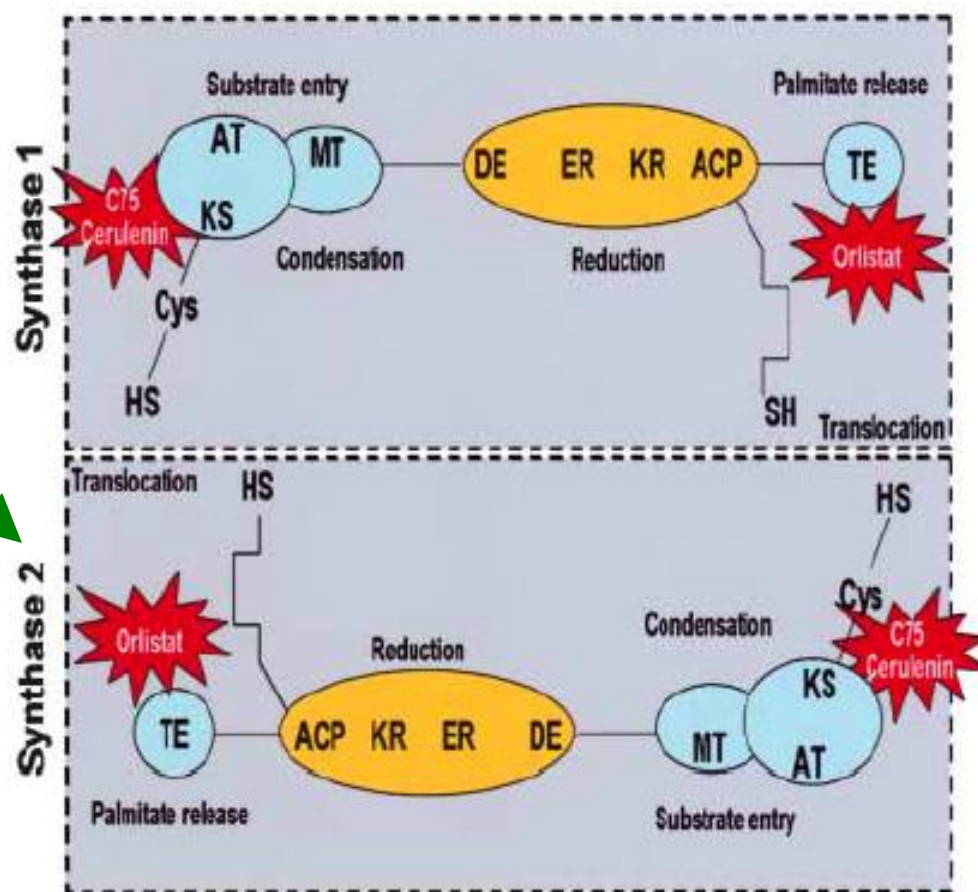


Ποσοστό % Στεάτωσης σε κάθε ασθενή πριν & μετά 6 μήνες λήψη Ορλιστάτης



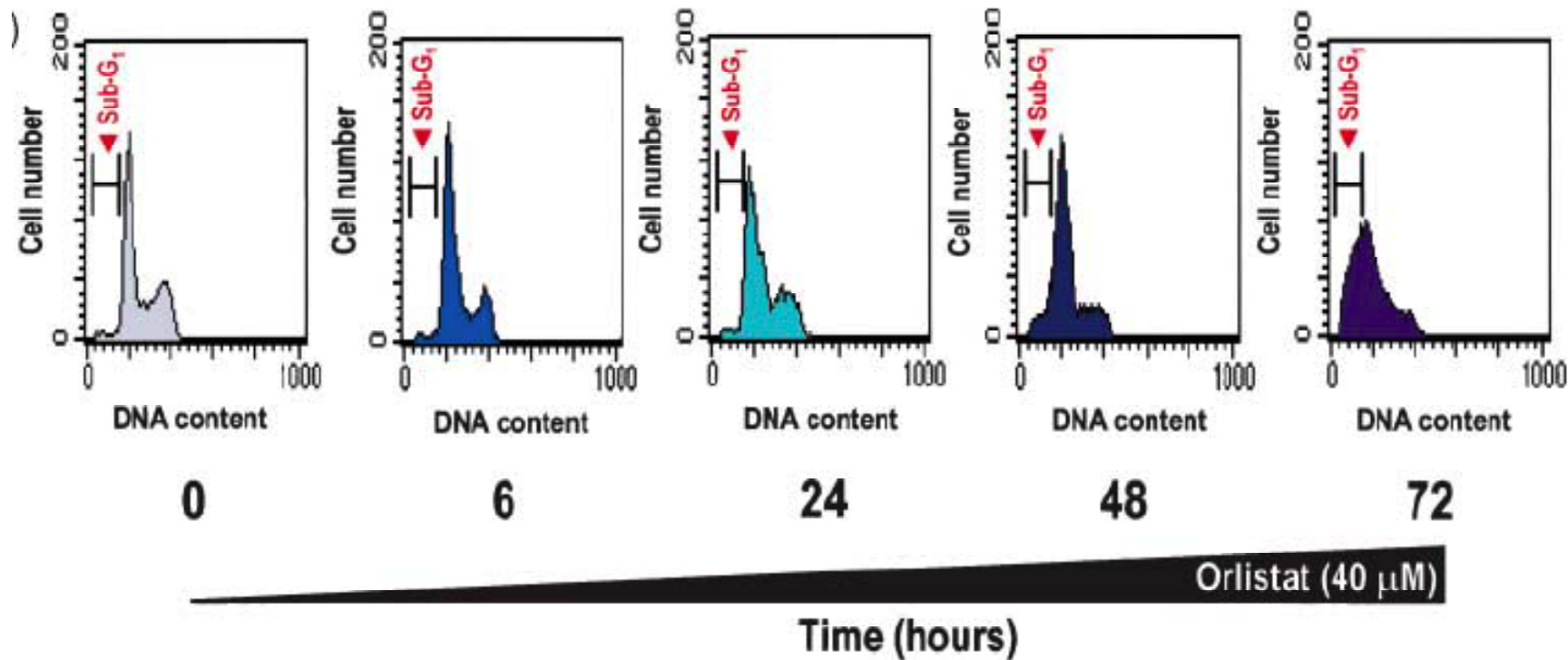
Η στεάτωση βελτιώθηκε σε 6 ασθενείς
Η ίνωση βελτιώθηκε σε 3 ασθενείς

