

Obesidad más allá del balance energético

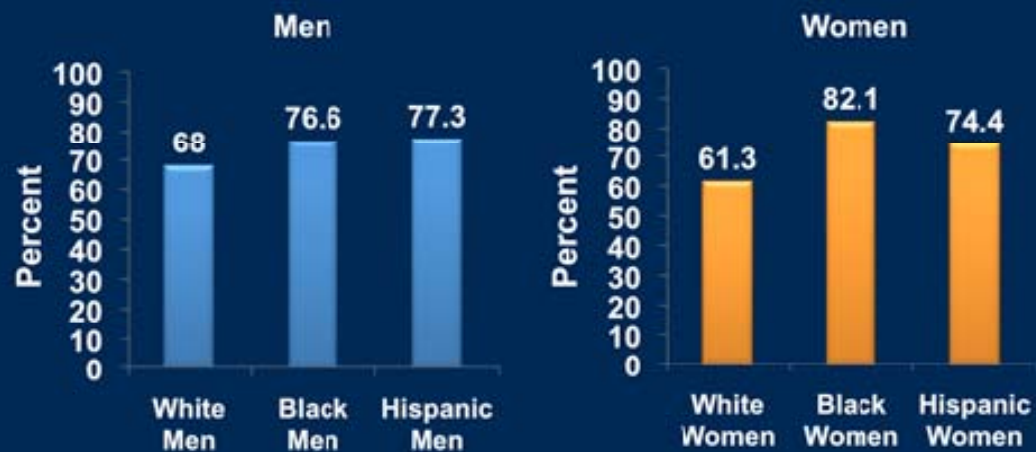
Academia Valenciana de Medicina

Profesor Antonio Picó



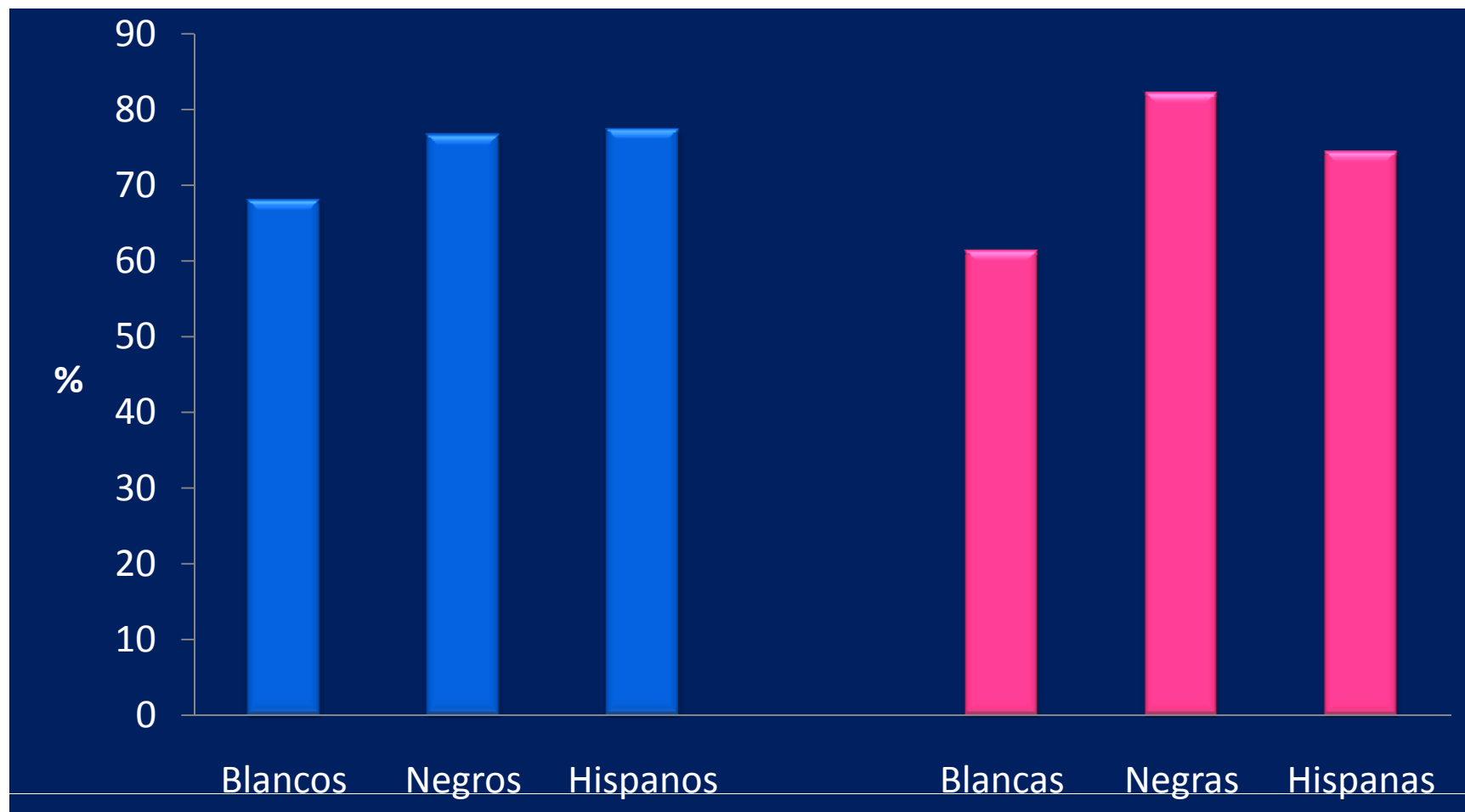
