

Ημερίδες Μεταβολισμού

7-11 Μαΐου 2008
Ίδρυμα Ευγενίδου
Αθήνα

Νεότερες Φαρμακευτικές Αγωγές στα Μεταβολικά Νοσήματα

Παχυσαρκία



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

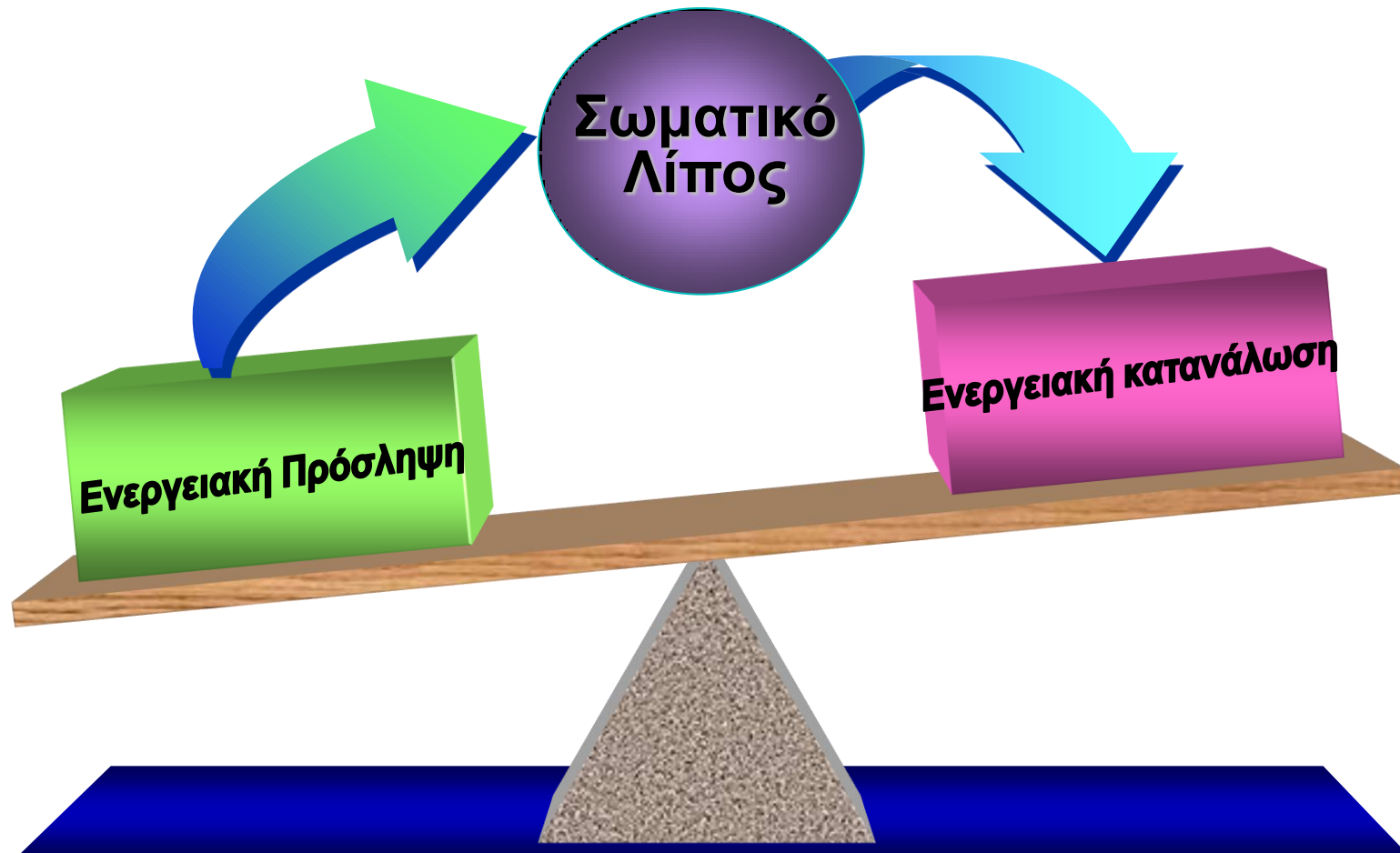


Ο Ορισμός της Παχυσαρκίας

Παχυσαρκία ορίζεται:

ως η νόσος του ενεργειακού μεταβολισμού, στην οποία υπάρχει παθολογικά αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα, σε σημείο ώστε να αποτελεί κίνδυνο για την υγεία του ατόμου.

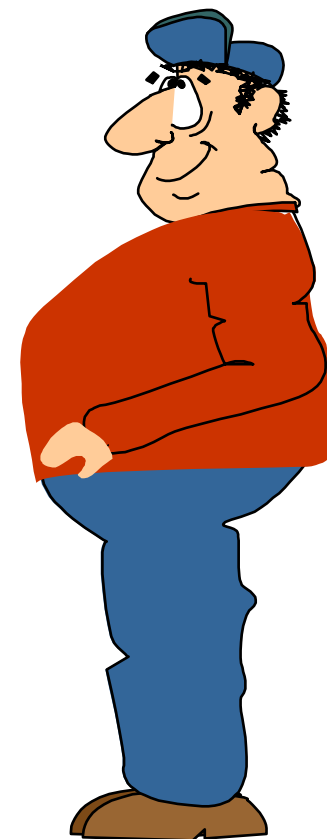
Η Παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα
μακροχρόνιου θετικού ενεργειακού ισοζυγίου



Ο ορισμός της παχυσαρκίας με το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) & ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων υγείας

$$\Delta\text{Μ}\Sigma = \frac{\text{Σωματικό Βάρος}}{\text{Ύψος}^2}$$

<u>Κατηγοριοποίηση</u>	<u>ΔΜΣ</u>	<u>Κίνδυνος</u>
Αδύνατος	< 18.5	Αυξημένος
Φυσιολογικός	18.5 - 25	Χαμηλός
Υπέρβαρος	25 - 30	Μέτριος
Παχύσαρκος	> 30	Αυξημένος
Ήπια παχύσαρκος	30 - 35	Αυξημένος
Μέτρια παχύσαρκος	35 - 40	Αρκετά Αυξημένος
Σοβαρά παχύσαρκος	> 40	Πολύ Αυξημένος



Παχυσαρκία: Πολυσυστηματική νόσος

Παθήσεις Αναπνευστικού
Σ. Άπνοιας του ύπνου
Περιοριστικού τύπου ανεπάρκεια

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση

Αγγειακά εγκεφαλικά
Καταρράκτης

Μη αλκοολική στεατοηπατίτις
Στεάτωση
Στεατοηπατίτις
Κίρρωση

Στεφανιαία νόσος

← Σακχ. Διαβήτης

← Δυσλιπιδαιμία

← Υπέρταση

Χολοκυστοπάθειες

Παγκρεατίτις

Γυναικολογικές διαταραχές
Διαταραχές της περιόδου
Υπογονιμότητα
Σ. πολυκυστικών ωοθηκών

Καρκίνος
Μαστού, ενδομητρίου,
τραχήλου της μήτρας
παχέος εντέρου, οισοφάγου,
παγκρέατος, νεφρών, προστάτη

Οστεοαρθρίτις

Φλεβική ανεπάρκεια

Δερματοπάθειες

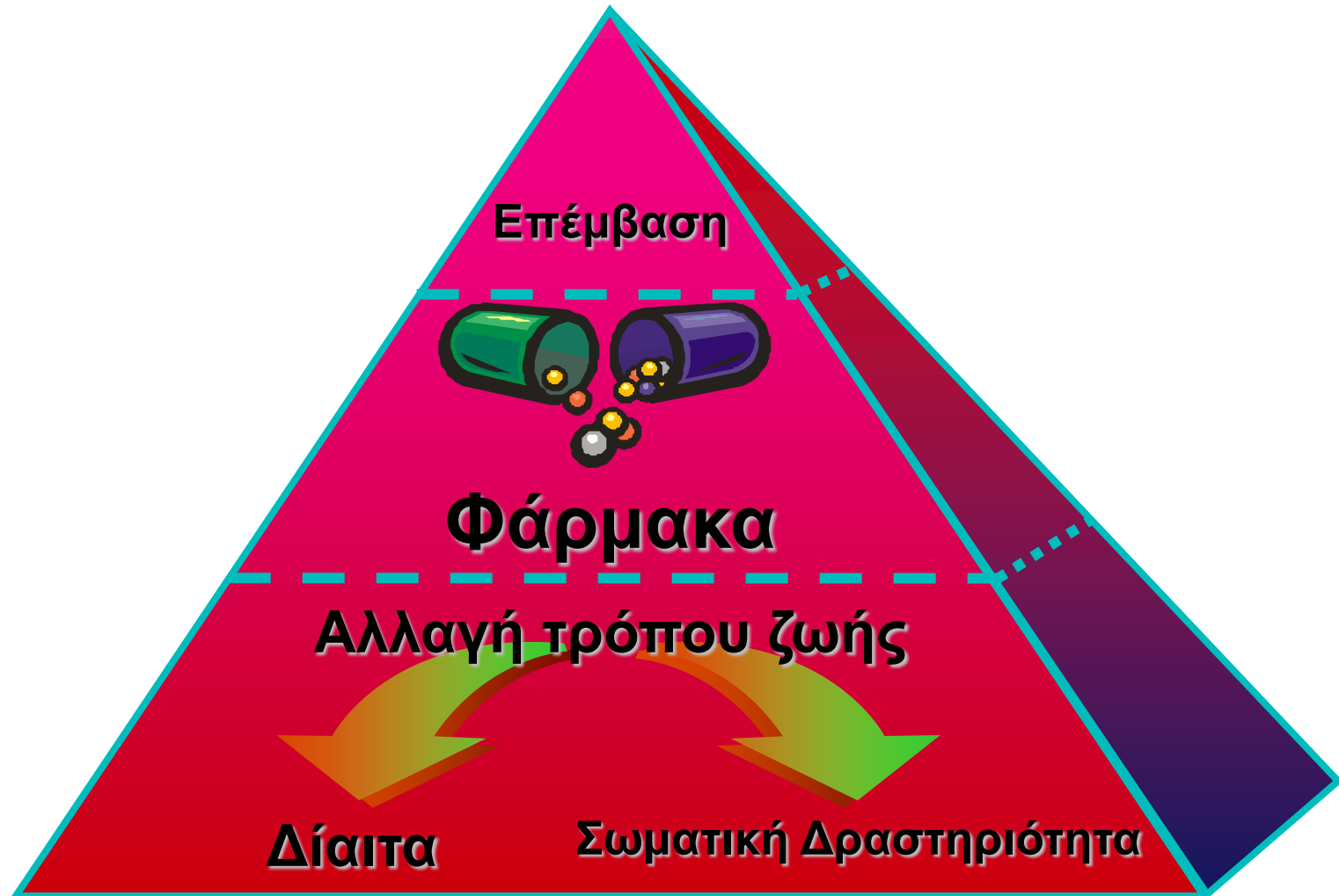
Ουρική αρθρίτις



Γενικές αρχές της θεραπευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

- ✓ Είναι αδύνατον να υπάρξει απώλεια βάρους χωρίς την ύπαρξη αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου.
- ✓ Η μειωμένη πρόσληψη ενέργειας έχει ισχυρότερο θεραπευτικό αποτέλεσμα από την αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης.

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	+



ΝΑΙ! ΤΑ ΚΑΛΥΤΕΡΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟ ΚΑΟΥΤΣΟΥΚ.
ΣΟΥ ΚΑΘΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΛΑΙΜΟ ΚΑΙ ΔΕΝ ΜΠΟΡΕΙΣ
ΝΑ ΚΑΤΑΠΙΕΙΣ!

ΕΧΩ ΑΚΟΥΣΕΙ ΚΑΙ ΓΙΑ
ΚΑΤΙ ΧΑΠΙΑ ΠΟΥ ΚΟΒΟΥΝ
ΤΗΝ ΟΡΕΞΗ!.. ΤΑ ΞΕΡΕΙΣ;



Σε ποιον μπορεί να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

§ Κάθε Παχύσαρκος με Δείκτη Μάζας Σώματος $>30 \text{ kg/m}^2$ χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά δίαιτα και άσκηση

$$(\Delta\text{ΜΣ} = \text{Βάρος}/\text{Υψος}^2)$$

§ Κάθε Υπέρβαρος με Δείκτη Μάζας Σώματος $>27 \text{ kg/m}^2$ πάσχων από νόσους σχετιζόμενες με το αυξημένο βάρος χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά δίαιτα και άσκηση



Γενικές αρχές της φαρμακευτικής αντιμετώπιση 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. !!! ... ???



Το “Ιδανικό Φάρμακο”



1. Πολύ αποτελεσματικό
2. Με απόλυτα γνωστό και ειδικό τρόπο δράσης
3. Πολύ ασφαλές
4. Ευεργετικότατο στα συνυπάρχοντα προβλήματα
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



Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

1) Xenical



2) Reductil



3) Acomplia

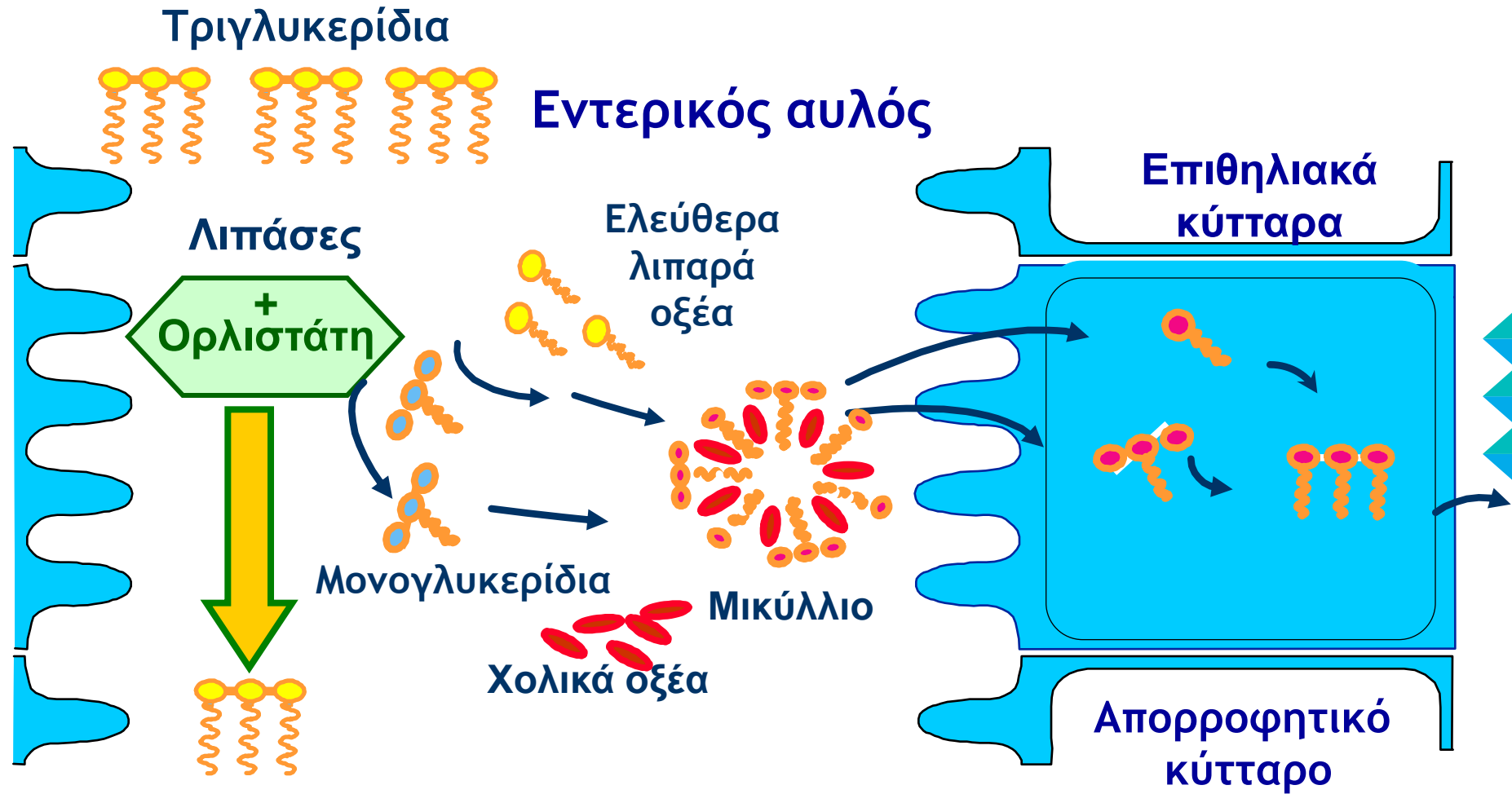


Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

- 1) Xenical
- 2) Reductil
- 3) Acomplia

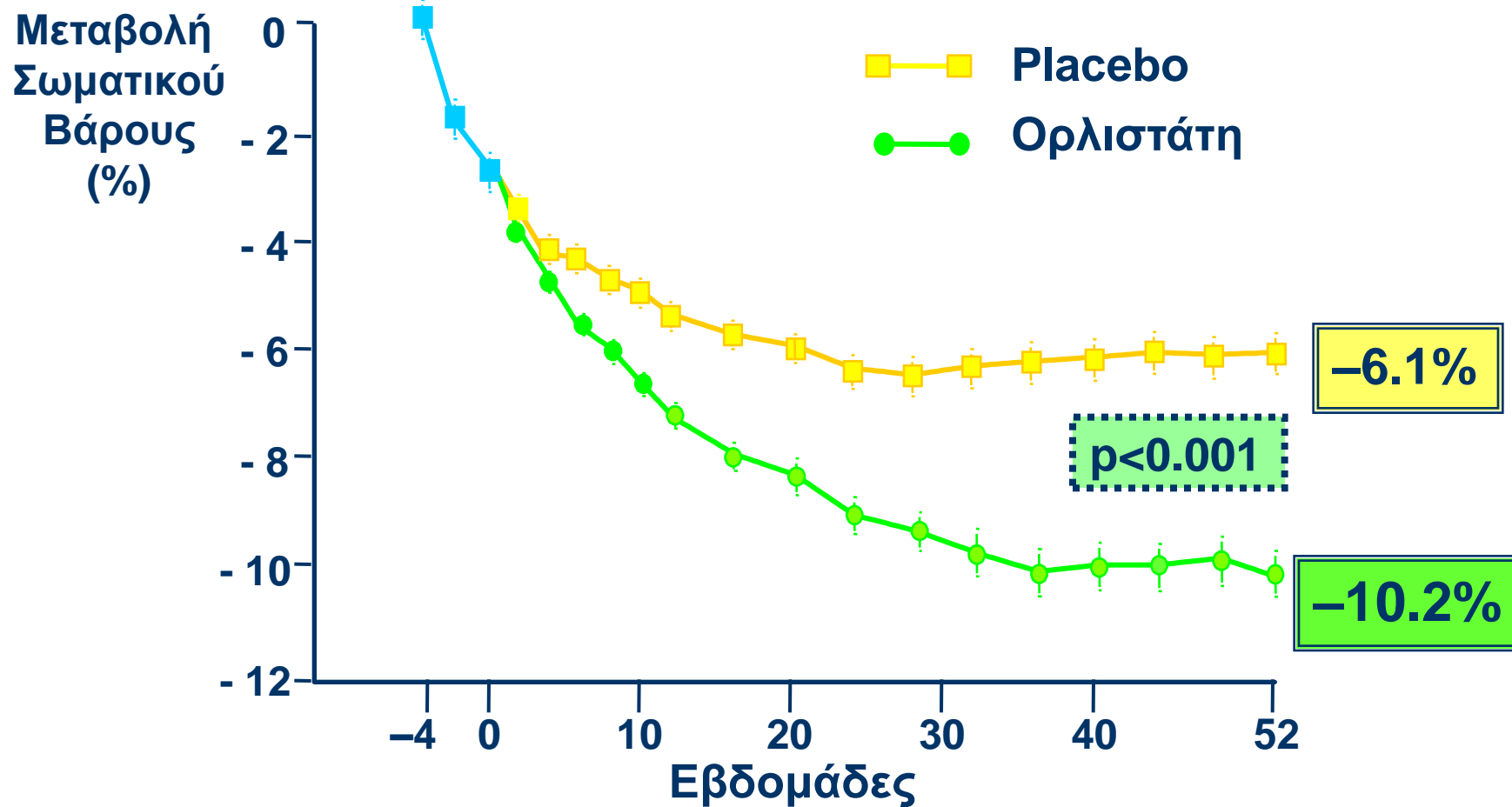


Μηχανισμός δράσης της Ορλιστάτης



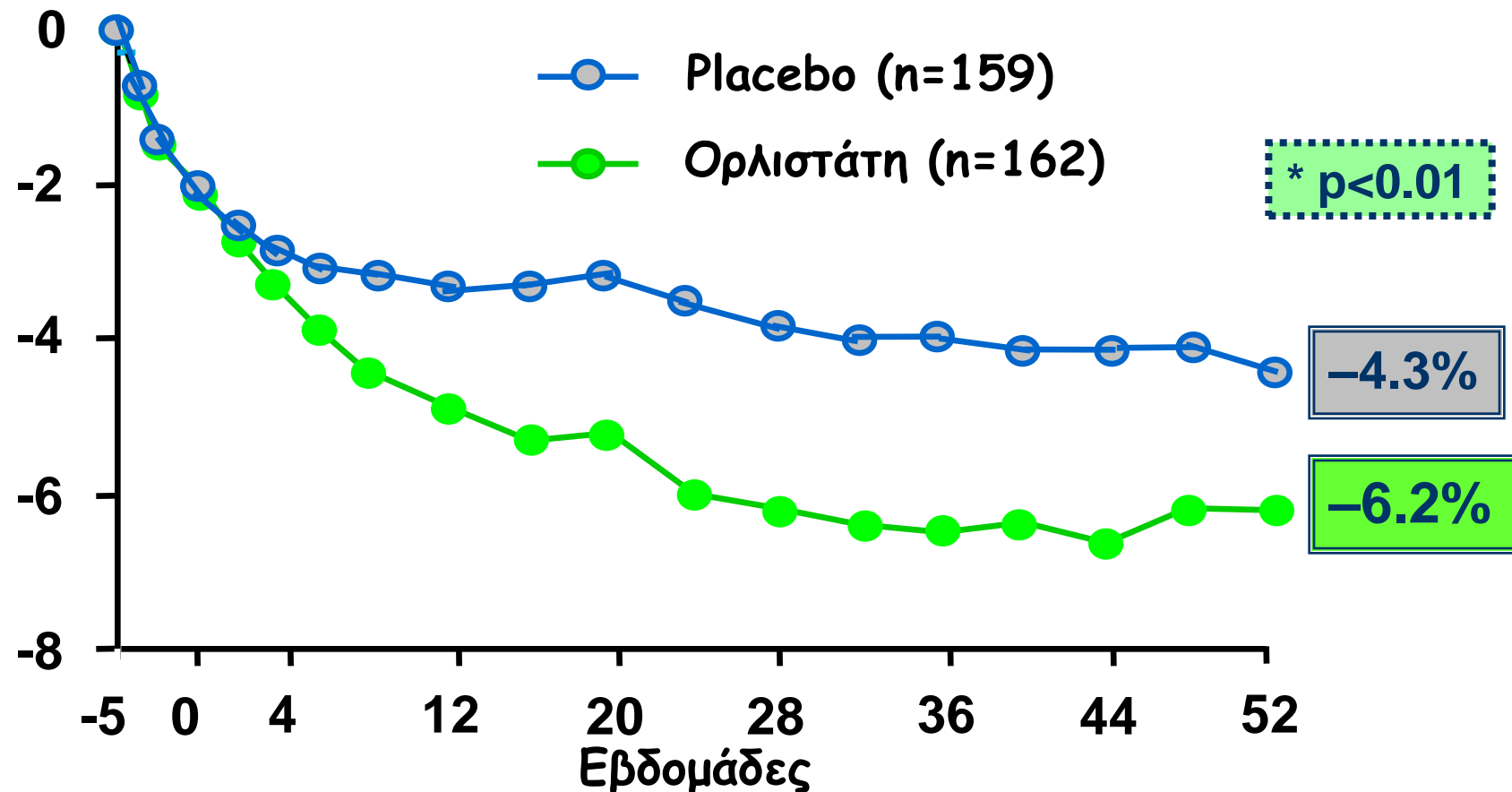
≈ 30% των Τριγλυκεριδίων αποβάλλεται αδιάσπαστο

Η επίδραση της Ορλιστάτης στην απώλεια βάρους

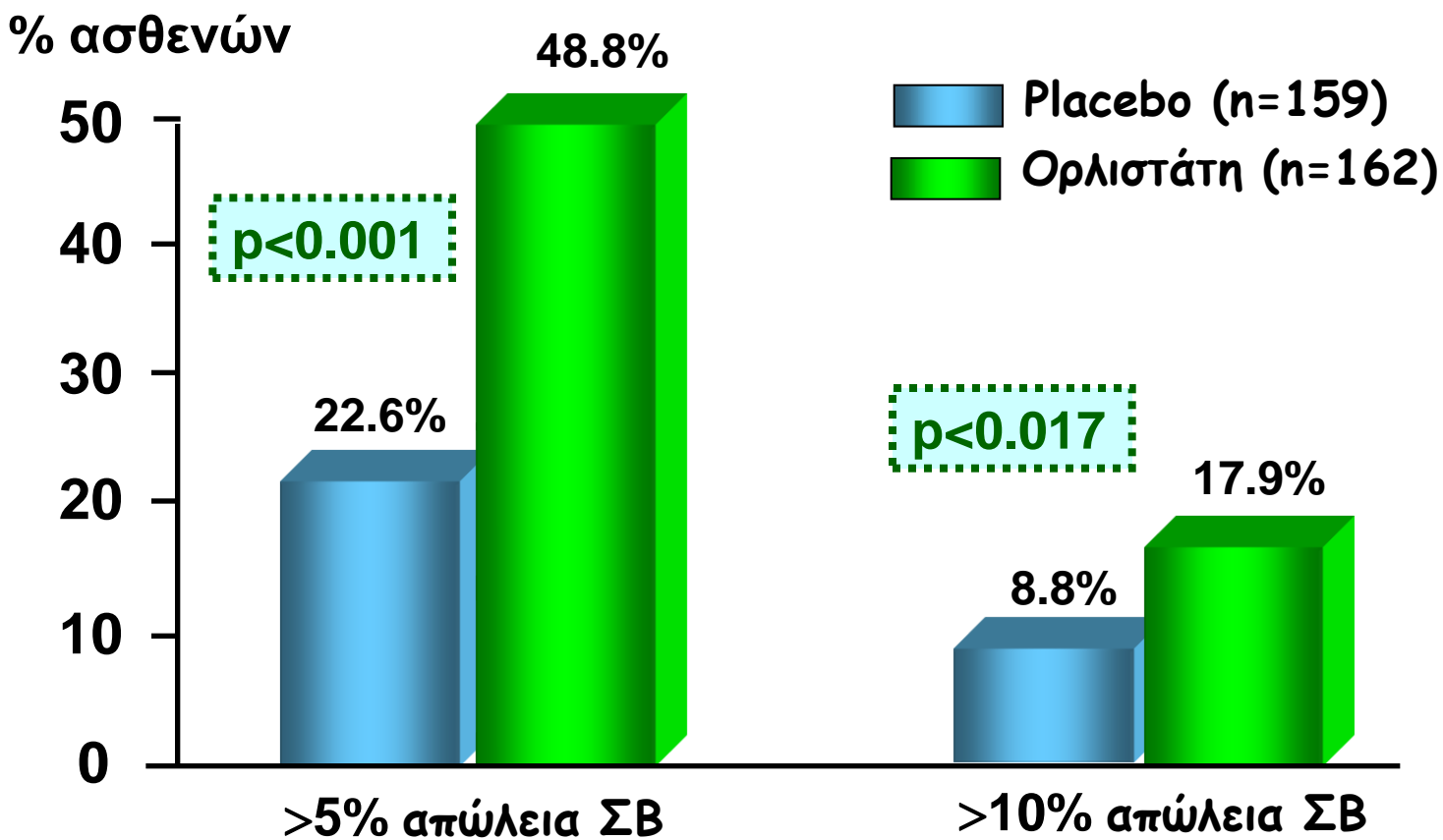


Η Ορλιστάτη επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2

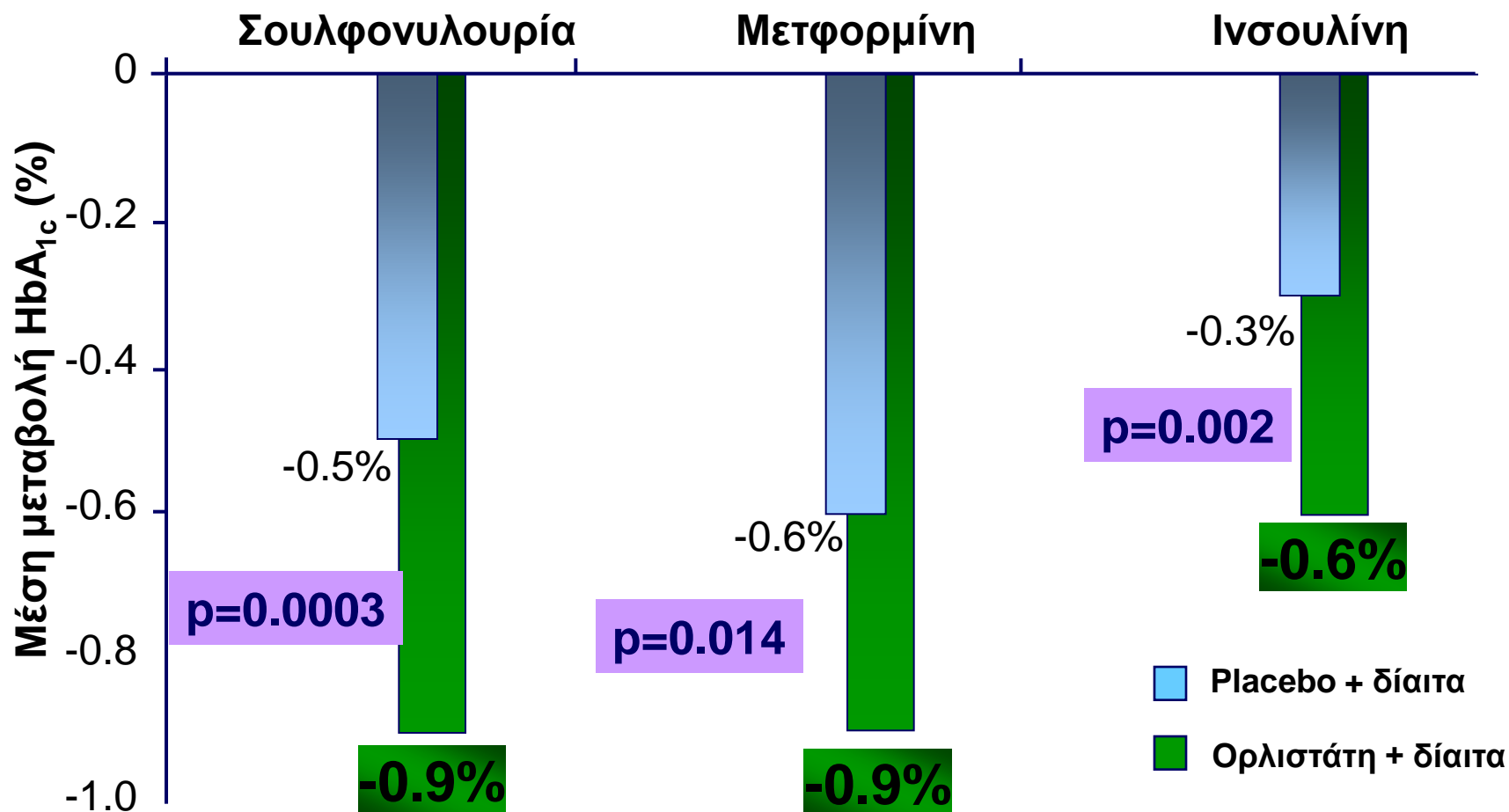
Μέση απώλεια βάρους (%)



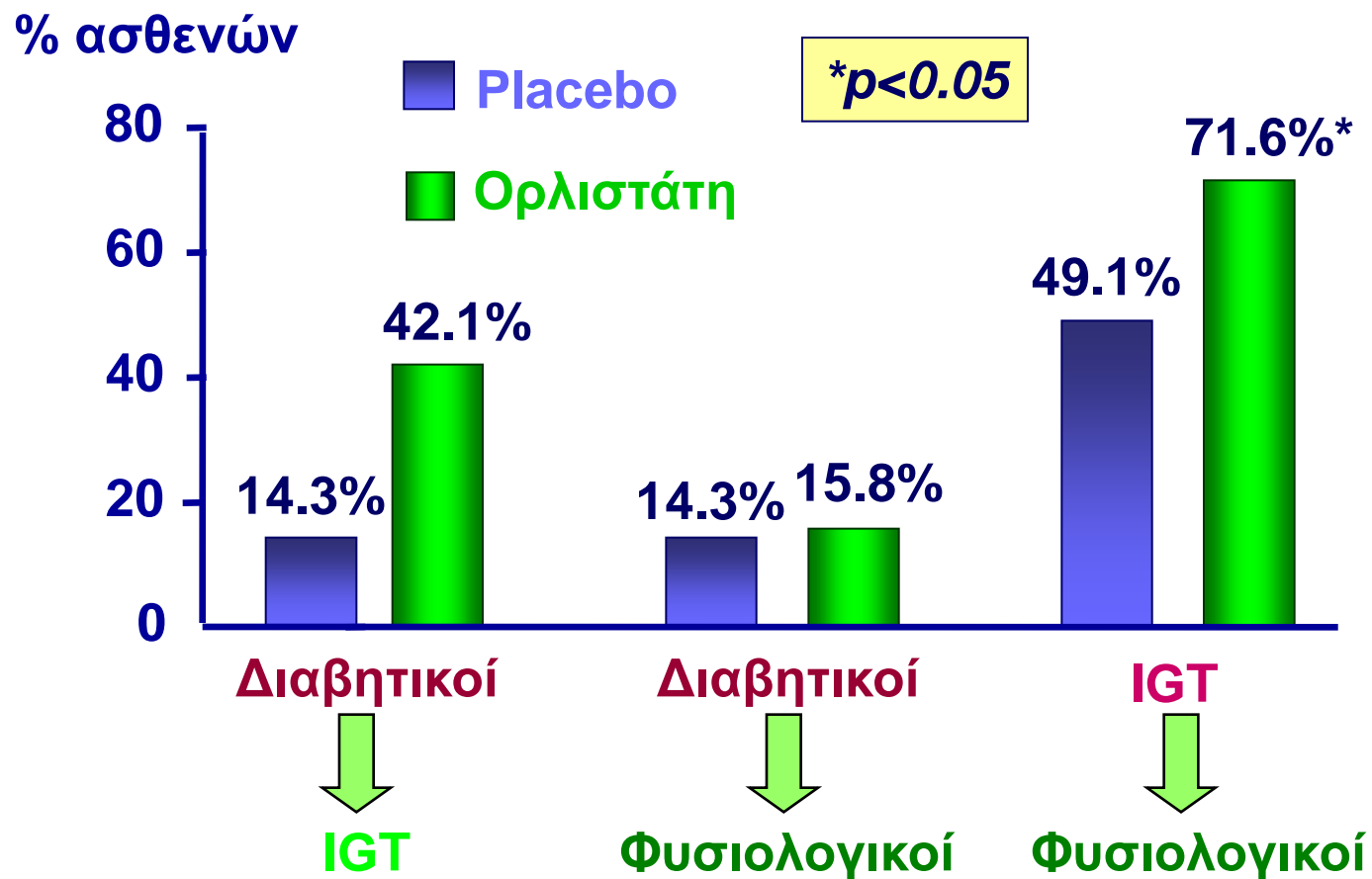
Ποσοστό παχύσαρκων διαβητικών τύπου 2, που επιτυγχάνει απώλεια βάρους >5% του αρχικού σωματικού βάρους, μετά χορήγηση Ορλιστάτης ή placebo, σε 1 έτος