Αντινεοπλασματική δράση της Ορλιστάτης σε νεοπλασματικά κύτταρα μαστού, μέσω αναστολής της λιπογενετικής δράσης της Συνθετάσης Λιπαρών Οξέων (FAB), που σχετίζεται λειτουργικά με το ογκογονίδιο Her2/neu (erb B-2)



Σχηματική απεικόνιση του ενζυμικού συστήματος FAB (Fatty Acid Synthase) & οι θέσεις αποκλεισμού του από τους αναστολείς cerulenin και C75 και την Ορλιστάτη

Αντινεοπλασματική δράση της Ορλιστάτης σε νεοπλασματικά κύτταρα μαστού, σε ex vivo assay

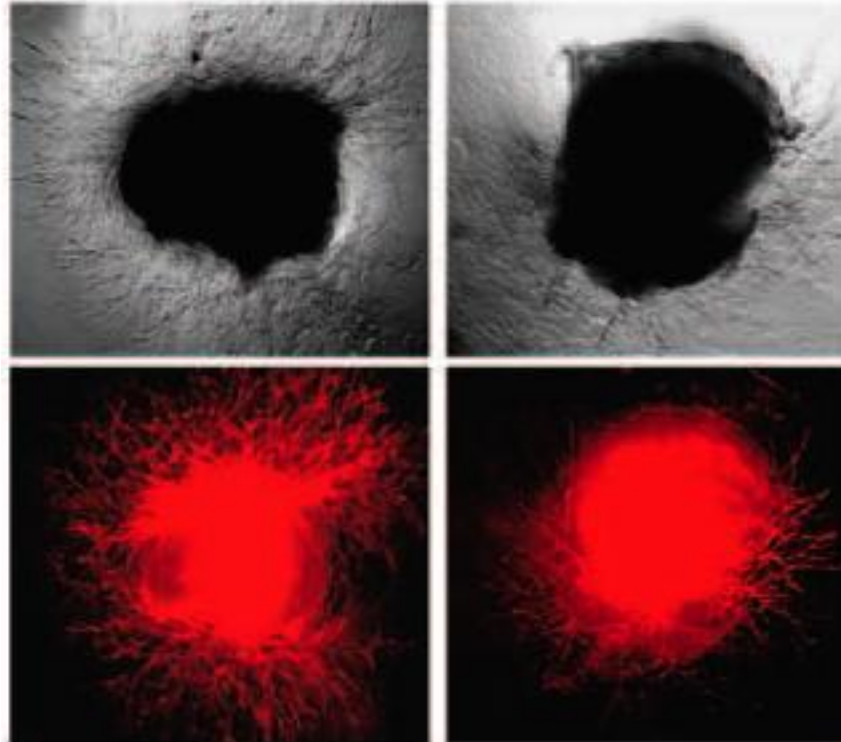


Η επίδραση της Ορλιστάτης στην πρόοδο στον κύκλο ζωής νεοπλασματικών κυττάρων μαστού σε καλλιέργεια

Αναστολή αγγειογένεσης ανθρώπινων πλακουντιακών αγγείων με Ορλιστάτη σε ex vivo assay