La obesidad en números

Prevalence of Overweight (BMI \geq 25) by Gender and Ethnicity (Age \geq 20 Years)

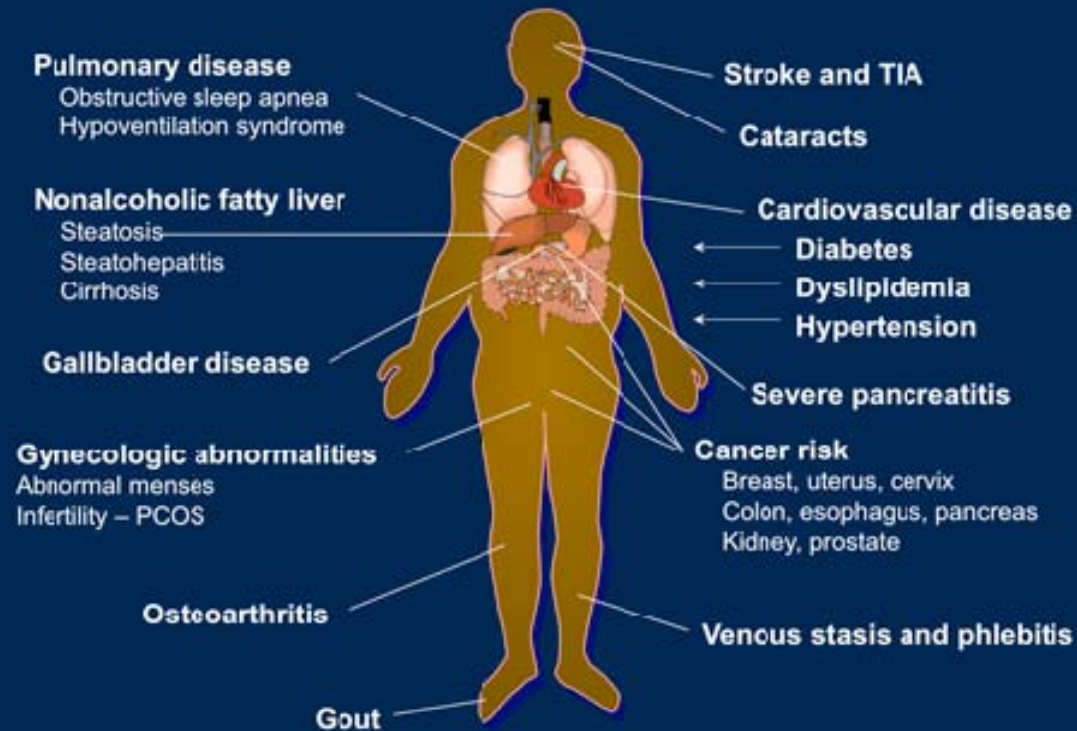


Data from Flegal K, et al. JAMA. 2012;307(5):491-497.