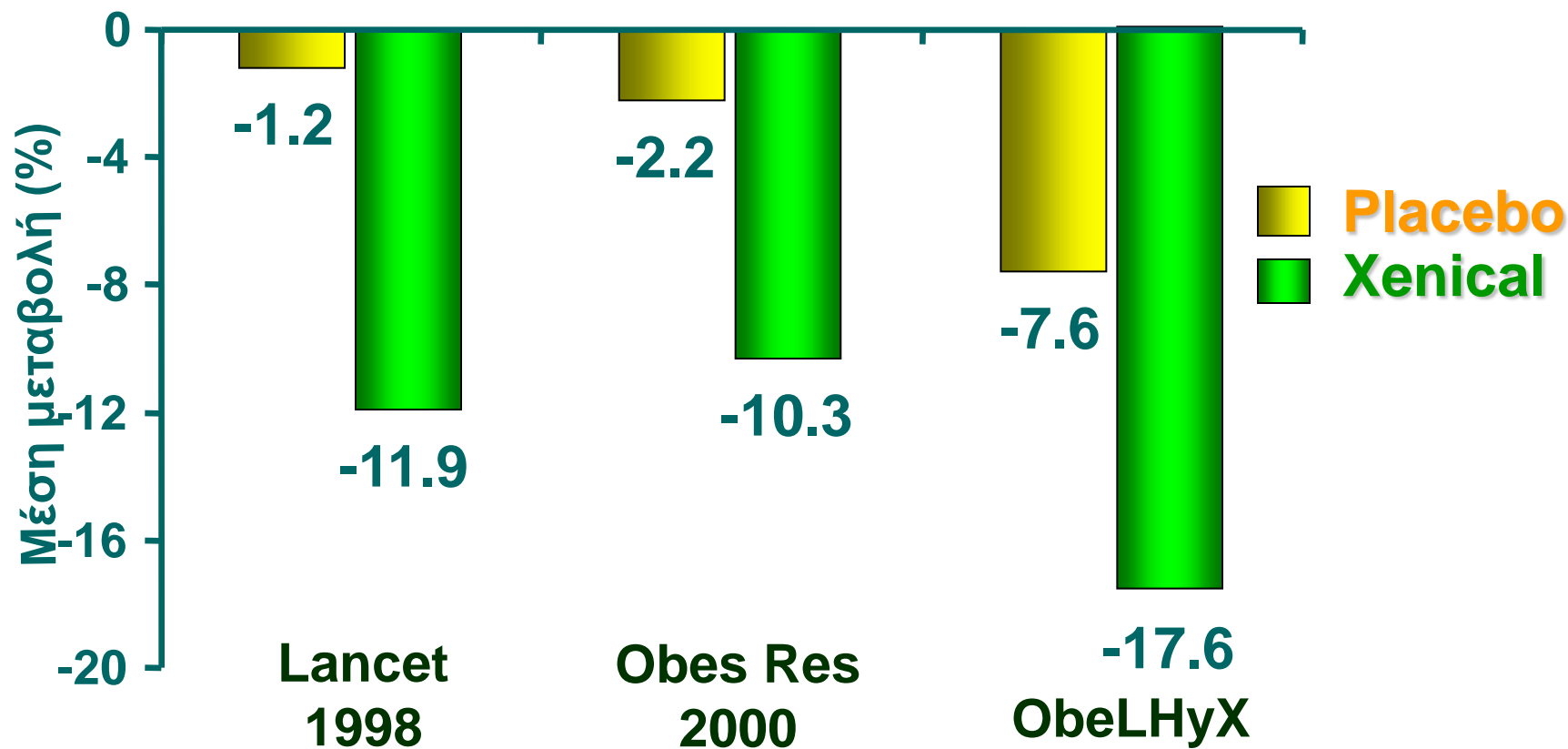
Η Ορλιστάτη βελτιώνει τη γλυκαιμία διαβητικών τύπου 2 και προκαλεί σημαντική μείωση της HbA_{1c}



Η Ορλιστάτη βελτιώνει την ικανότητα γλυκαιμικής ρύθμισης

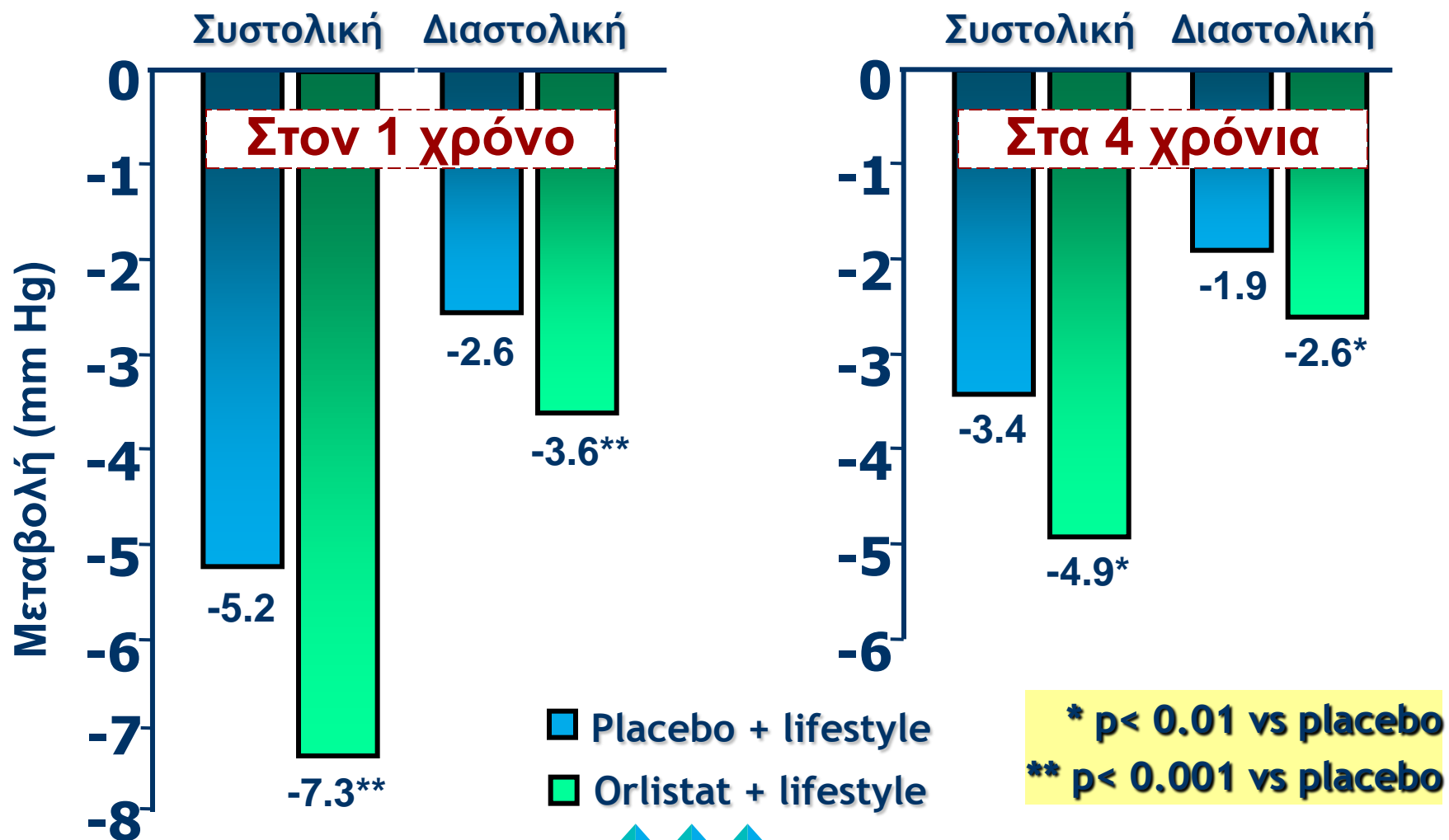


Η επίδραση της χορήγησης Ορλιστατής στην LDL-χοληστερόλη



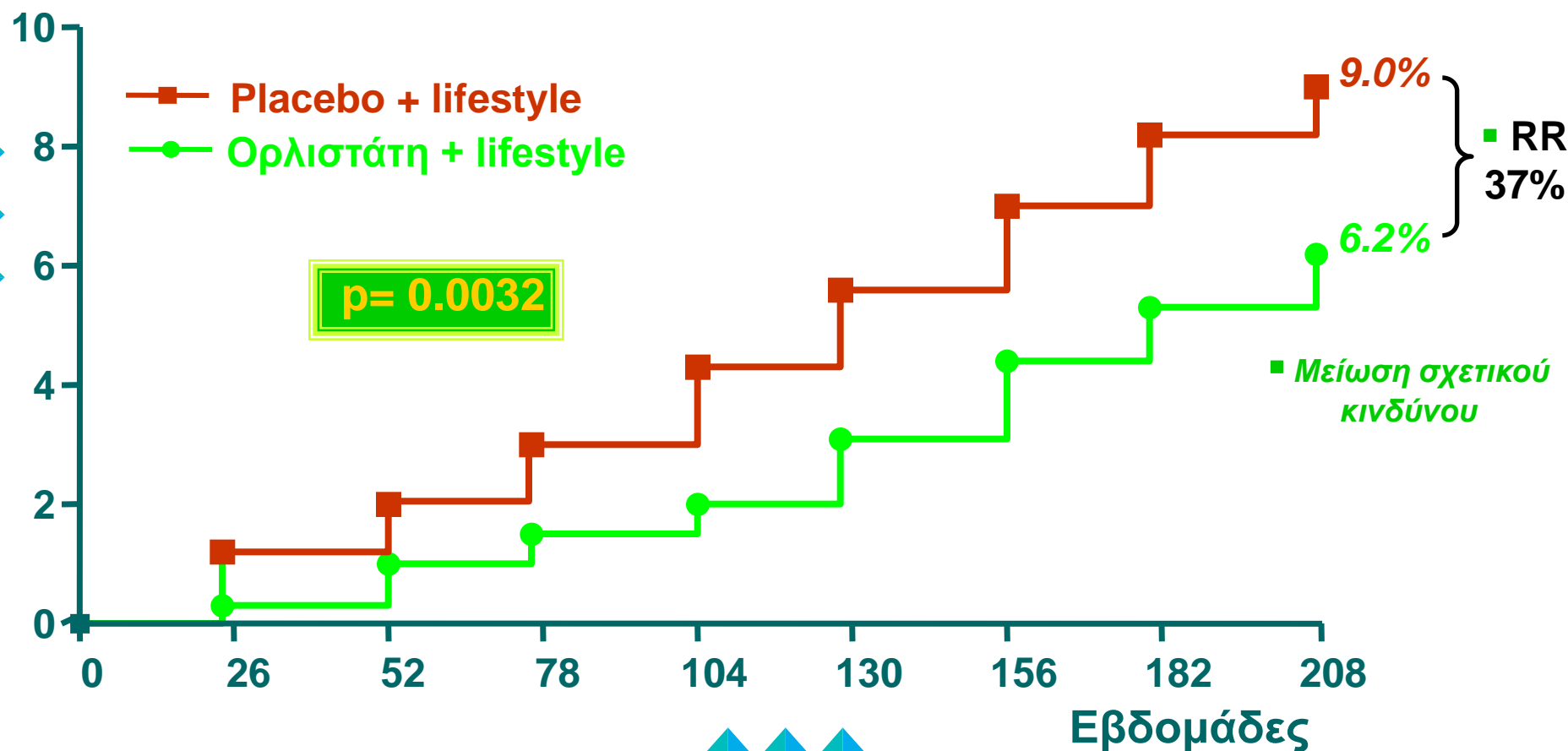
Η επίδραση της Ορλιστάτης στην αρτηριακή πίεση

Μελέτη XENDOS



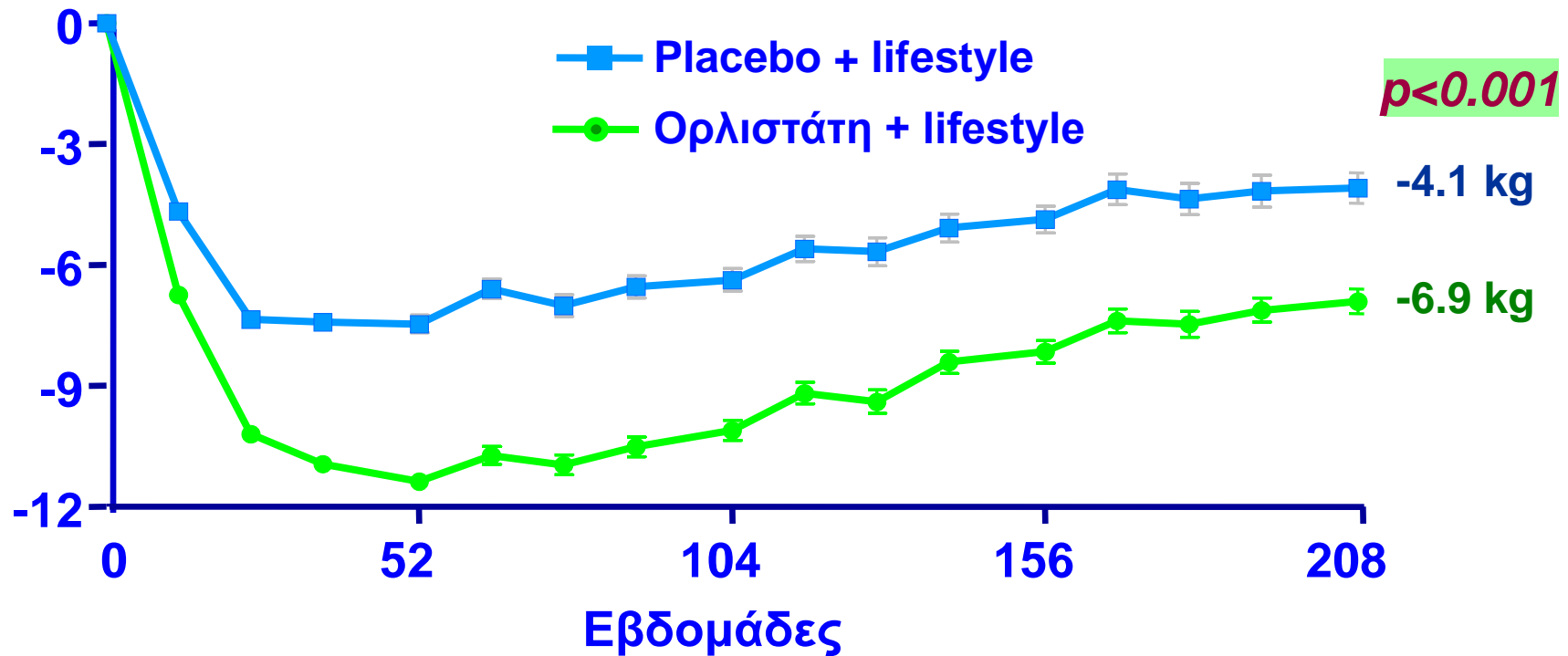
Μείωση της επίπτωσης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 μετά παρέμβαση στο τρόπο ζωής & Ορλιστάτη (Μελέτη XENDOS)

Επίπτωση Σακχ.
Διαβήτη (%)

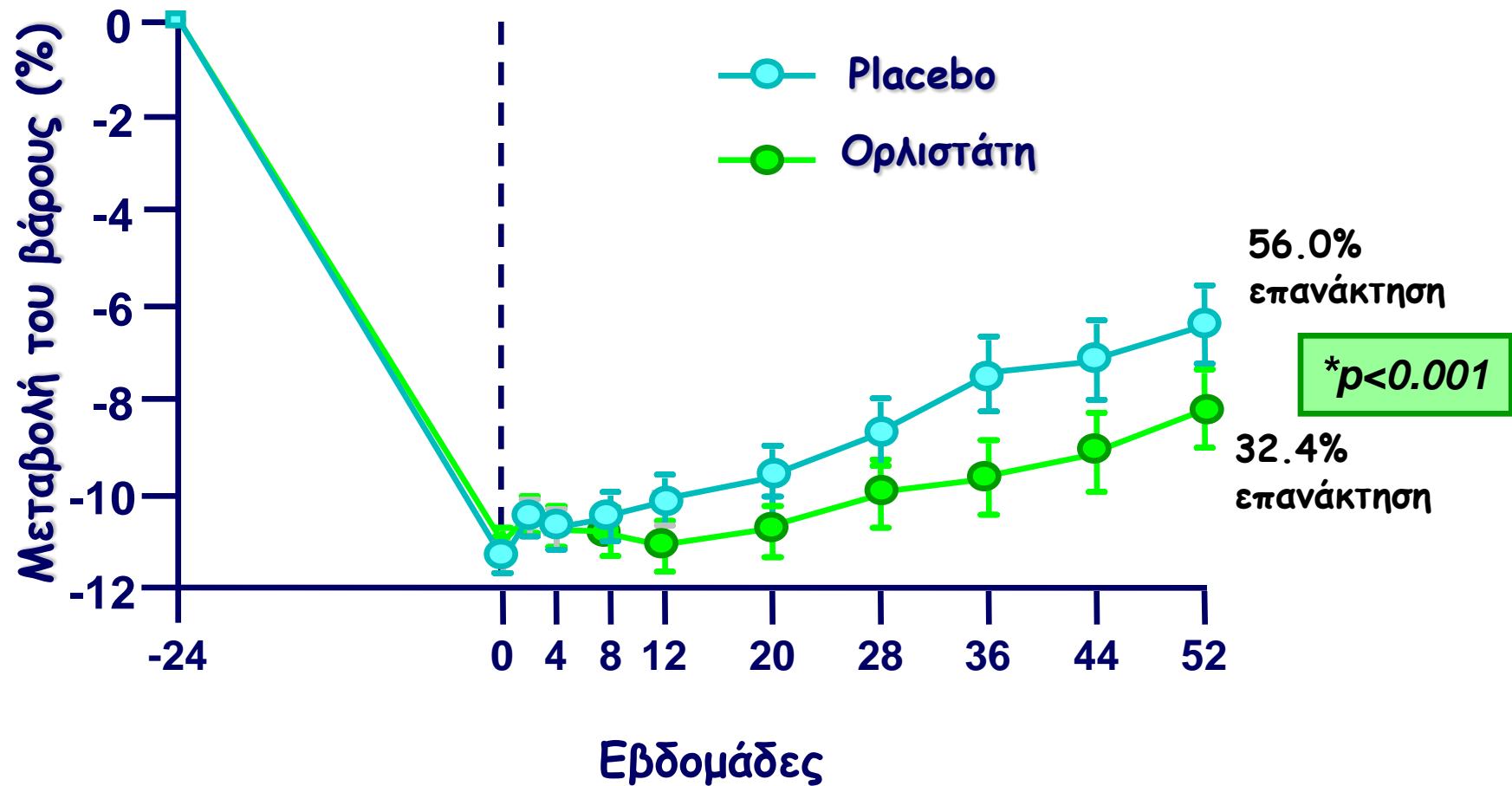


Η μακροχρόνια επίδραση της Ορλιστατής στο σωματικό βάρος (Μελέτη XENDOS)

Μεταβολή βάρους (kg)



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



Ανεπιθύμητες ενέργειες της Ορλιστάτης

	1 ^ο ΕΤΟΣ		2 ^ο ΕΤΟΣ	
	Εμφάνιση (%)	Αποσύρσεις (%)	Εμφάνιση (%)	Αποσύρσεις (%)
Ελαιώδη κόπρανα	20.0	0.1	5.5	0.3
Μετεωρισμός	23.9	0.6	2.1	0.2
Ανάγκη για κένωση	22.1	0.3	2.8	0.0
Στεατόρροια	11.9	0.0	2.3	0.0
Αυξημένη συχνότητα κενώσεων	10.8	0.3	2.6	0.0