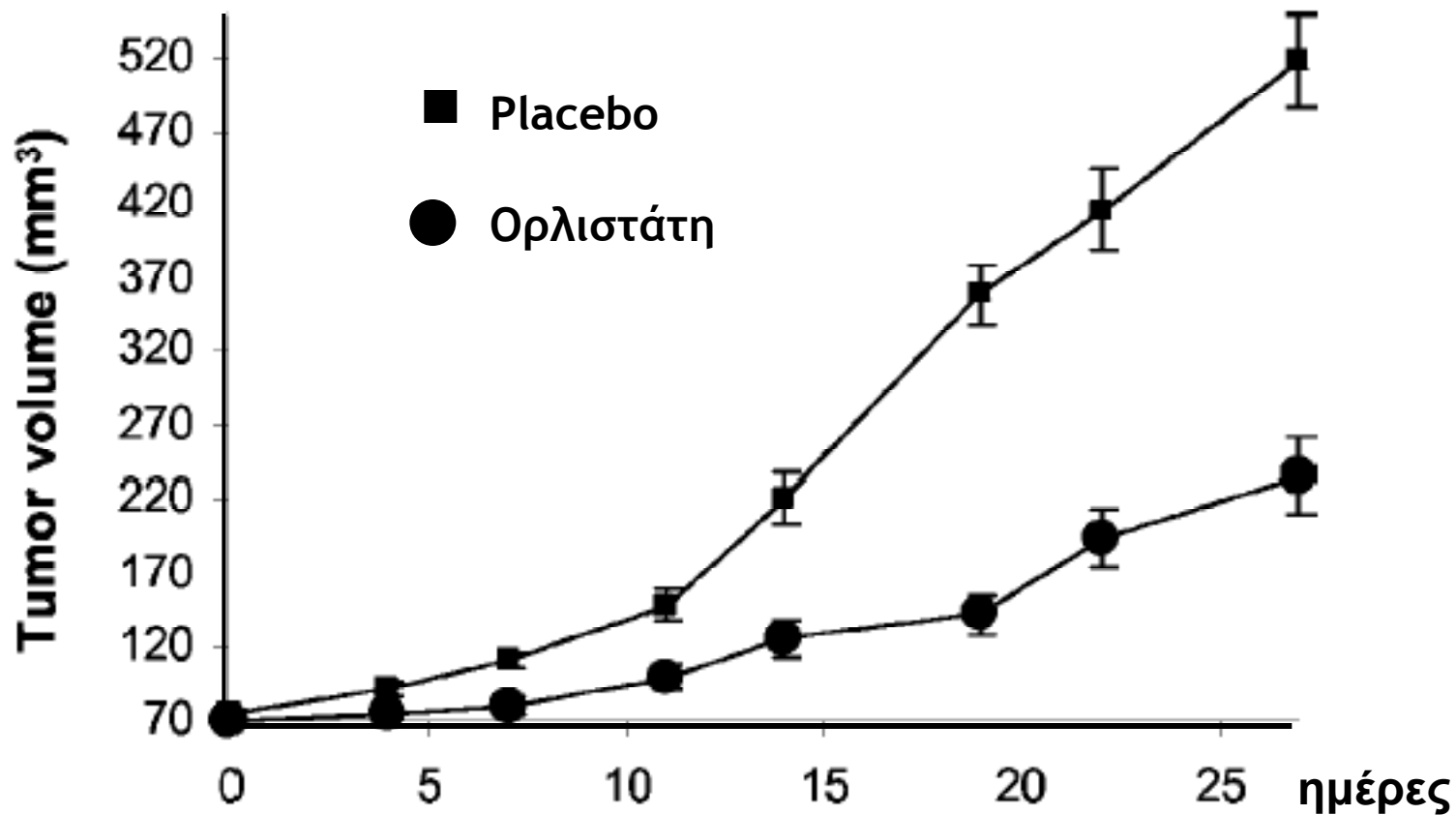
Placebo

50 μ M Ορλιστάτης



Η Ορλιστάτη αναστέλει τη Συνθετάση Λιπαρών Οξέων (FAB - Fatty Acid Synthase) των ενδοθηλιακών κυττάρων & κατ' επέκταση την αγγειογένεση

Αντινεοπλασματική δράση της Ορλιστάτης in vivo αναστέλοντας την ανάπτυξη νεοπλασματικών όγκων προστάτου σε ποντίκια