Prevalencia de sobrepeso en USA por sexo y etnia

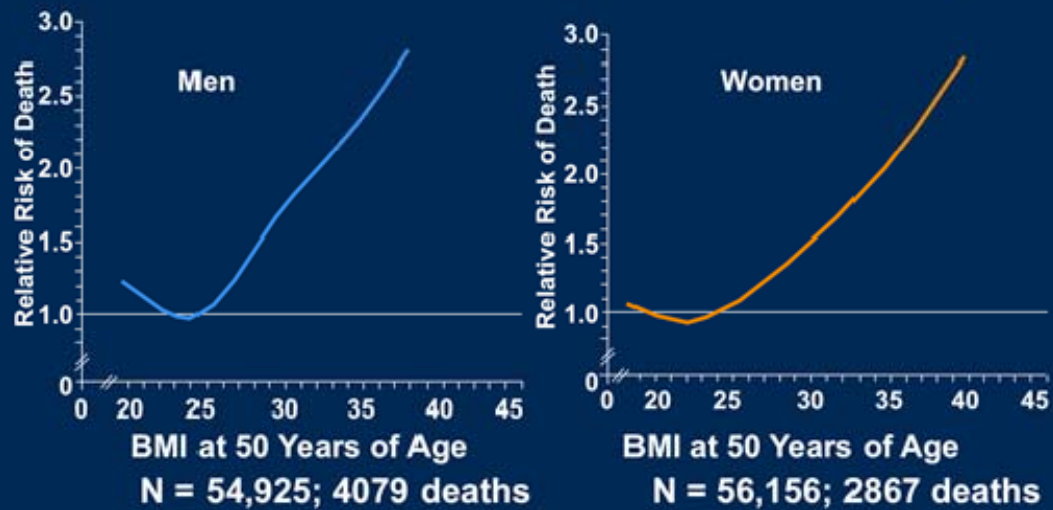


Medical Complications of Obesity



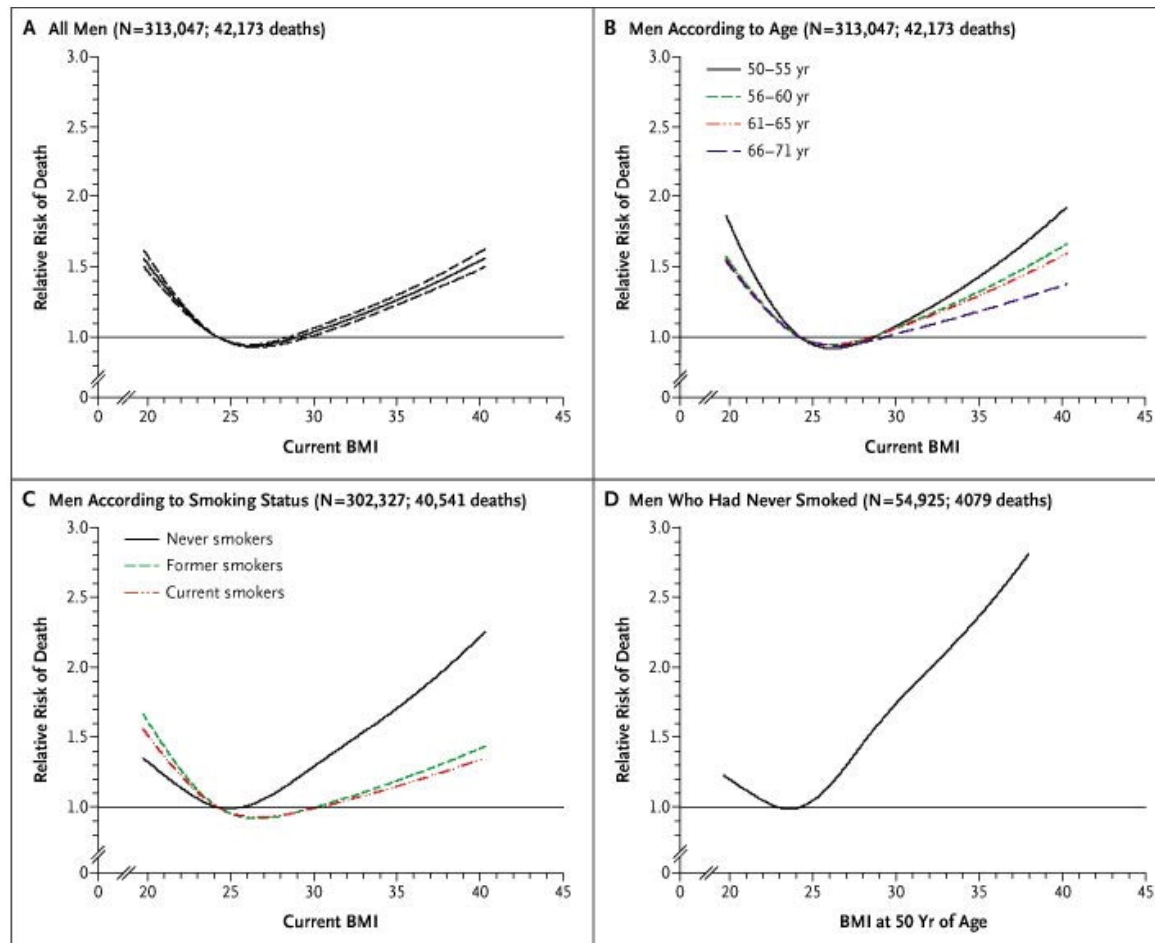
Silver Spring, MD. The Obesity Society.