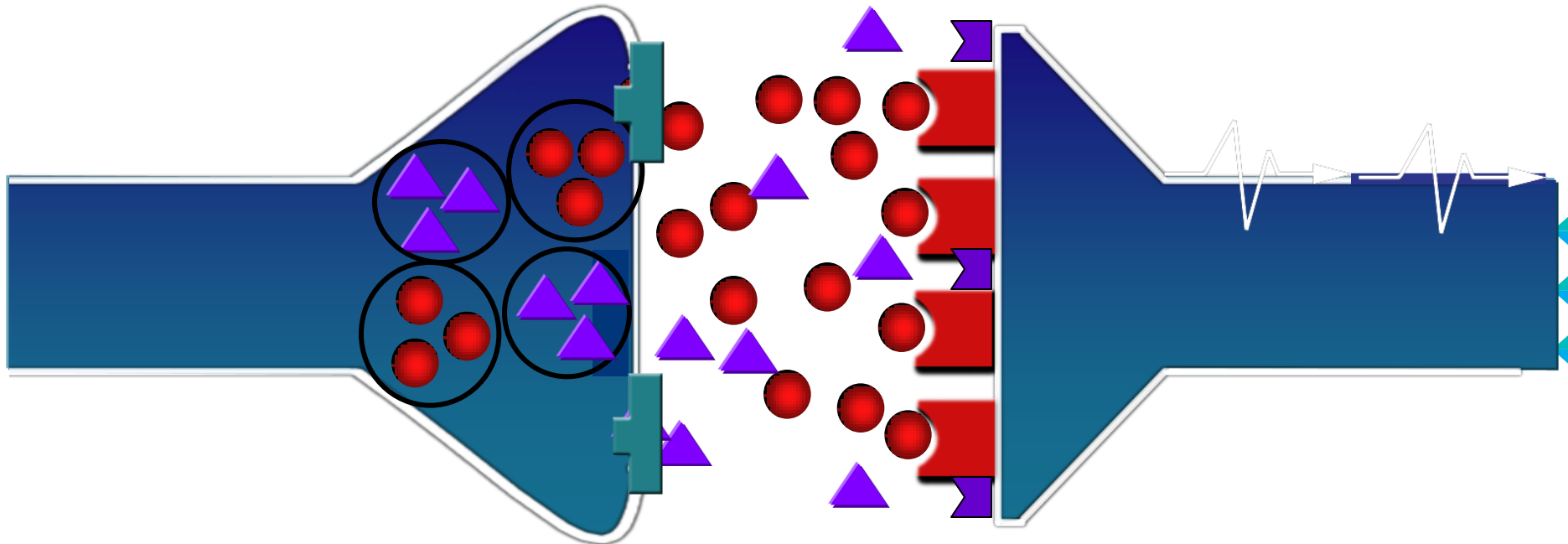
Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παροδικές, αναστρέψιμες και μειώνονται σταδιακά μετά από θεραπεία λίγων εβδομάδων

Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

- 1) Xenical
- 2) Reductil
- 3) Acomplia



Ο Μηχανισμός δράσης της Σιμπουτραμίνης: Αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης & νορεπινεφρίνης



Μονοαμίνες



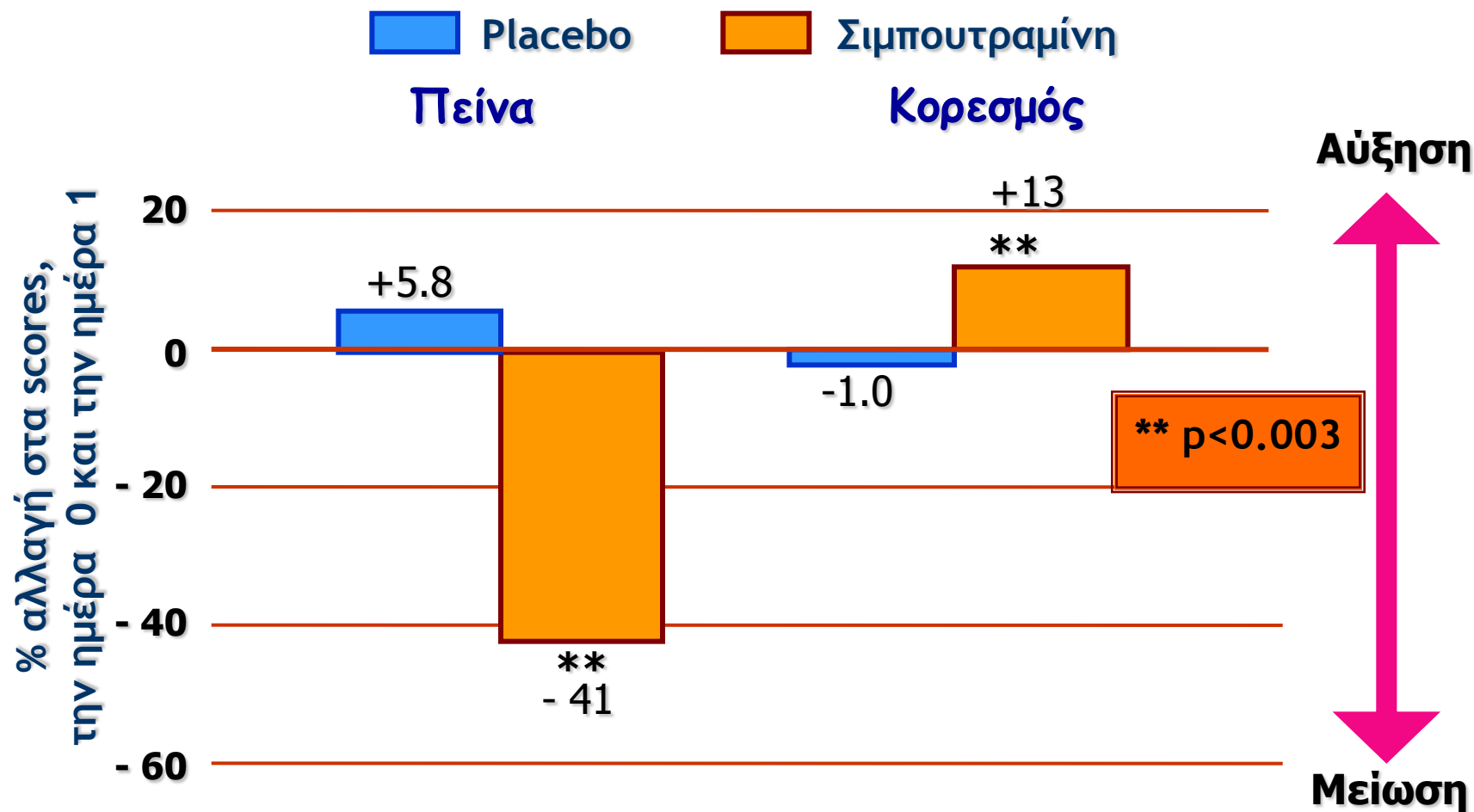
Αποκλειστής
Προσυναπτικού
υποδοχέως



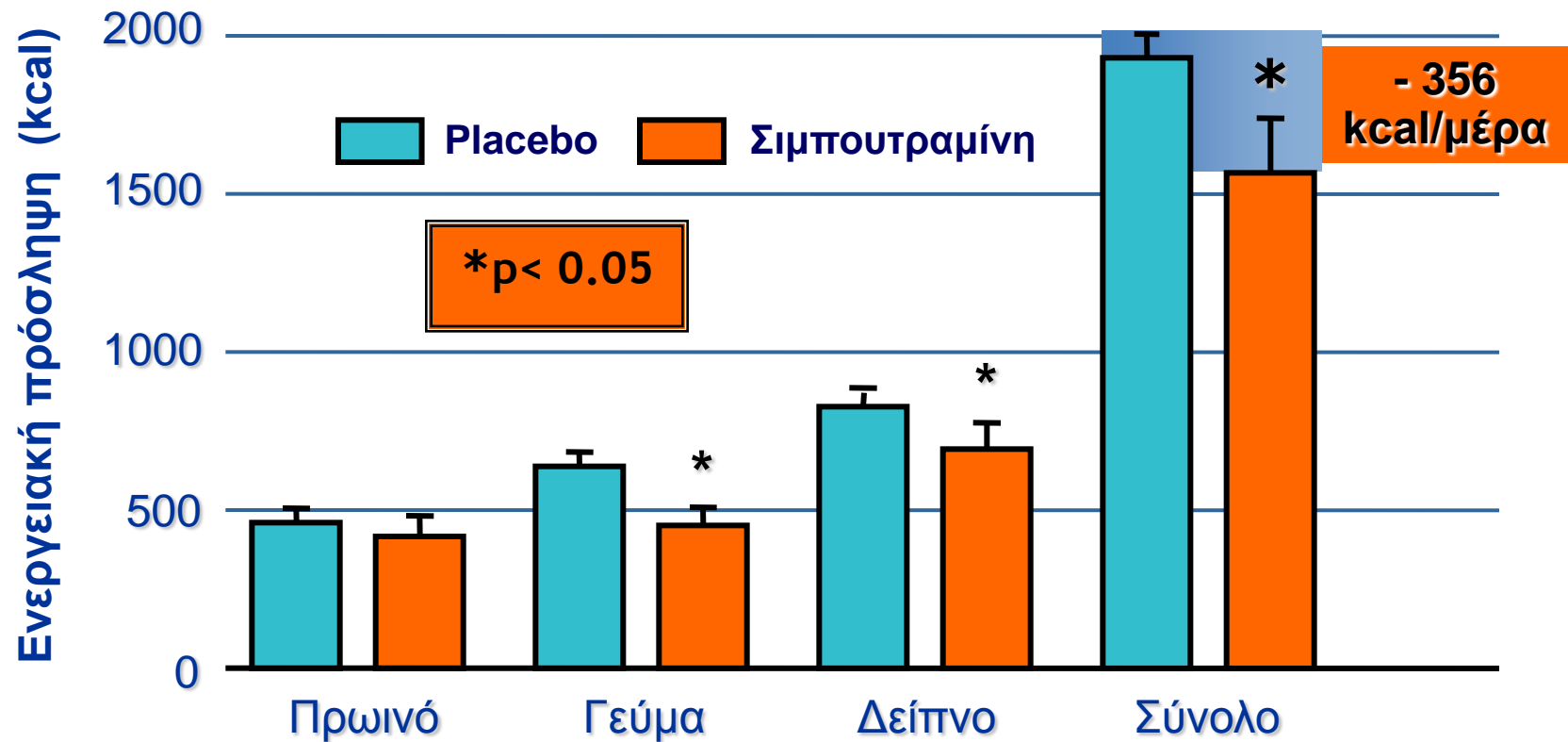
Μετασυναπτικοί
Υποδοχείς



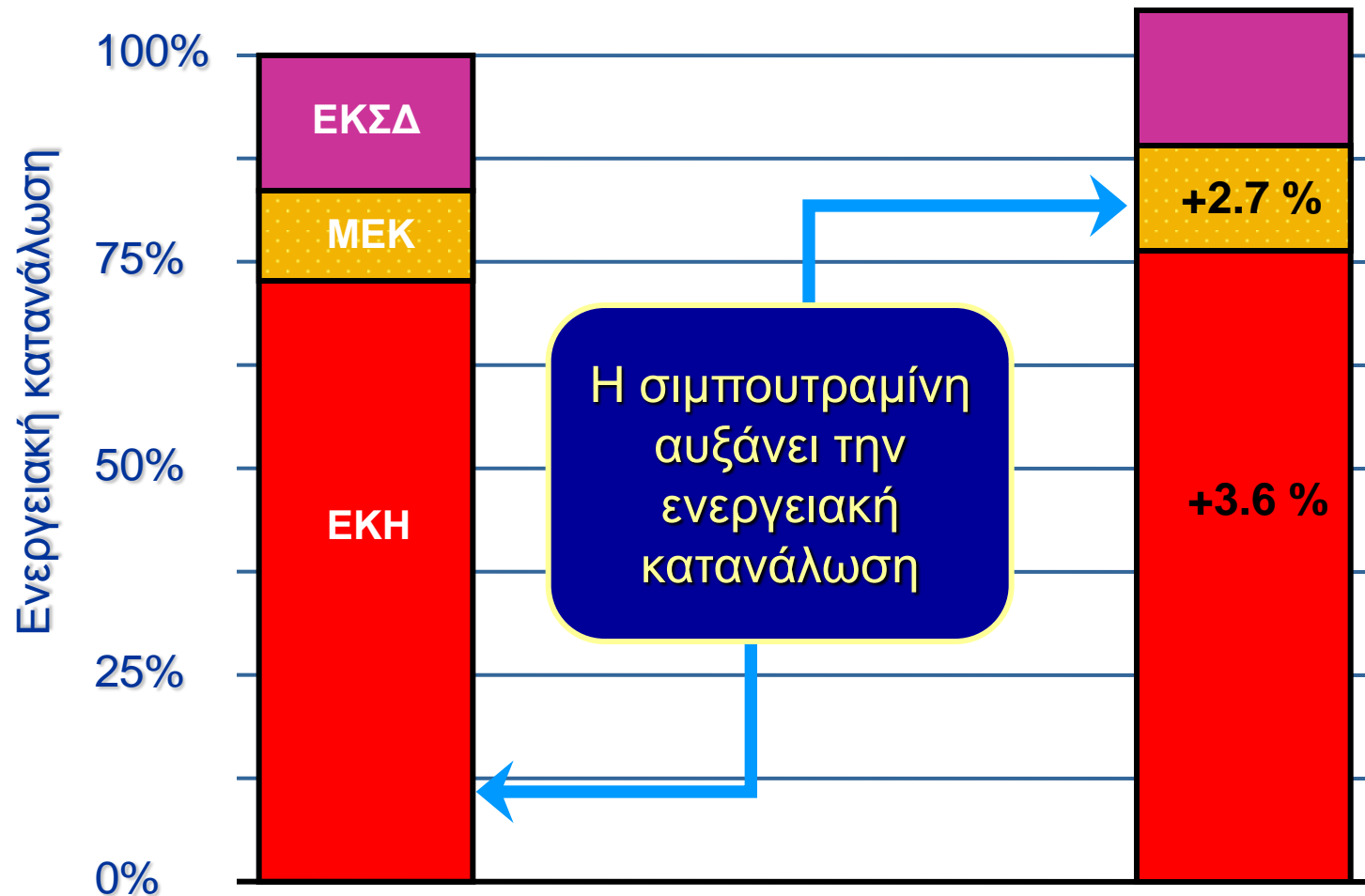
Η άμεση επίδραση της Σιμπουτραμίνης στη διατροφική συμπεριφορά του ανθρώπου



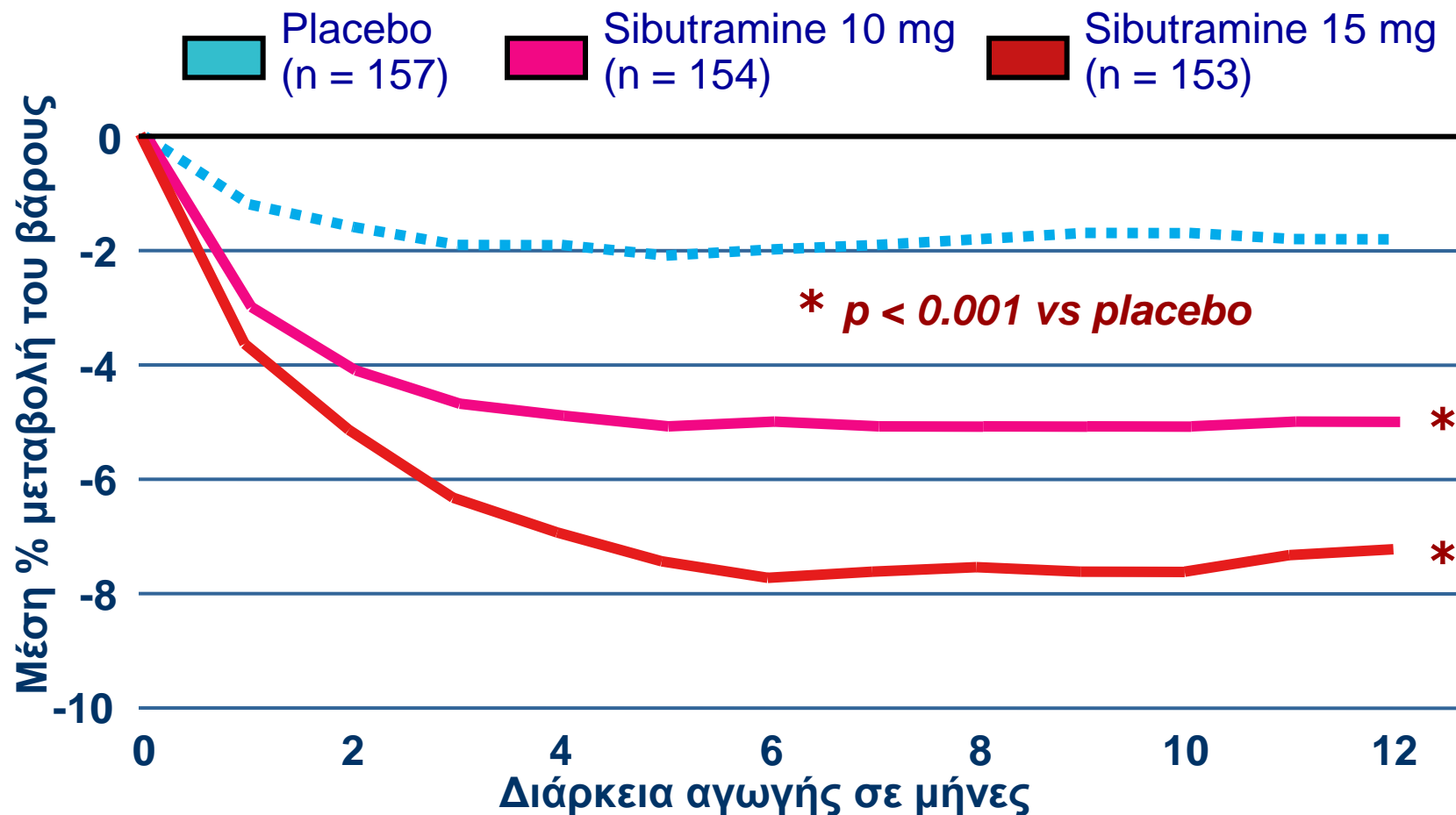
Η επίδραση της Σιμπουτραμίνης στην 24ωρη Ενεργειακή Πρόσληψη, μετά 14ήμερη λήψη