**Οι διαφαινόμενες προοπτικές
της Φαρμακευτικής αντιμετώπισης της Παχυσαρκίας
στο άμεσο μέλλον**

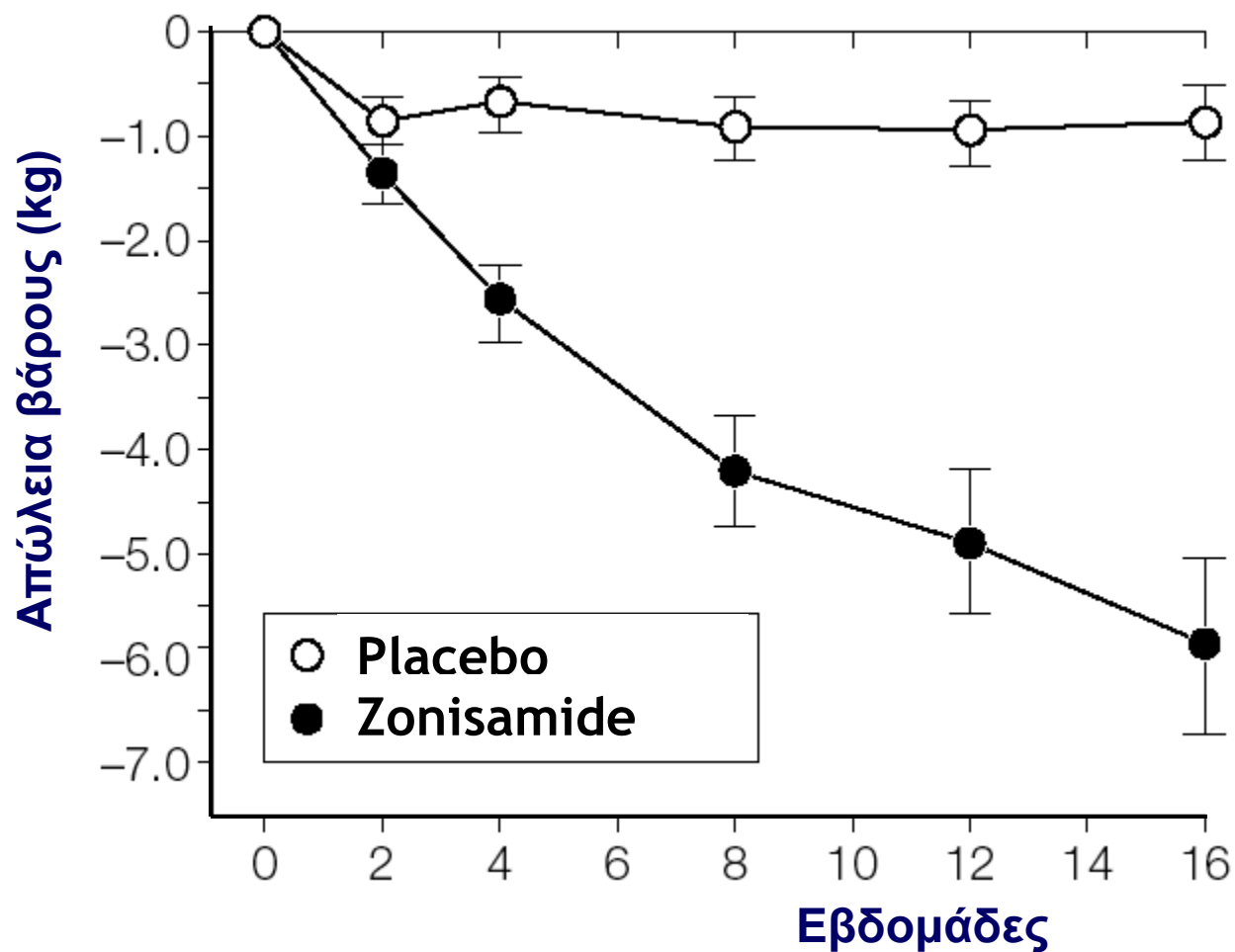


Υπό ανάπτυξη φάρμακα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

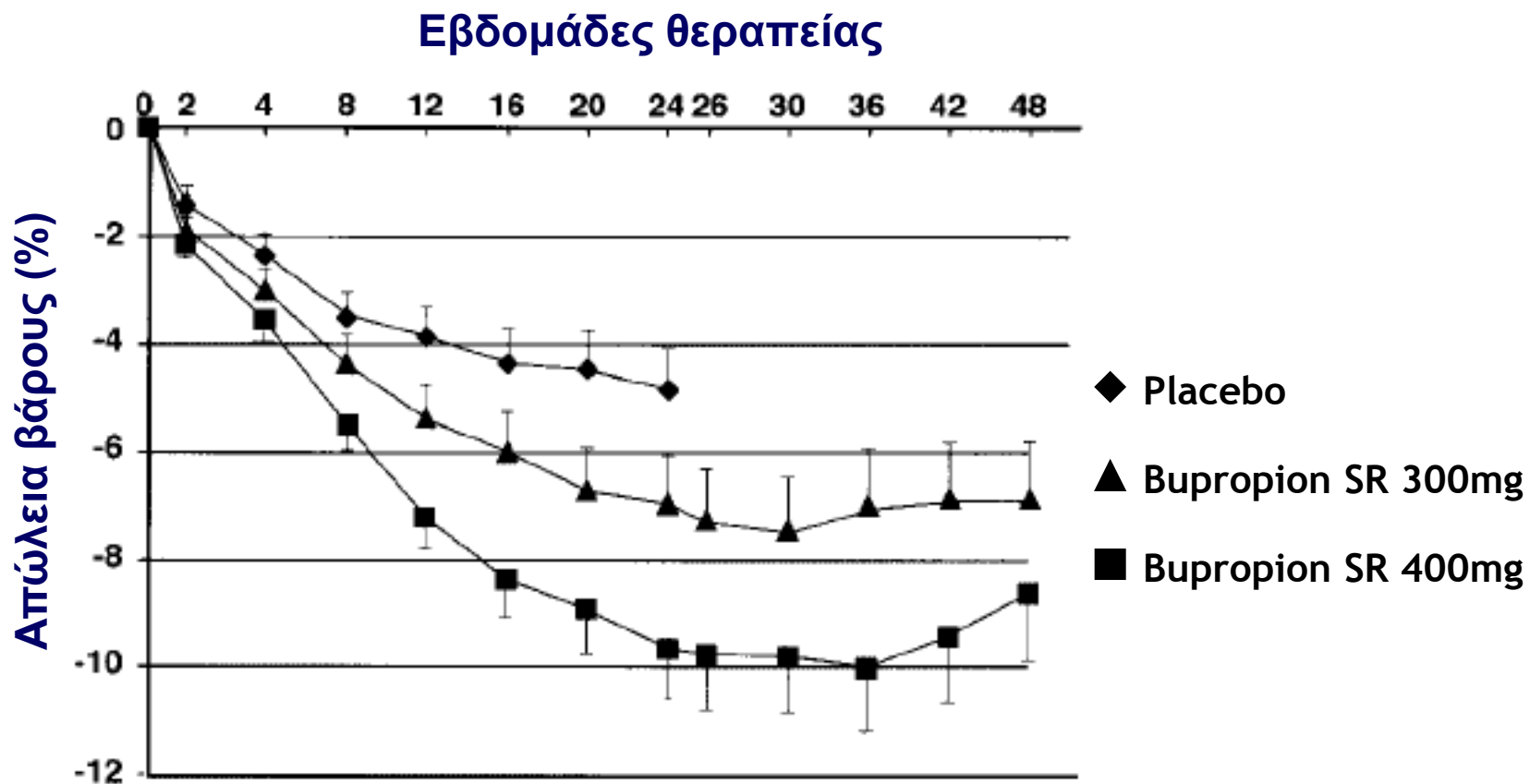
Empatic	Συνδυασμός Zonisamide και Bupropion
Contrave	Συνδυασμός Naltrexone και Bupropion SR
Qnexa (VI-0521)	Συνδυασμός Phentermine και Topiramate
THR-4109	Συνδυασμός Venlafaxine και Rivastigmine
Tesofensine	Αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης
Lorcaserin	Εκλεκτικός αγωνιστής των 5-HT _{2c} υποδοχέων
Cetilistat	Αναστολέας λιπασών
Intranasal PYY ₃₋₃₆	PYY ₃₋₃₆