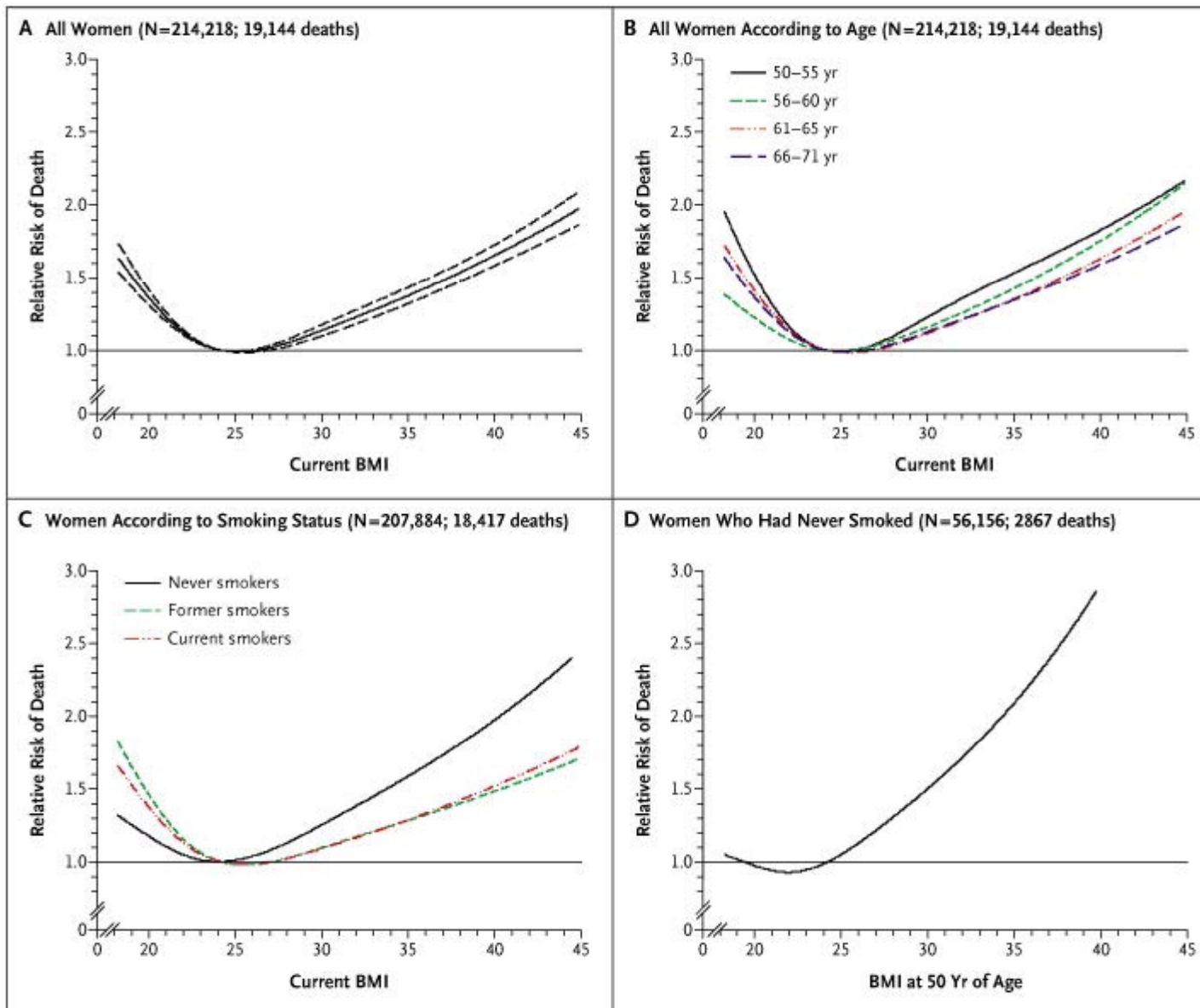
Relative Risk of Death in Relation to BMI Among Men and Women—NIH AARP Study