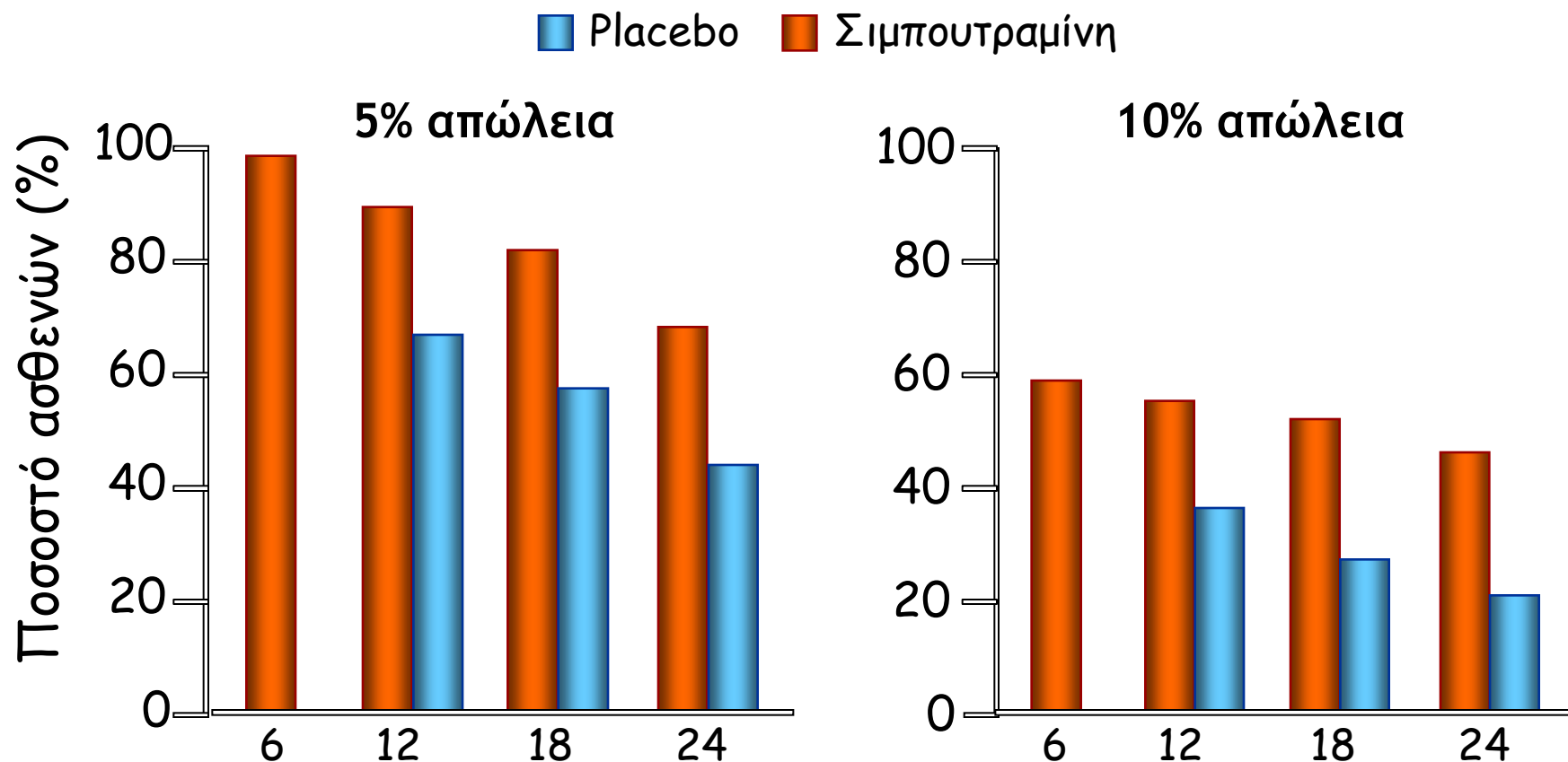
Η επίδραση της Συμπουτραμίνης στην 24ωρη Ενεργειακή Κατανάλωση



Η αποτελεσματικότητα της Σιμπουτραμίνης στην απώλεια βάρους, μετά τη χορήγησή της από γενικούς γιατρούς



Μελέτη STORM: Ποσοστό παχυσάρκων ασθενών που διατηρούν απώλεια βάρους 5% & 10%, για 2 χρόνια



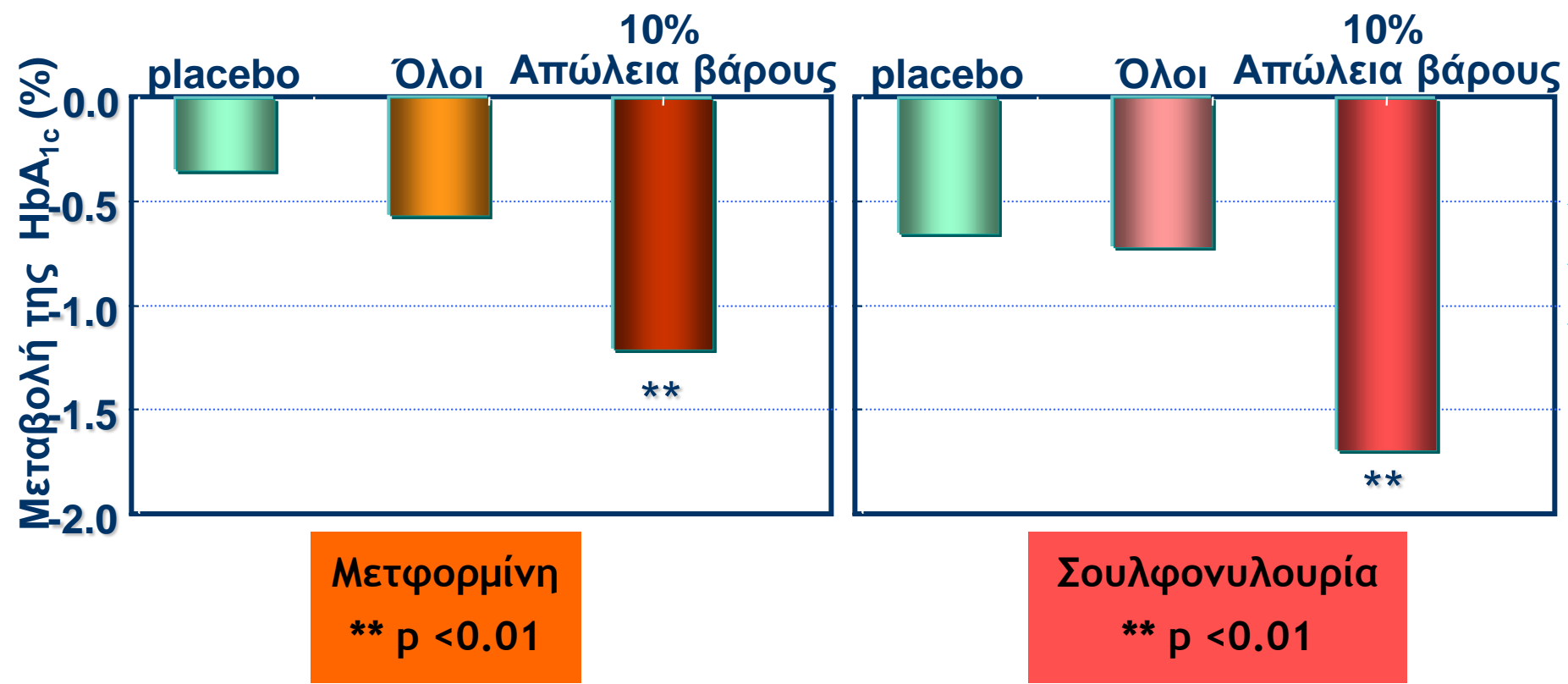
Η Σιμπουτραμίνη βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση σε μη διαβητικά άτομα

<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

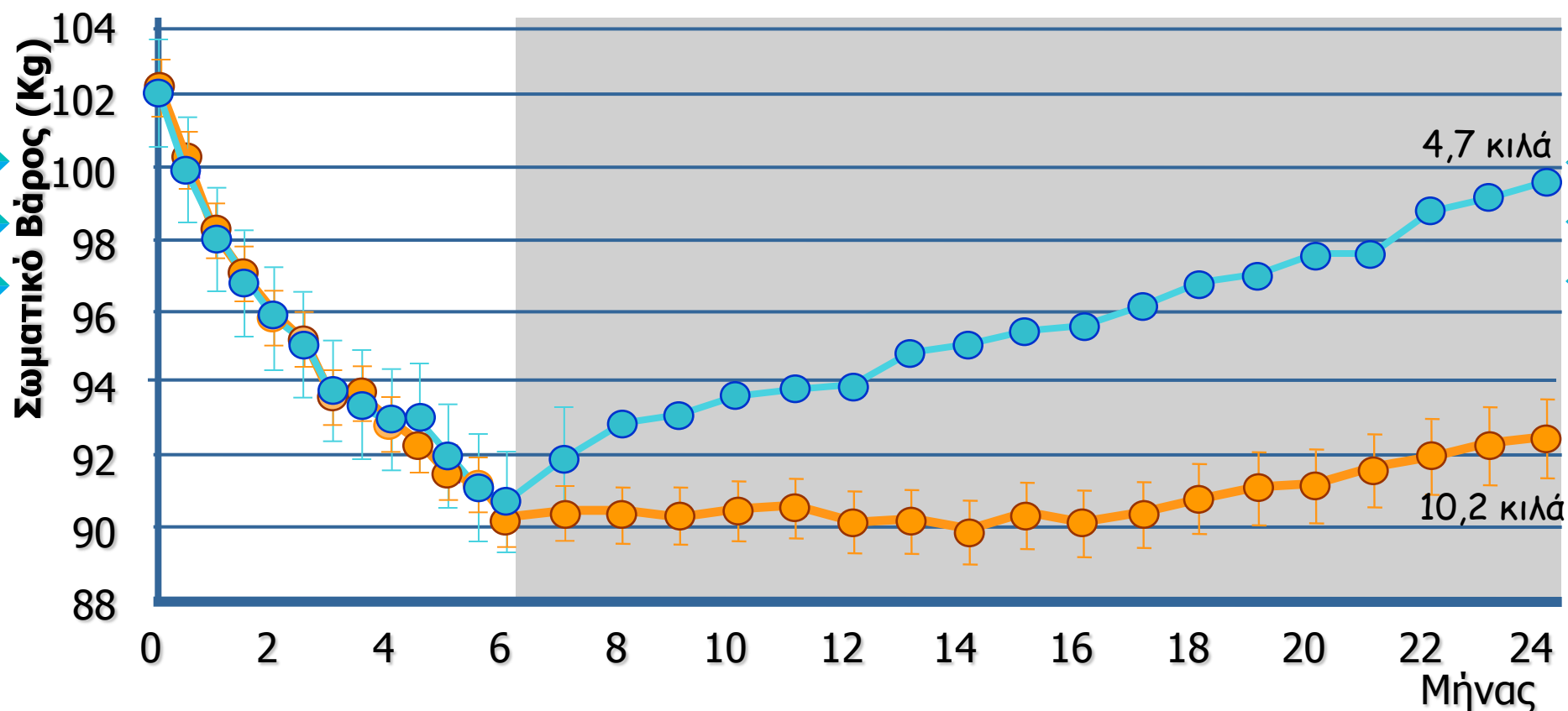


Η Σιμπουτραμίνη βελτιώνει τη γλυκαιμία διαβητικών τύπου 2, σε αγωγή με Μετφορμίνη ή με Σουλφονουλουρία



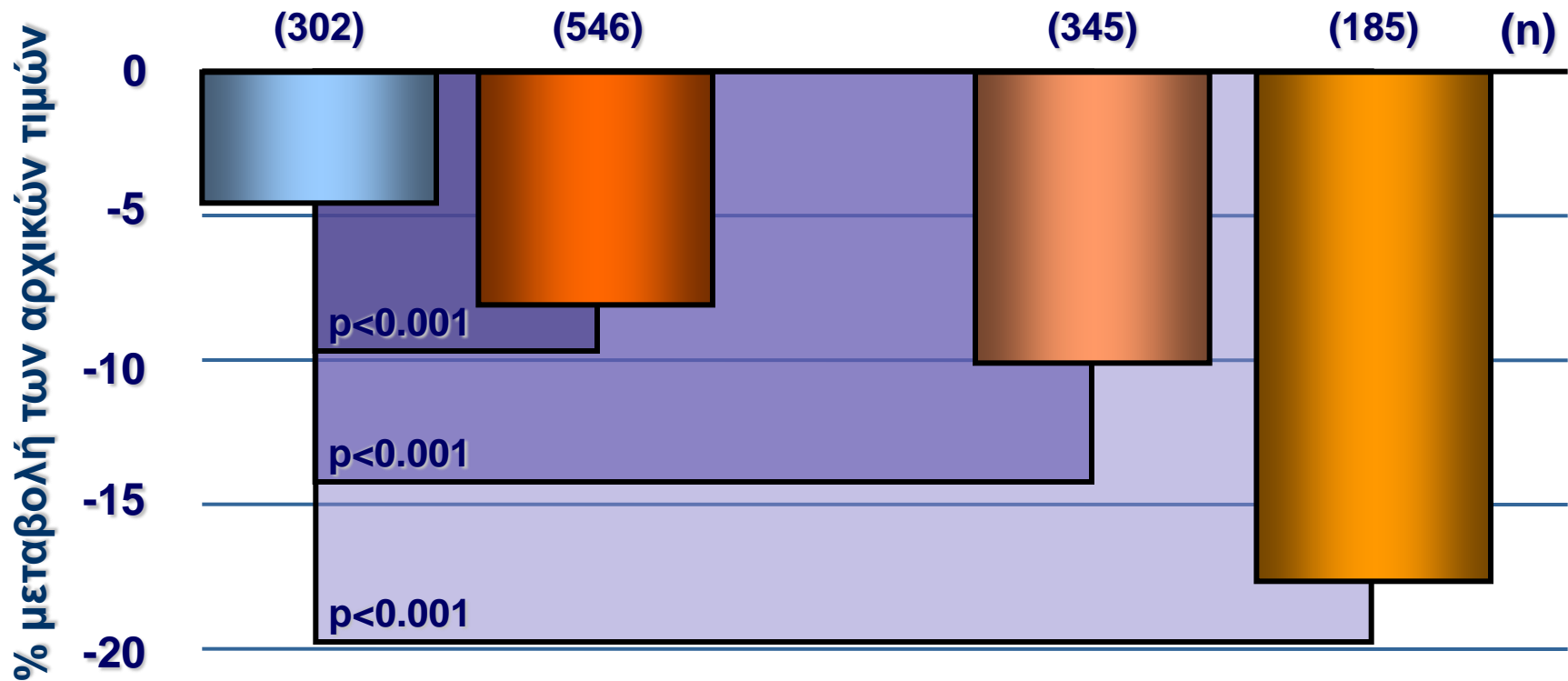
Η Συμπουτραμίνη μειώνει την επανάκτηση βάρους, μετά προσπάθεια απώλειας βάρους

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

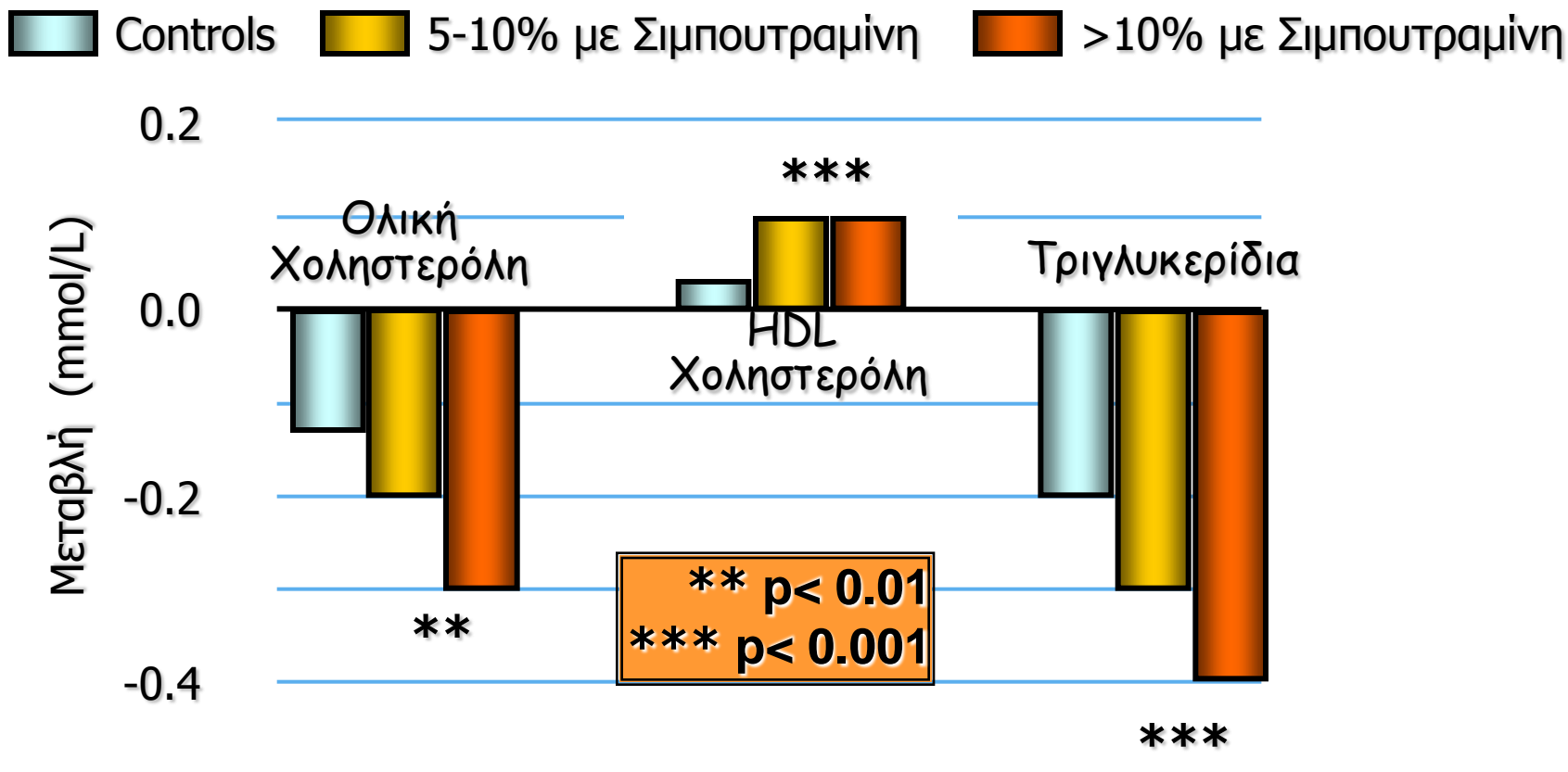


Μέτα-ανάλυση μεταβολής των τιμών Ουρικού οξέος, σε μελέτες χορήγησης 10mg Σιμπουτραμίνης για >1 έτος