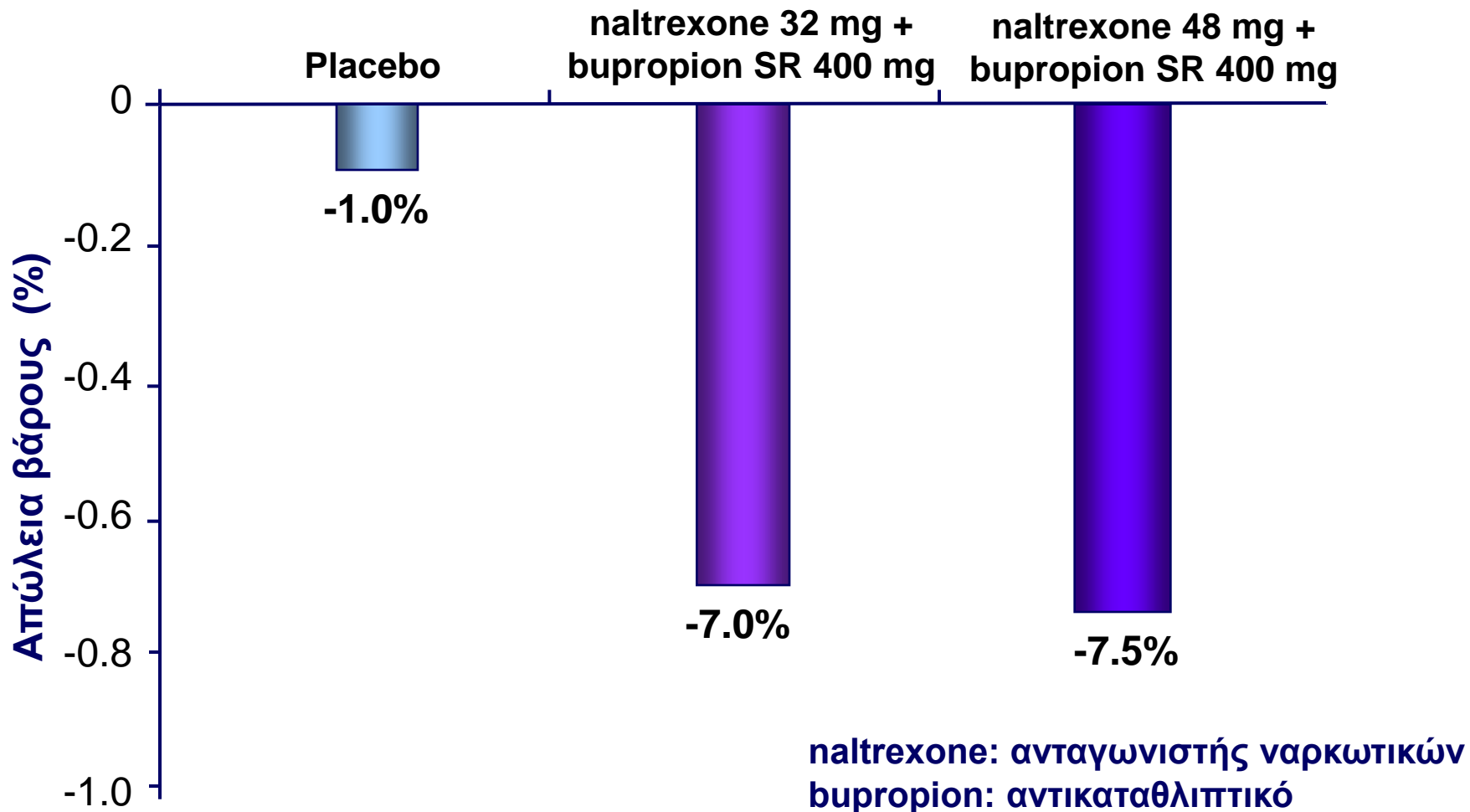
Η χορήγηση του αντιεπιληπτικού Zonisamide επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα



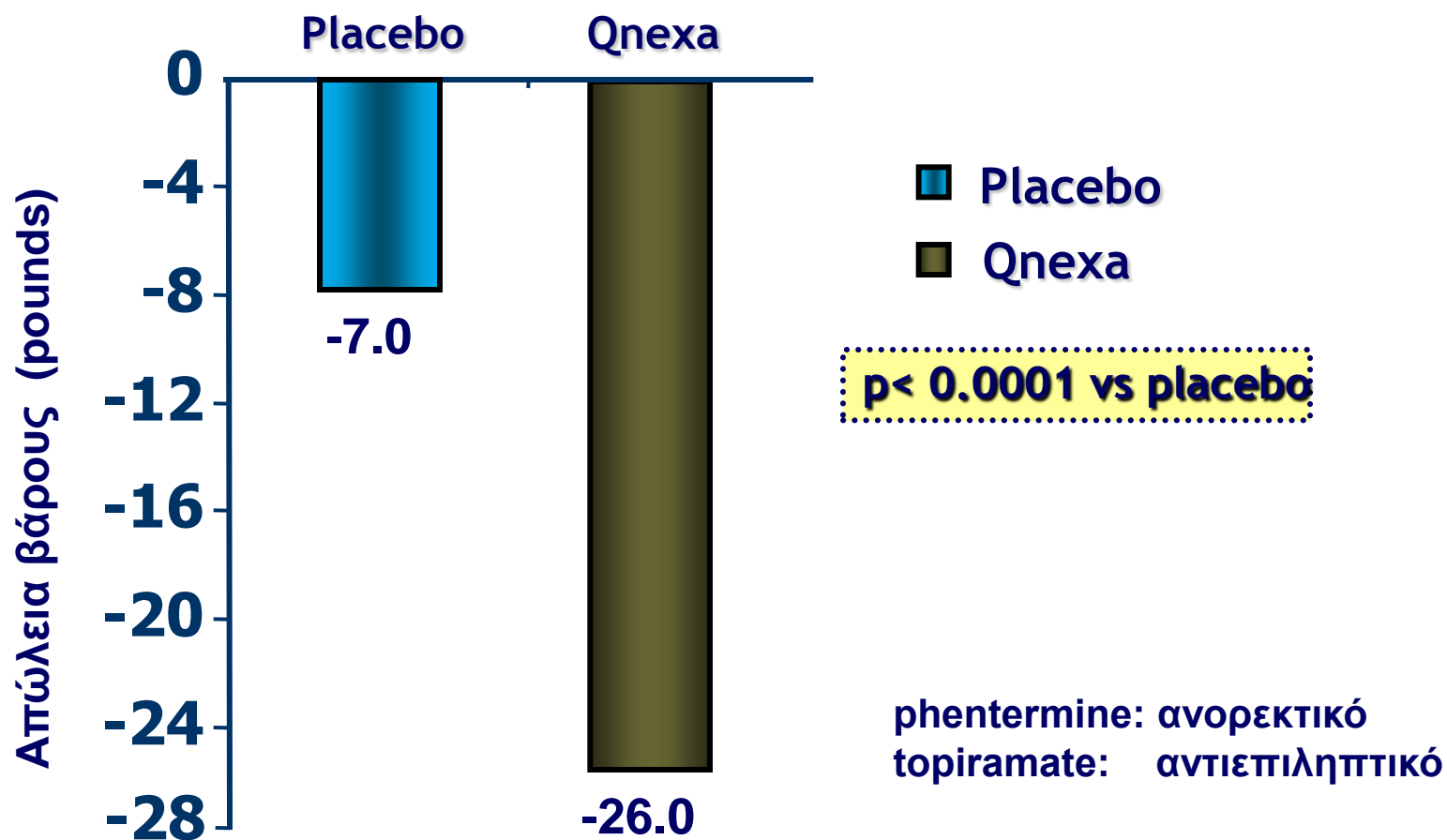
Η χορήγηση του αντικαταθλιπτικού Bupropion SR επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα



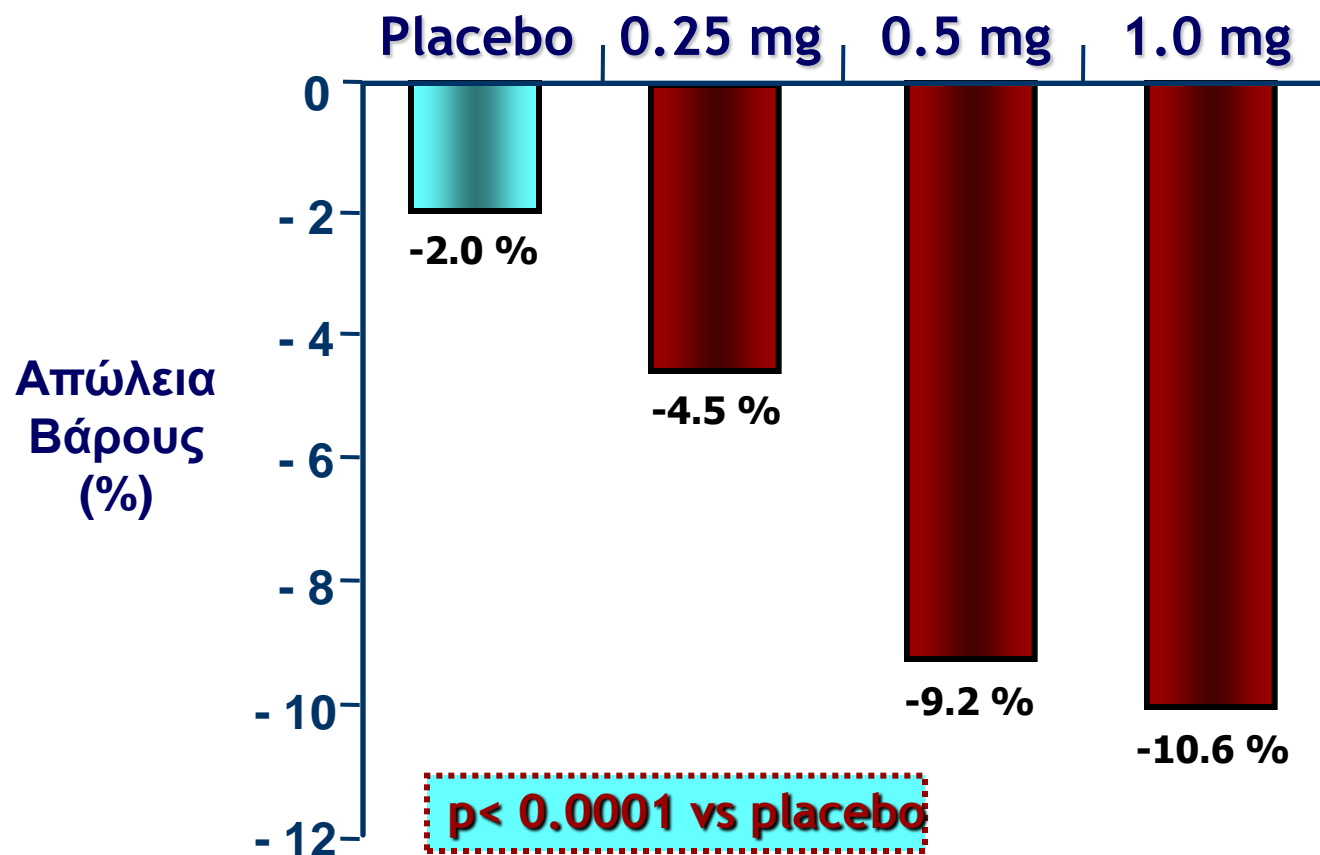
Η χορήγηση Contrave επιτυγχάνει απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα, σε 24 εβδομάδες



Η χορήγηση Qnexa (phentermine 15 mg & topiramate 92 mg), επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα, σε 24 εβδομάδες