Adapted from Adams IK, et al. *N Engl J Med.* 2006;355(8):763-778.

NEJM 2006, ADAMS



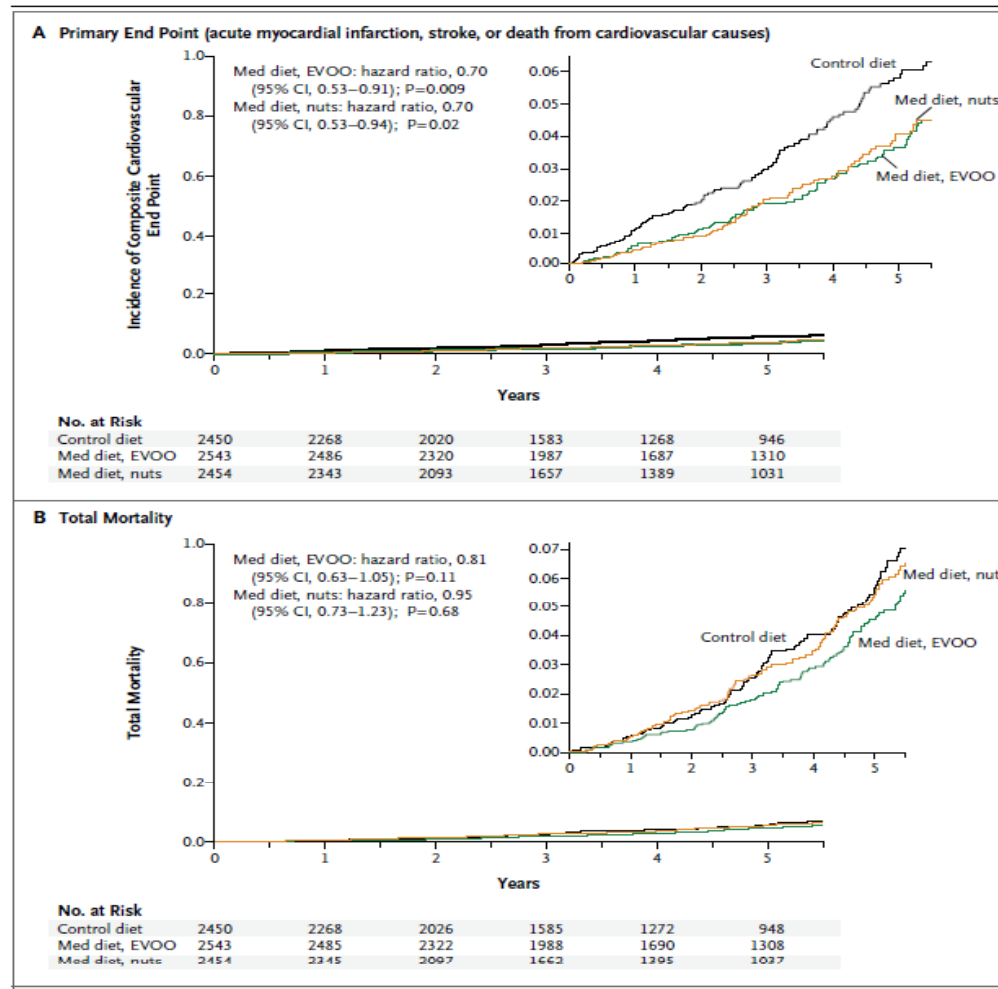


Outline

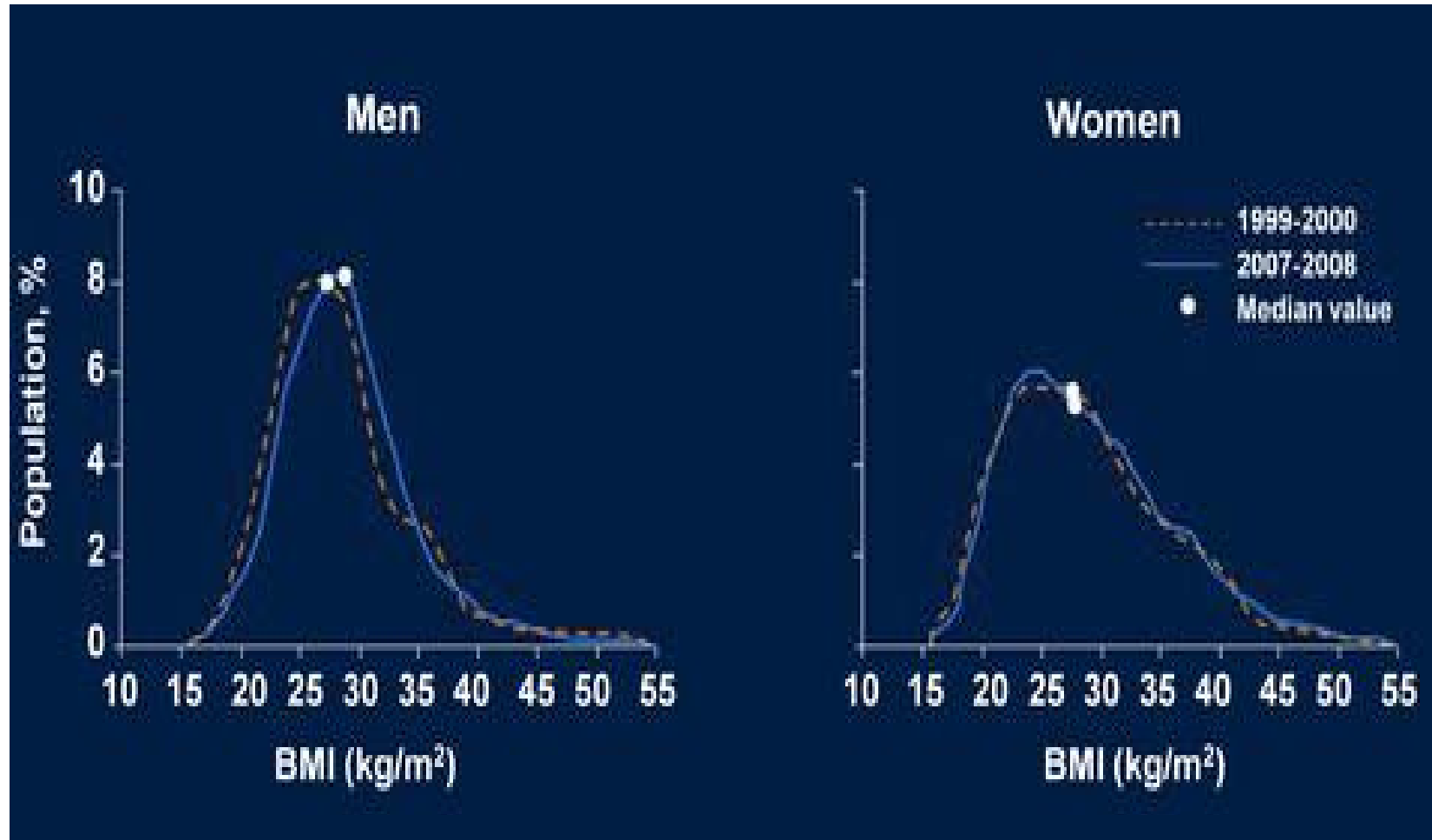
- **Obesity produces risks of disease**
- **Environmental factors in obesity**
- **Genetic factors in obesity**
- **Eating habits affect obesity**
- **Energy expenditure**
- **Multi-hormonal/neural control of body weight**
- **Gut signals affect feeding**
- **Gut microbiome and obesity**
- **Summary – weight loss improves risks**