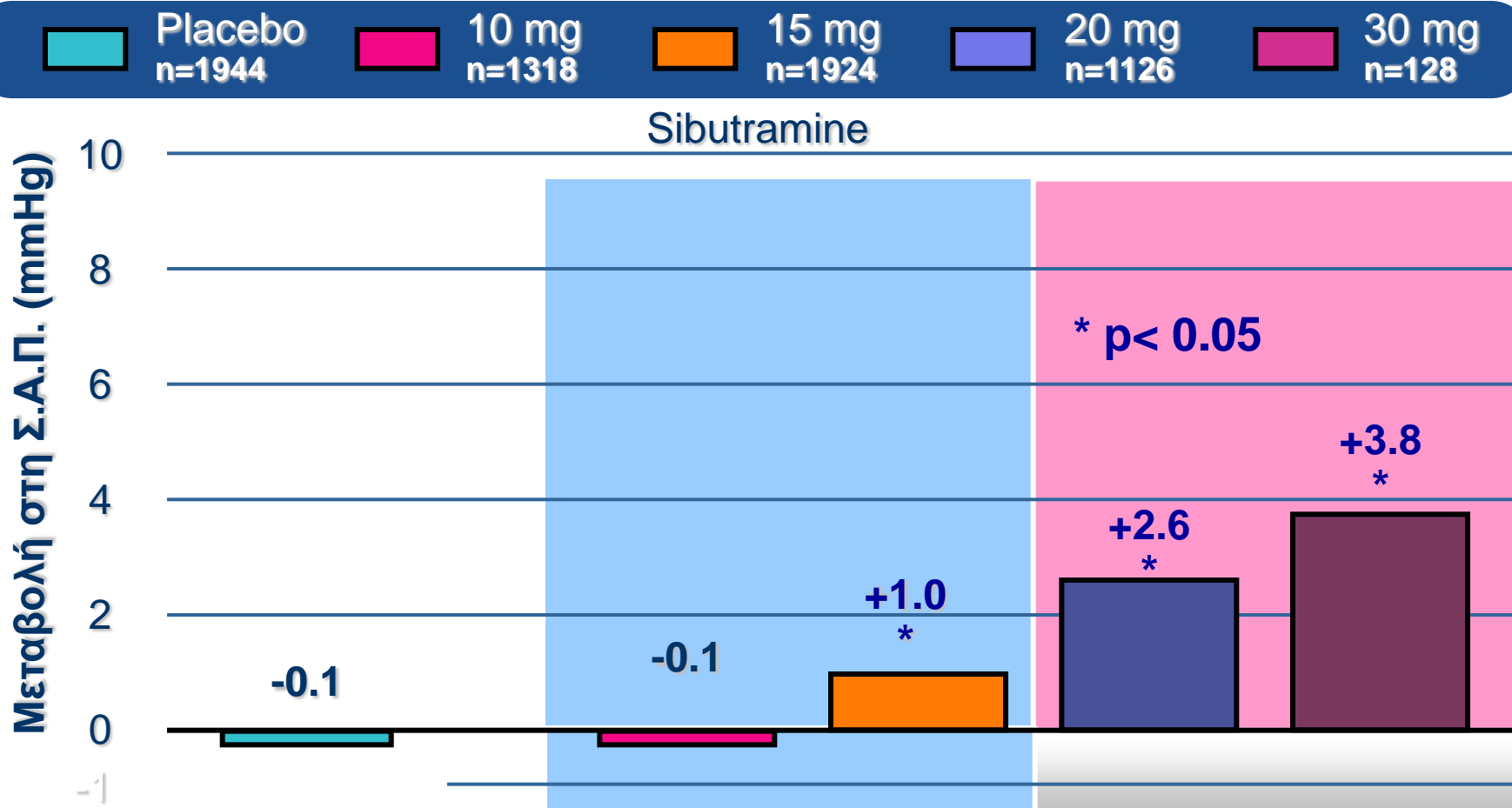
Control Όλοι ασθενείς $\geq 5\%$ απώλεια $\geq 10\%$ απώλεια



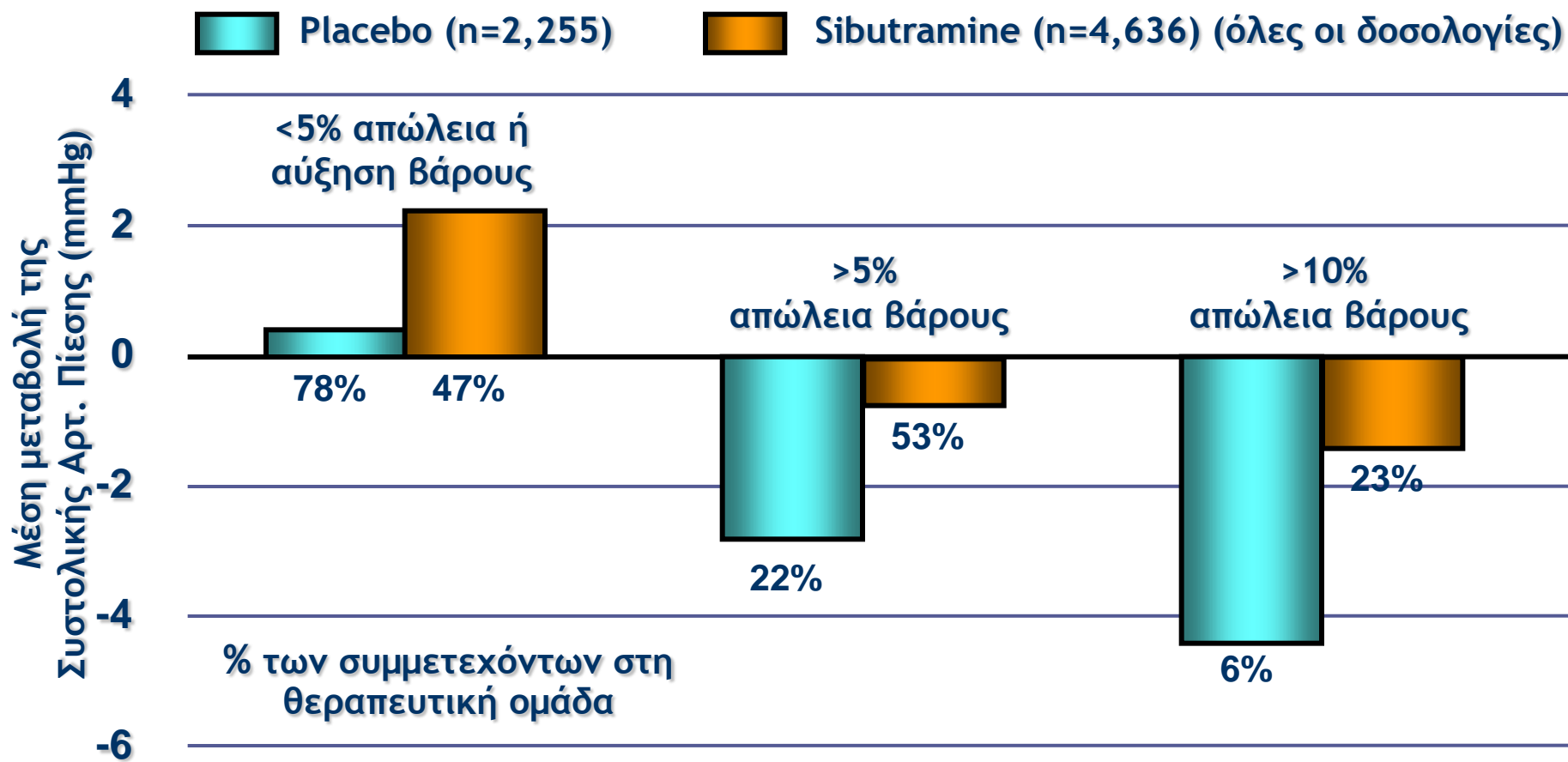
Η Σιμπουτραμίνη σε δοσολογία 15mg βελτιώνει το λιπιδαιμικό profile ατόμων με διαβήτη τύπου 2



Η δοσοεξαρτώμενη επίδραση της Σιμπουτραμίνης στην αρτηριακή πίεση



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



Ανεπιθύμητες ενέργειες της Σιμπουτραμίνης

<u>Ανεπιθύμητες</u>	<u>Placebo</u>	<u>Σιμπουτραμίνη</u>
Πονοκέφαλος	18.6 %	30.3 %
Ξηροστομία	4.2 %	17.2 %
Ανορεξία	3.5 %	13.0 %
Δυσκοιλιότητα	6.0 %	11.5 %
Αϋπνία	4.5 %	10.7 %
Ζάλη	3.4 %	7.0 %
Ναυτία	2.8 %	5.9 %
Νευρικήτητα	2.9 %	5.2 %
Δυσπεψία	2.6 %	5.0 %

Αντένδειξη:

**Πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου - Πρόσφατο ΑΕΕ - Αρρυθμιστη Υπέρταση
- Αρρυθμίες**

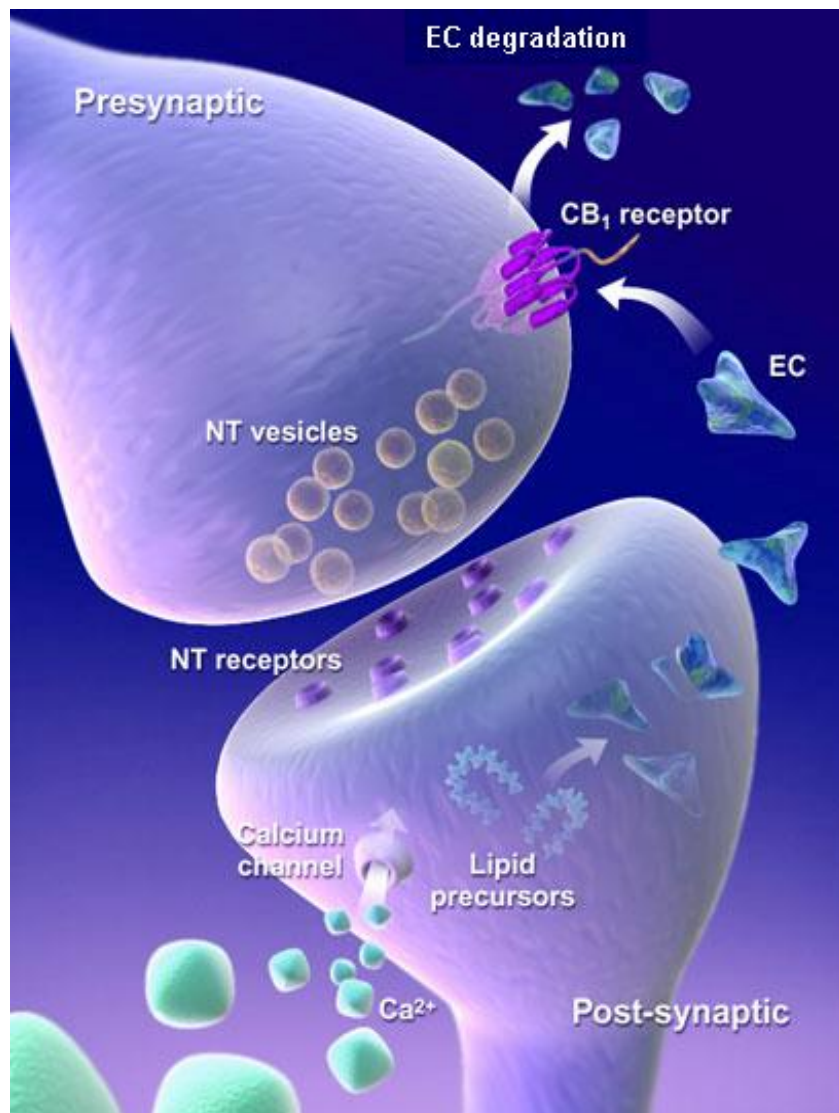


Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

- 1) Xenical
- 2) Reductil
- 3) Acomplia



Ο Μηχανισμός δράσης του Ριμόναμπαντ: Αποκλειστής των CB₁ & CB₂ υποδοχέων των ενδοκανναβινοειδών



- Ενδοκανναβινοειδή:

- Συντίθενται μετασυναπτικά
- Ενεργοποιούν τους CB₁ προσυναπτικούς υποδοχείς & αποσυντίθενται αμέσως

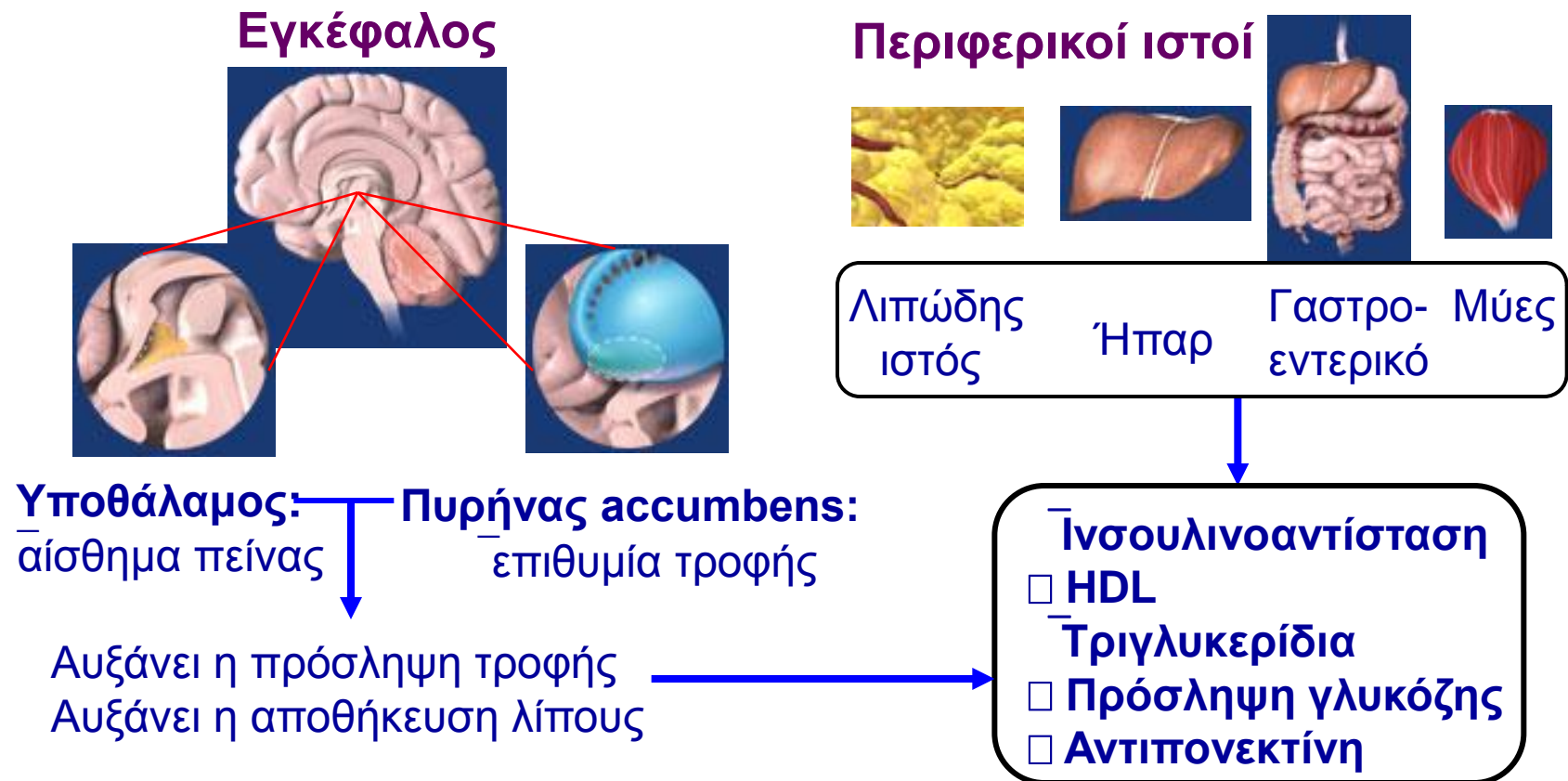
- CB₁ υποδοχείς:

Παίζουν ρόλο

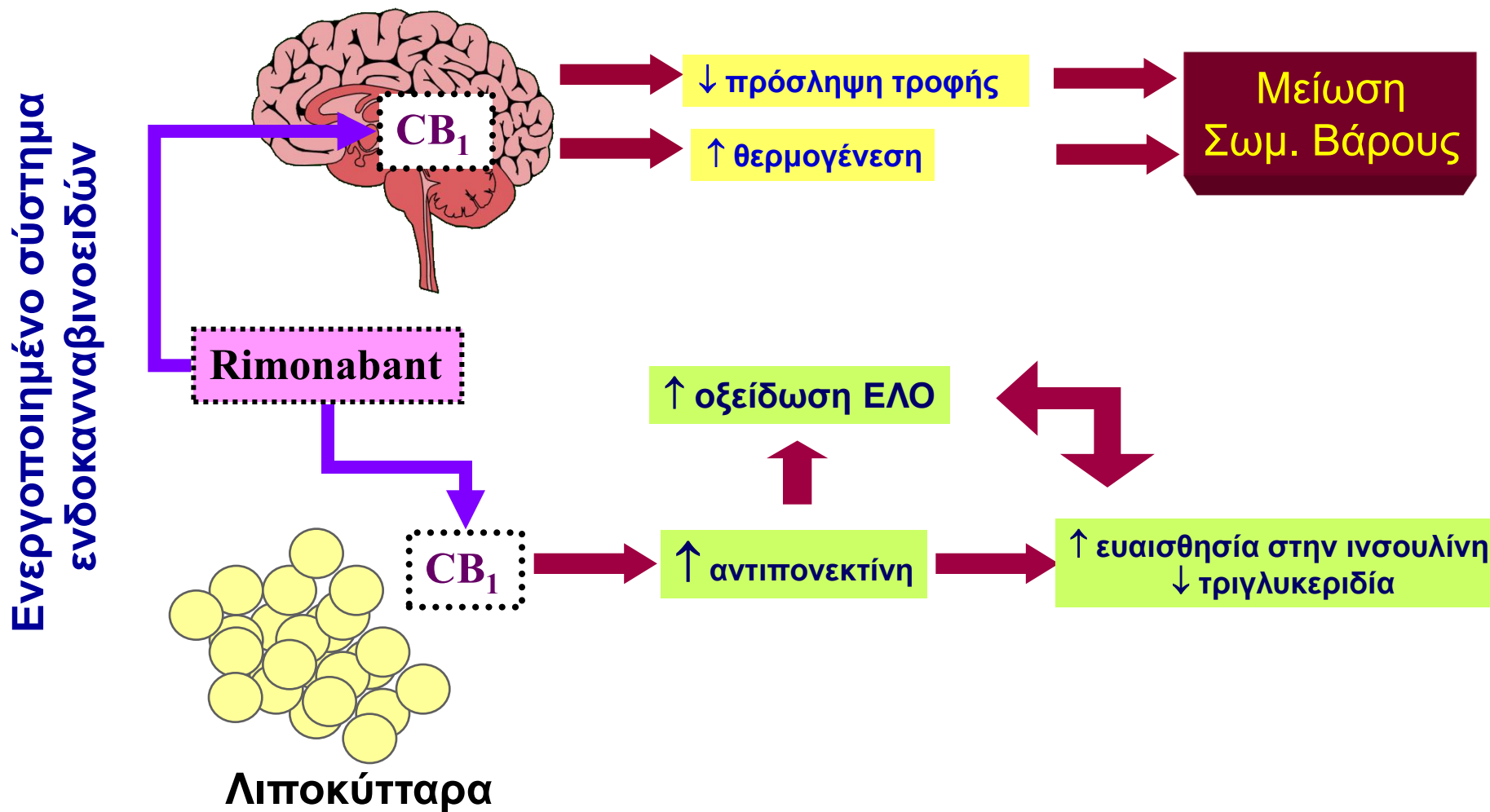
- Στην πρόσληψη τροφής
- Στο ενεργειακό ισοζύγιο
- Στο μεταβολισμό της γλυκόζης