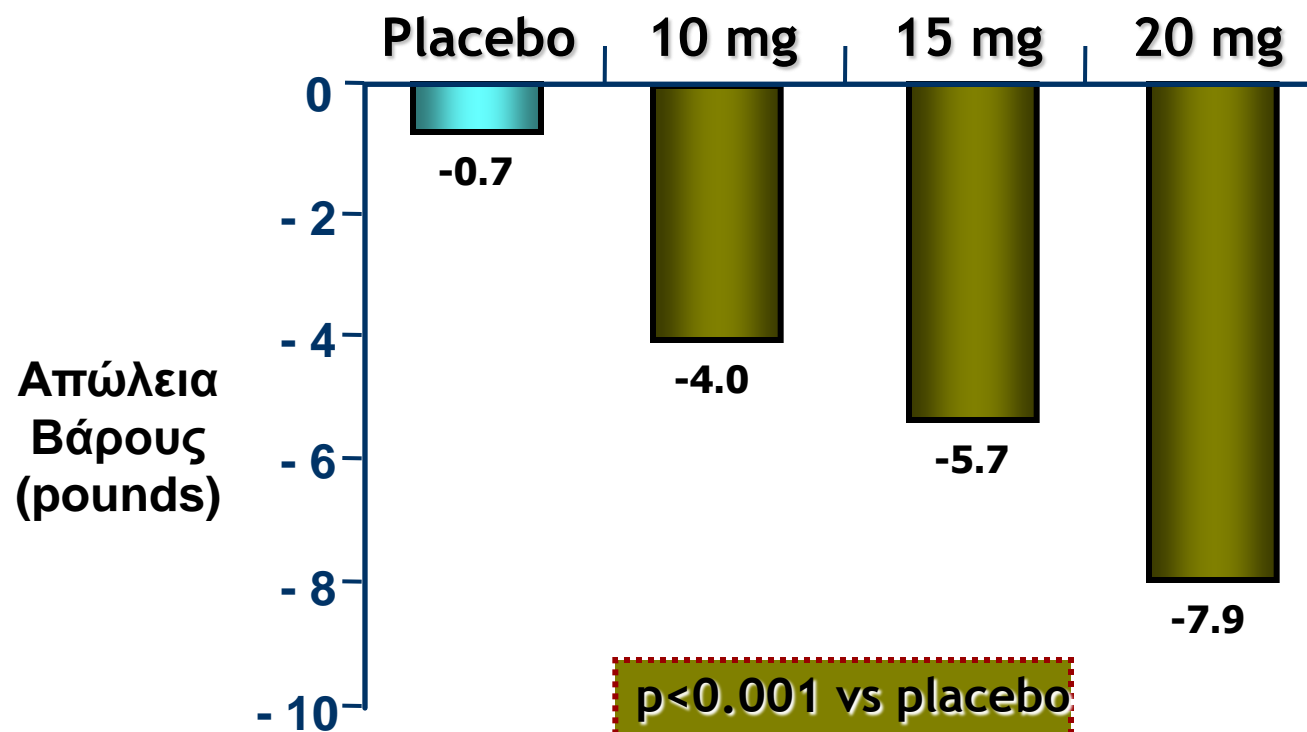


Η χορήγηση Tesofensine επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα, σε 24 εβδομάδες



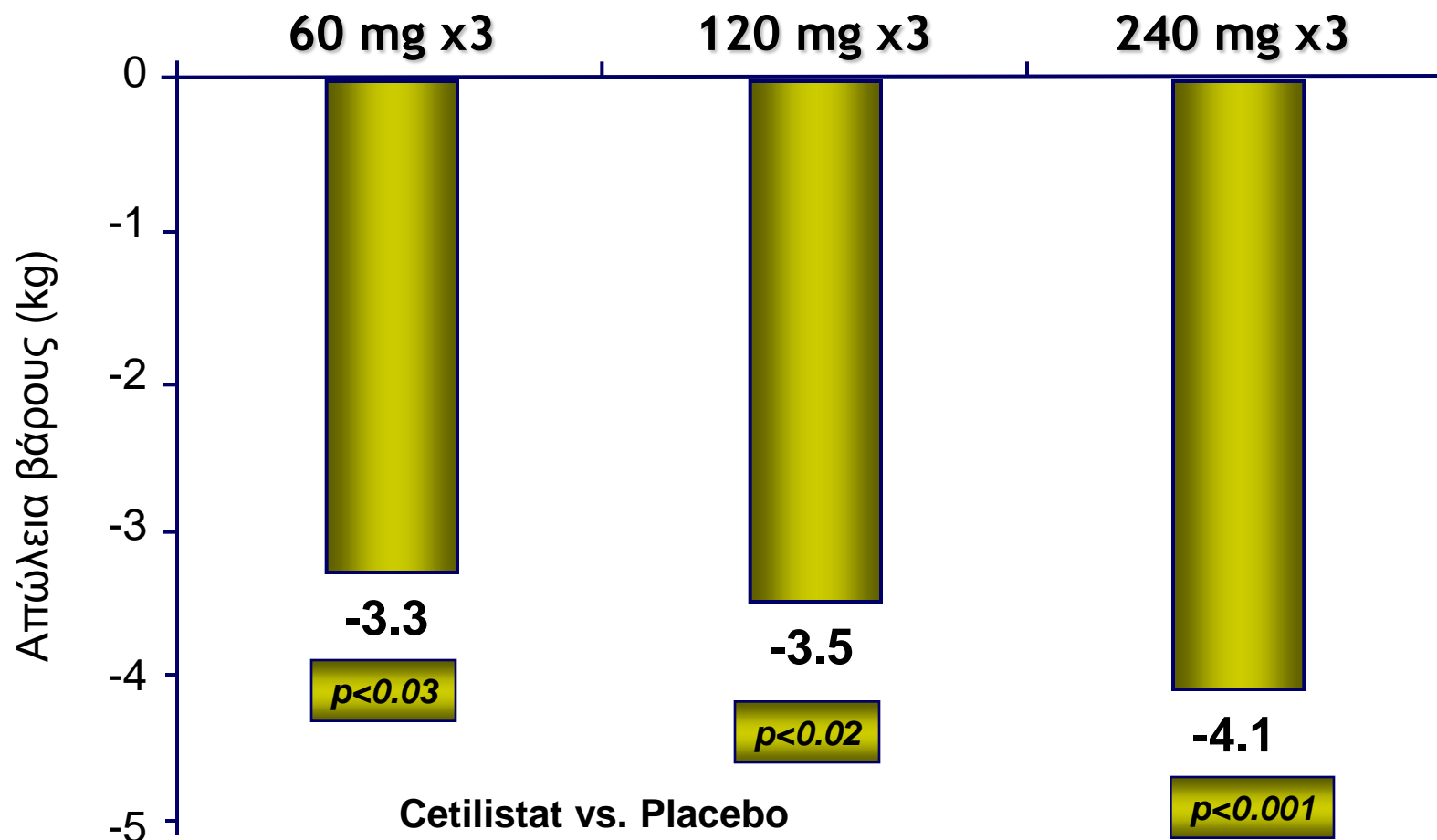
Tesofensine: Αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, νοραδρεαλίνης και ντοπαμίνης

Η χορήγηση Lorcaserine επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα, σε 12 εβδομάδες



Lorcaserin: Εκλεκτικός αγωνιστής των 5-HT_{2c} υποδοχέων

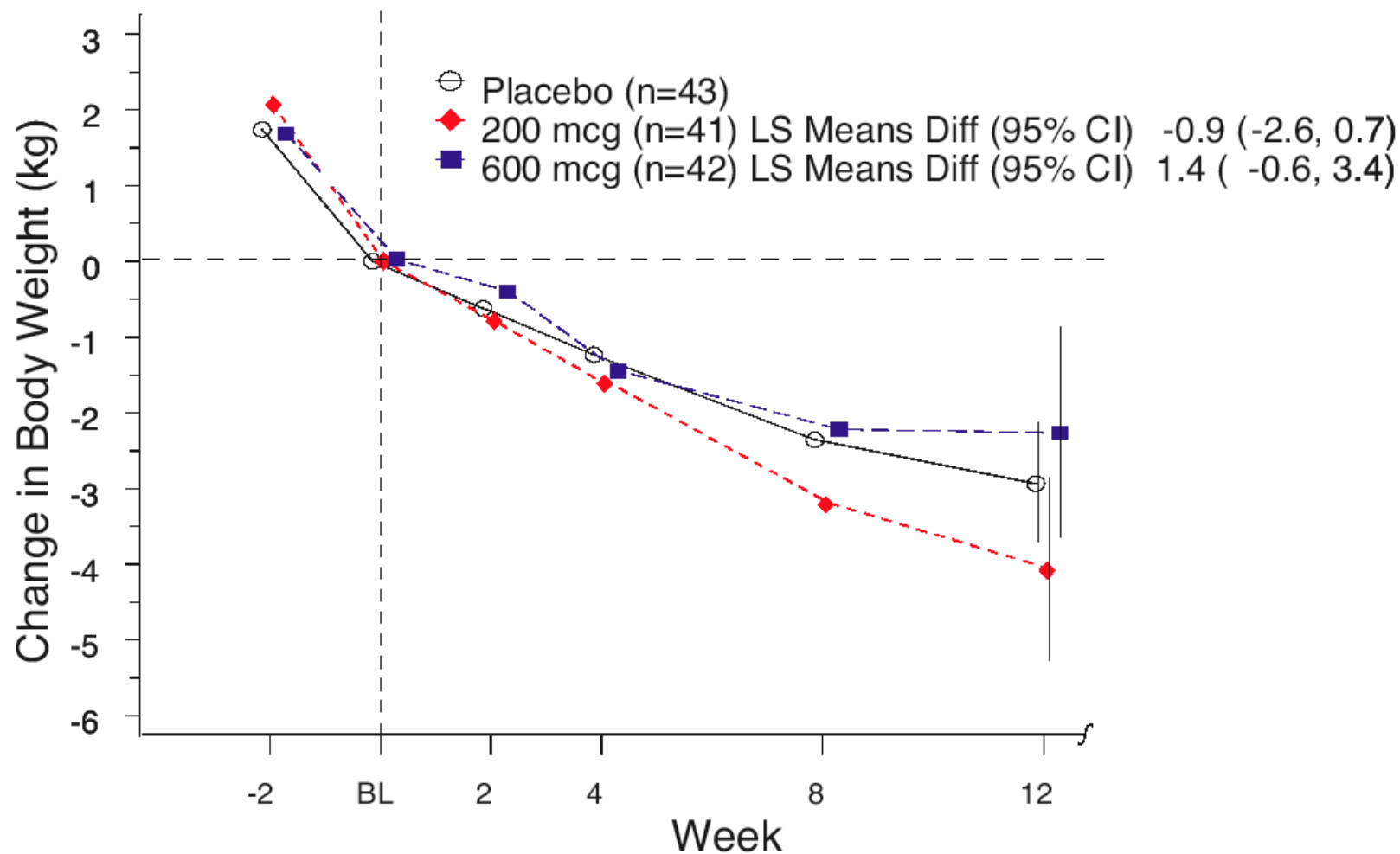
Η χορήγηση Cetilistat επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα, σε 12 εβδομάδες



Cetilistat: Αναστολέας λιπασών



Η επίδραση της ενδορινικής χορήγησης PYY₃₋₃₆ στο σωματικό βάρος παχύσαρκων ατόμων



Πολύ πρώιμης φάσης ανάπτυξη φαρμακευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Sodium Tungstate	Αναστολέας Sodium-Glucose Transporter 1
Sergliflozin (GW869682)	Αναστολέας Sodium-Glucose Transporter 2
JNJ28431754	Αναστολέας Sodium-Glucose Transporter 2
TTP435	Αναστολέας AgRP
NGD-4715	Ανταγωνιστής MCR-1
AP1030	Ανταγωνιστής MCR4
ATHX-105	Αγωνιστής των 5-HT _{2c} υποδοχέων
BQT-74316	Ανταγωνιστής των 5-HT ₆ υποδοχέων
Oral PYY ₃₋₃₆	PYY ₃₋₃₆
TKS1225	Ανάλογο oxyntomodulin
TM30339	Δράση στον Y4 υποδοχέα, μιμούμενο φυσιολογικό μήνυμα κορεσμού από ΓΕΣ, όπως το PP
PF-04415060	Αναστολέας DGAT-1
JTT-553	Αναστολέας DGAT-1



Το "Ιδανικό Φάρμακο"



1. Πολύ αποτελεσματικό
2. Με απόλυτα γνωστό και ειδικό τρόπο δράσης
3. Πολύ ασφαλές
4. Ευεργετικότατο στα συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας
5. Χαμηλό κόστος
6. Να μην προκαλεί εθισμό
5. Να διατηρούνται τα οφέλη και μετά τη διακοπή του

Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. pp 223-228