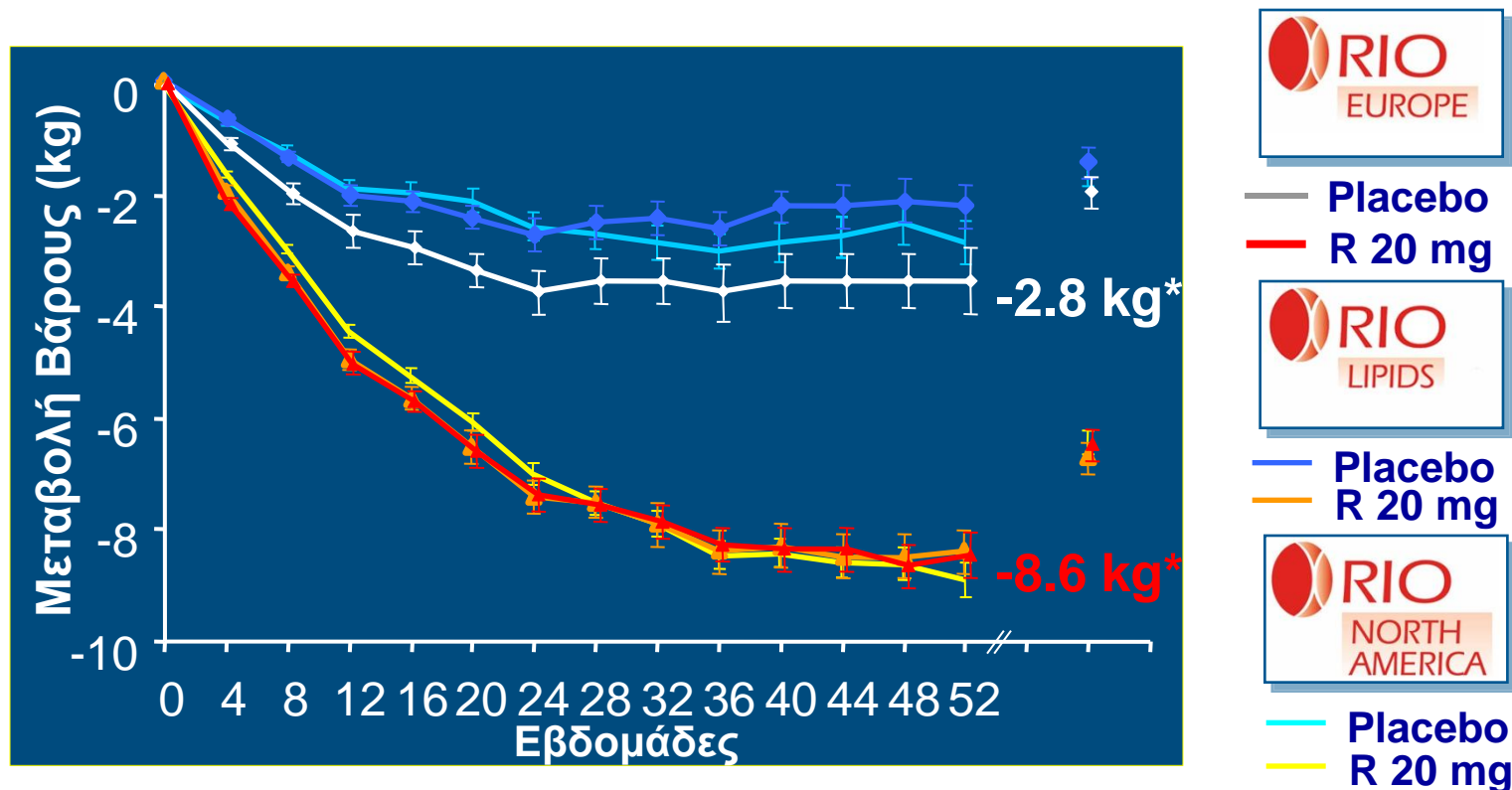
Κεντρικά & περιφερικά σημεία δράσης του Ενδοκανναβινοειδούς Συστήματος & οι συνέπειες της υπερδραστηριότητάς του



Σχηματικά ο μηχανισμός δράσης του Ριμόναμπαντ



Η μέση απώλεια βάρους μετά χορήγηση Ριμόναμπαντ επί 1 έτος, σε 3 μελέτες (RIO studies)



* Data shown for 3 pooled studies completers p<0.001



RIO-Diabetes: μείωση της HbA_{1c} υπό Ριμόναμπαντ, σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2



Placebo
n=317

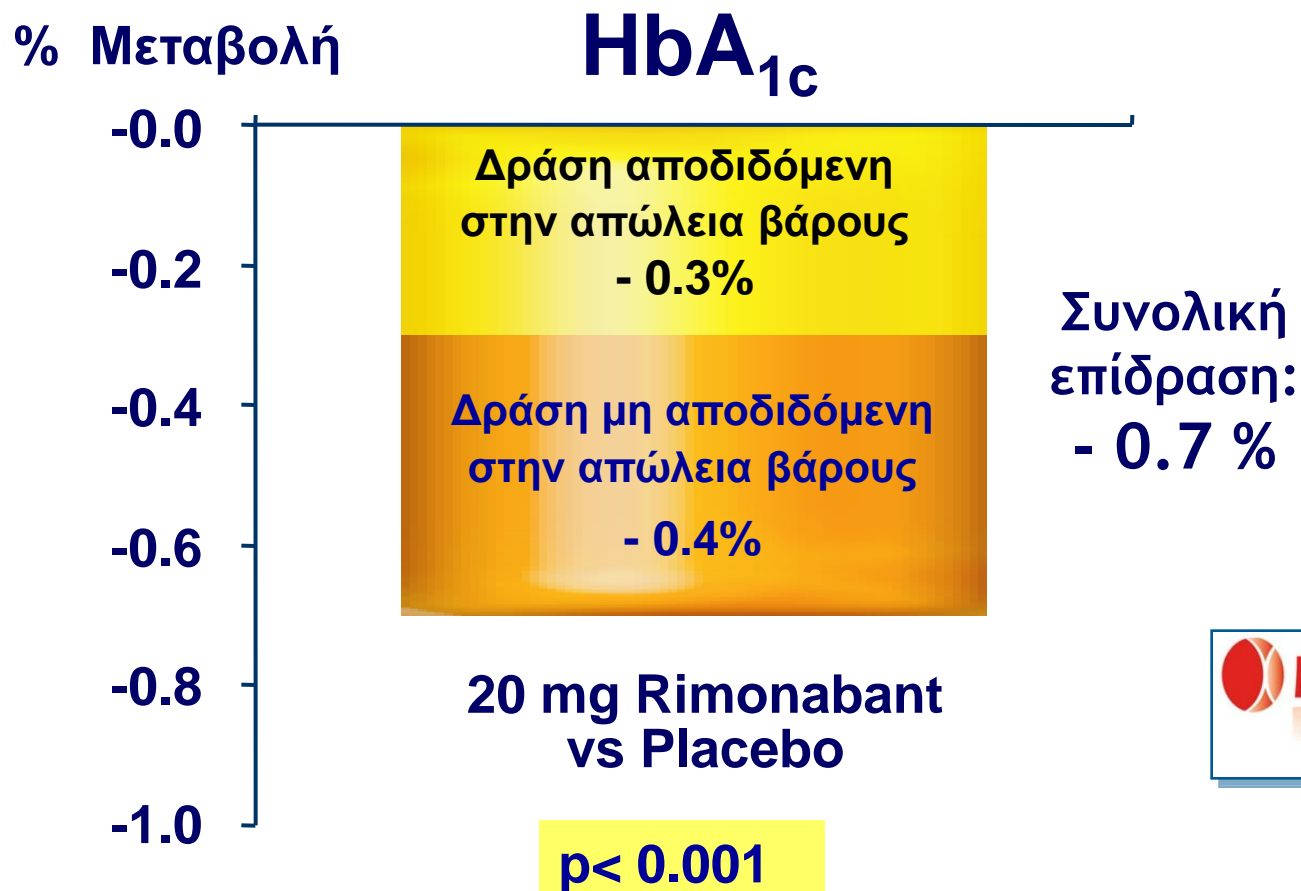
Rimonabant
5 mg
n=330

Rimonabant
20 mg
n=315

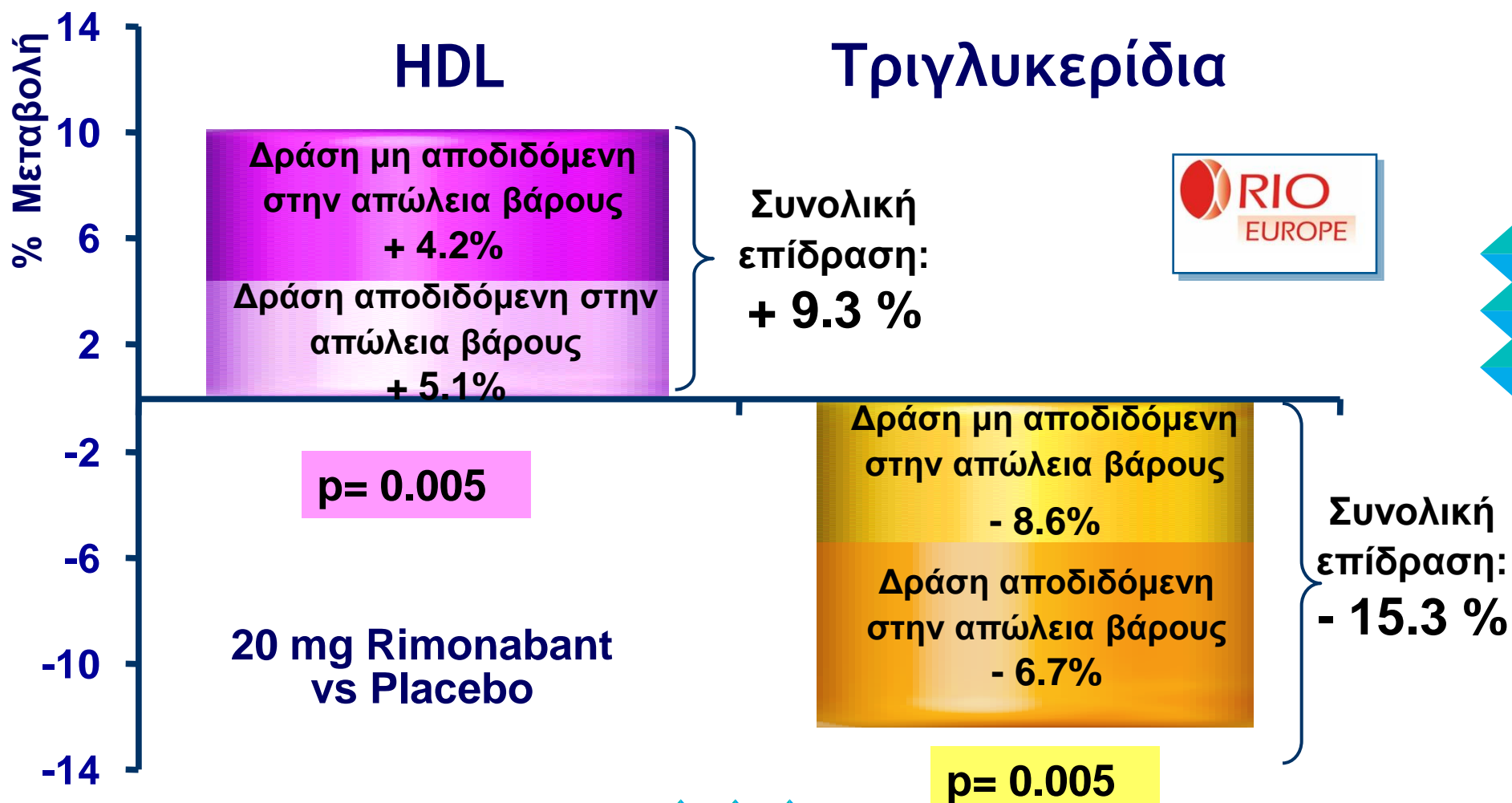
	Placebo n=317	Rimonabant 5 mg n=330	Rimonabant 20 mg n=315
Αρχική τιμή (%)	7.2 ± 0.9	7.3 ± 0.8	7.3 ± 0.8
Τελική τιμή μετά 1 έτος (%)	7.3 ± 1.1	7.2 ± 1.1	6.7 ± 0.9
Απόλυτος Μεταβολή	0.1 ± 1.0	-0.1 ± 1.0	-0.6 ± 0.8
Μεταβολή σε σχέση με placebo		-0.2 ± 0.1*	-0.7 ± 0.1**
		*p=0.035	**p<0.001



RIO-Diabetes: βελτίωση της HbA_{1c} υπό Ριμόναμπαντ, με την απώλεια βάρους



RIO-Europe: βελτιώσεις HDL & τριγλυκεριδίων υπό Ριμόναμπαντ, προσαρμοσμένες με την απώλεια βάρους



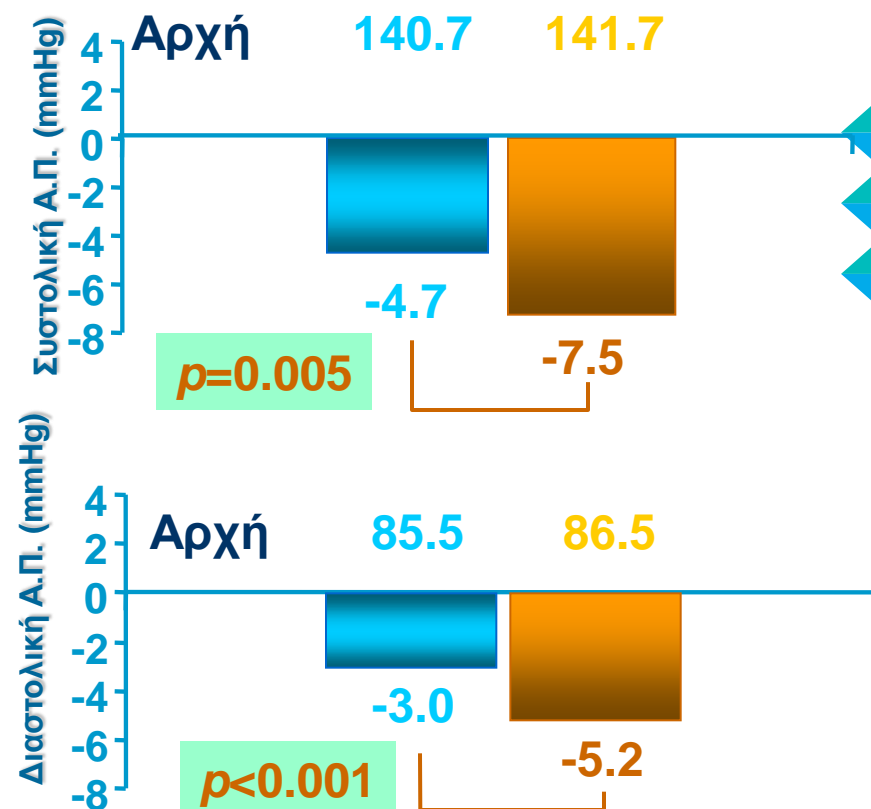
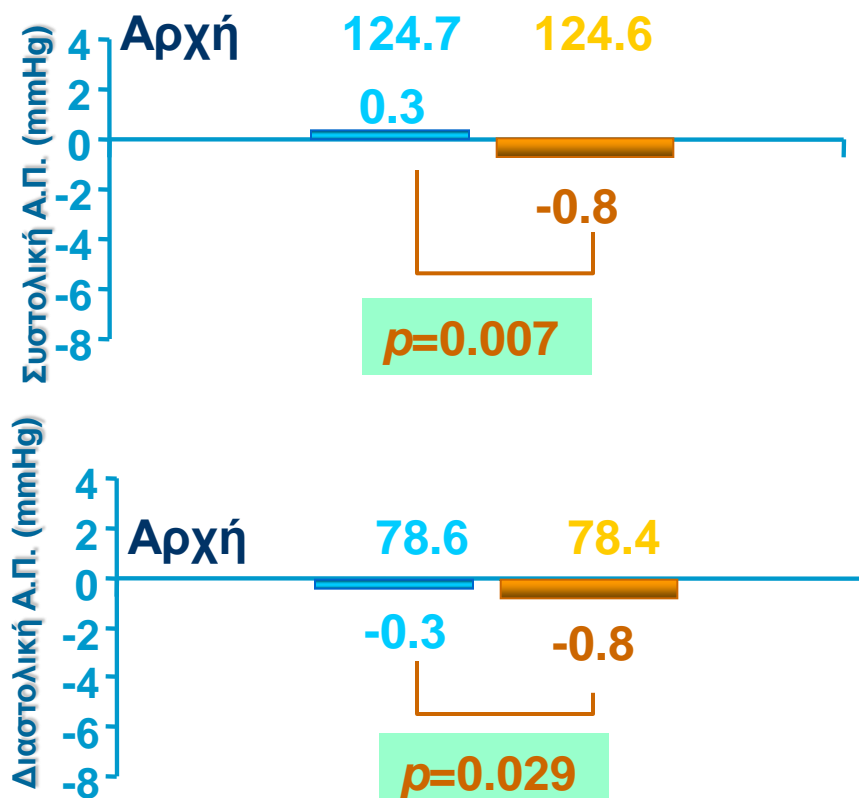
Οι μεταβολές της Αρτηριακής Πίεσης συνολικά στις μελέτες RIO, στο 1 έτος χορήγησης Ριμόναμπαντ

ΑΤ $\geq 140/90$ mmHg (Rio-North America, Rio-Europe & Rio-Lipids)
ή ΑΤ $\geq 130/85$ mmHg Rio-Diabetes.

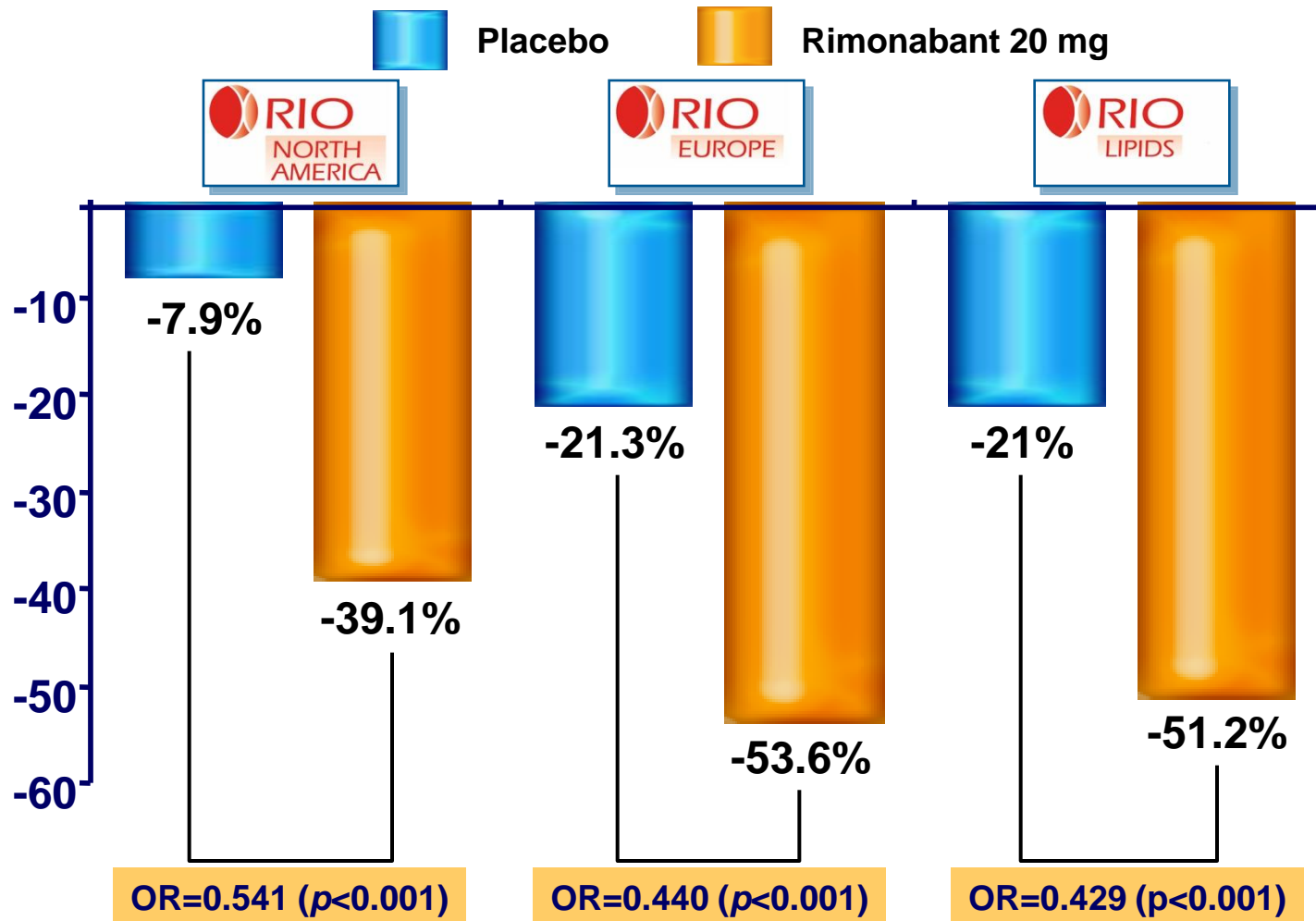
■ Placebo ■ Rimonabant 20 mg

Όλοι οι μελετηθέντες

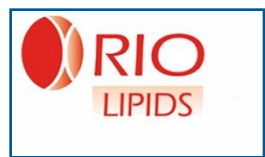
Αρχικά με \uparrow Αρτ. Πίεση



Μείωση της ύπαρξης Μεταβολικού Συνδρόμου, μετά απώλεια βάρους, με Ριμόναμπαντ ή χωρίς (Rio-Programms)



RIO-Lipids: Ανεπιθύμητες ενέργειες



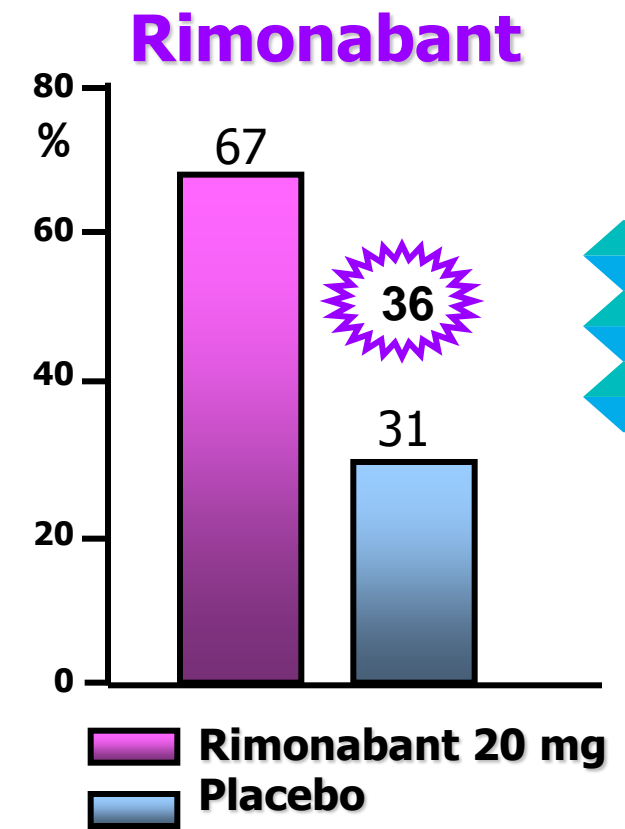
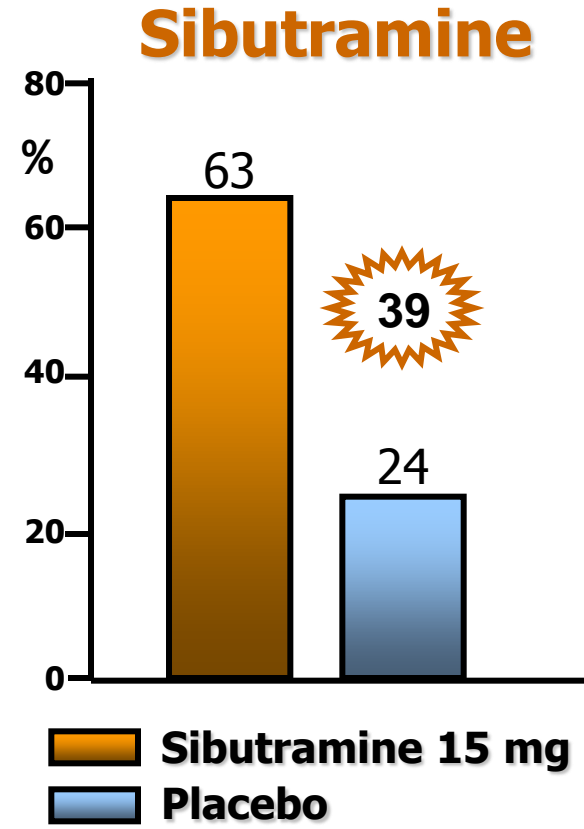
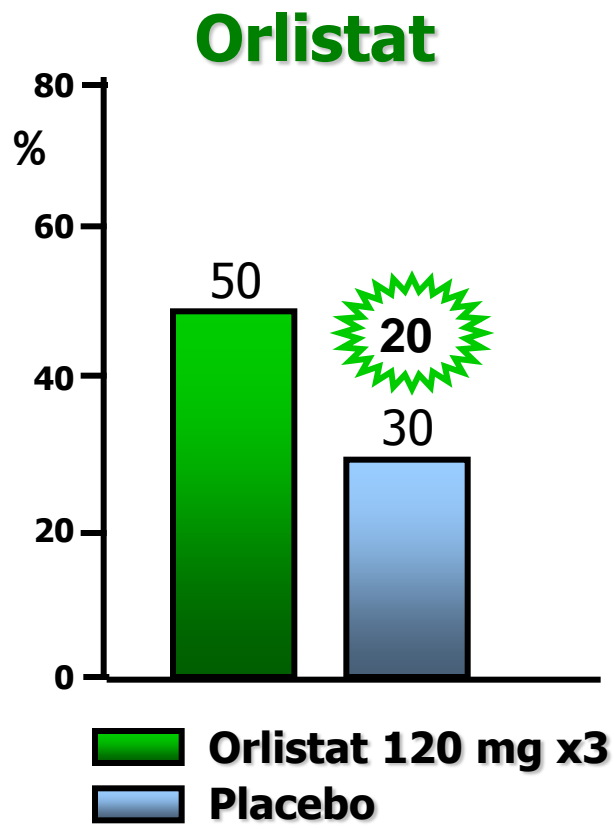
	Placebo n=342 %	Rimonabant 5 mg n=345 %	Rimonabant 20 mg n=346 %
Ναυτία	3.2	7.2	12.7
Ζάλη	6.7	8.4	10.4
Γρίππη	5.3	6.1	9.5
Άγχος	3.8	2.9	8.7
Διάρροια	4.1	6.4	7.2
Αϋπνία	2.6	4.1	6.4

Αντένδειξη:

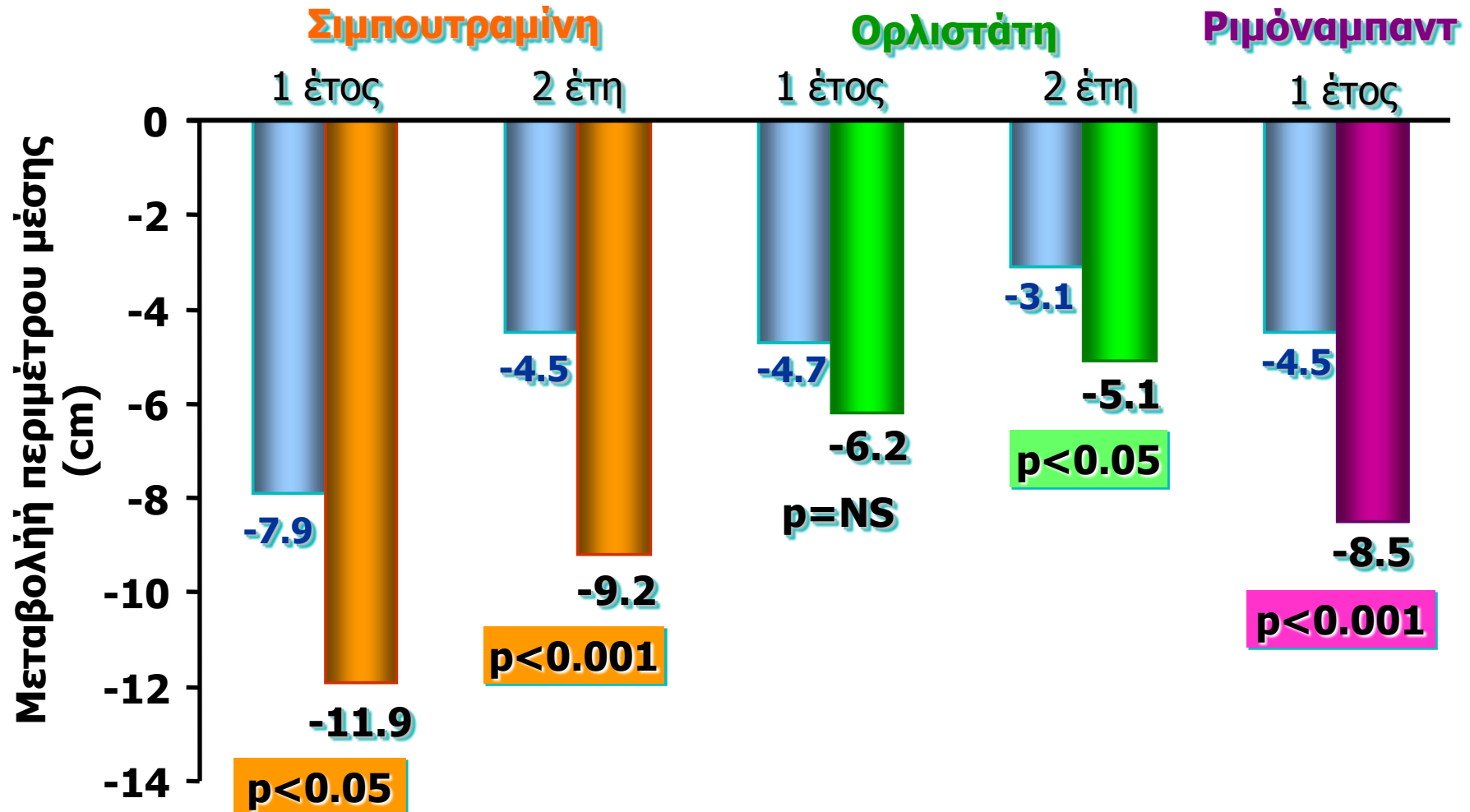
Ιστορικό ψυχιατρικής νόσου - Ιστορικό ή ενδείξεις κατάθλιψης



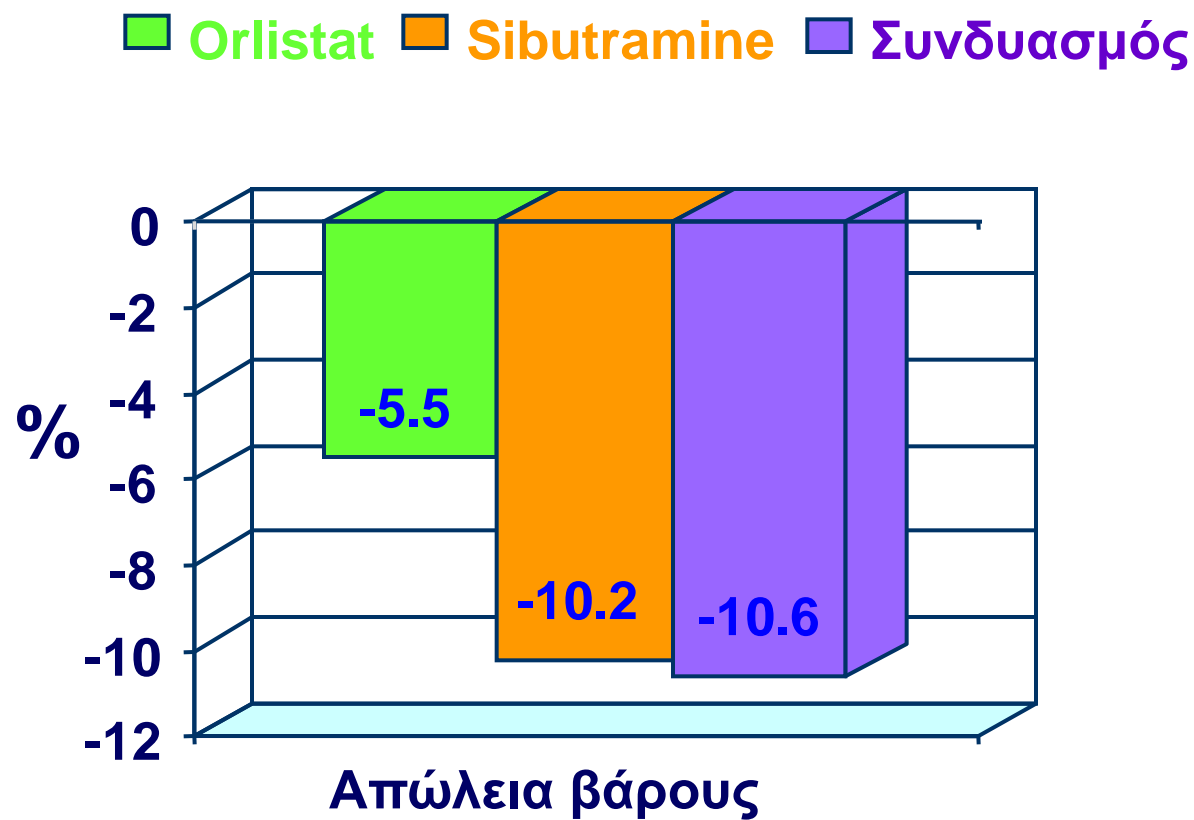
Σύγκριση αποτελεσματικότητας Ορλιστάτης, Σιμπουτραμίνης & Ριμόναμπαντ, με βάση το ποσοστό που επιτυγχάνει απώλεια βάρους >5% του αρχικού σωματικού βάρους, σε 1 έτος

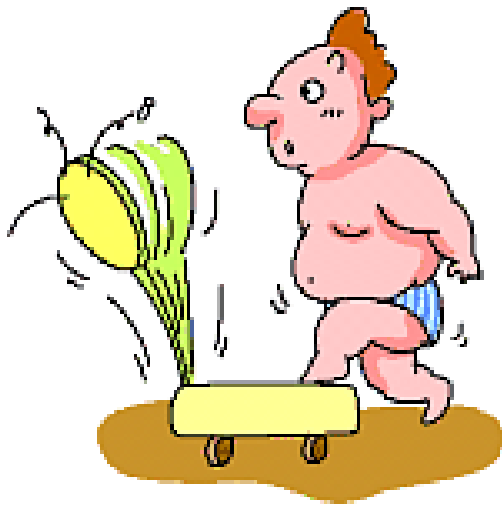


Σύγκριση της επίδρασης στην Περίμετρο της Μέσης της Ορλιστάτης, Σιμπουτραμίνης & Ριμόναμπαντ



Μελέτη χορήγησης Ορλιστάτης, Σιμπουτραμίνης & του συνδυασμού τους, σε παχύσαρκες γυναίκες





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