Estudio PREDIMED_D

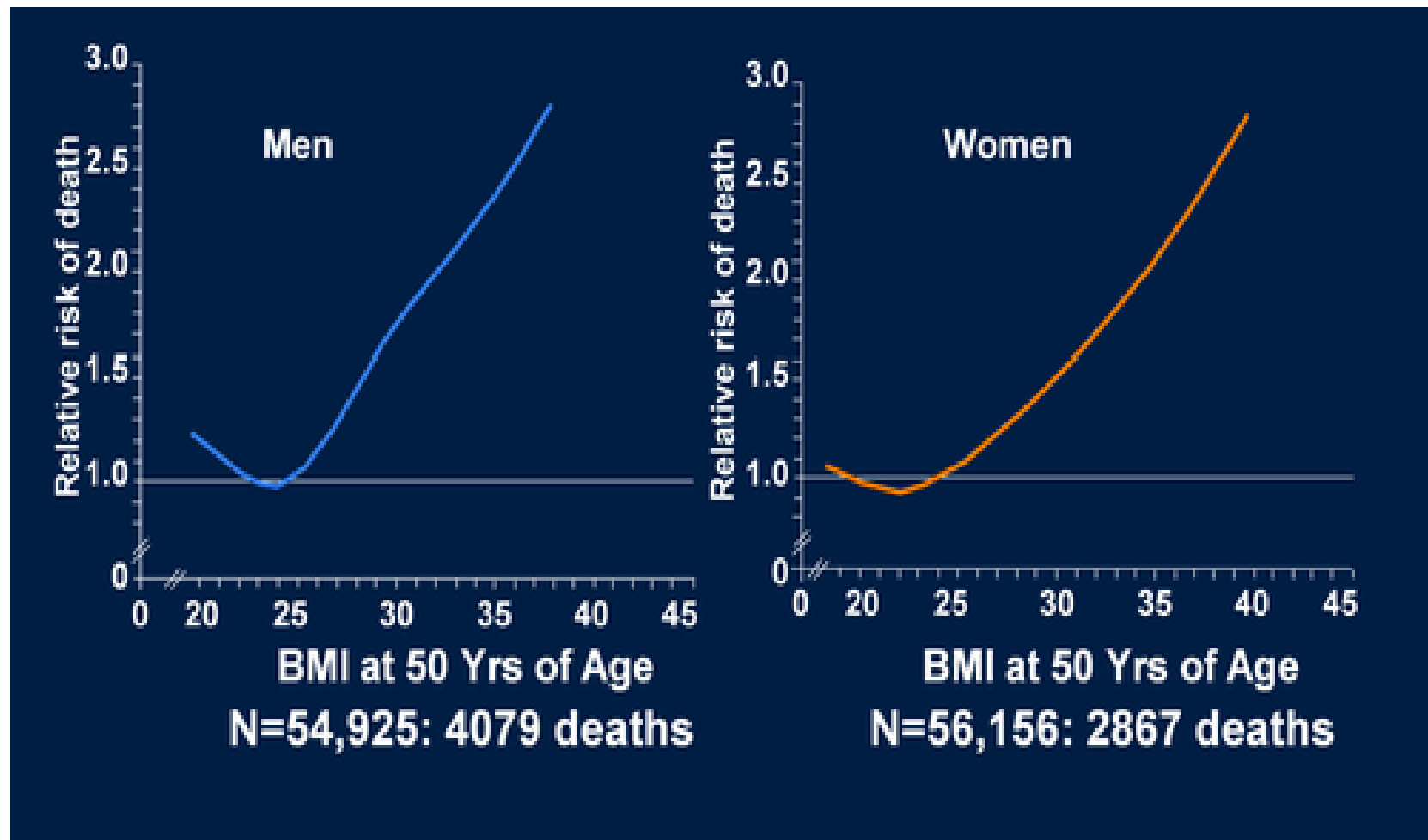
(N Engl J Med 2013)



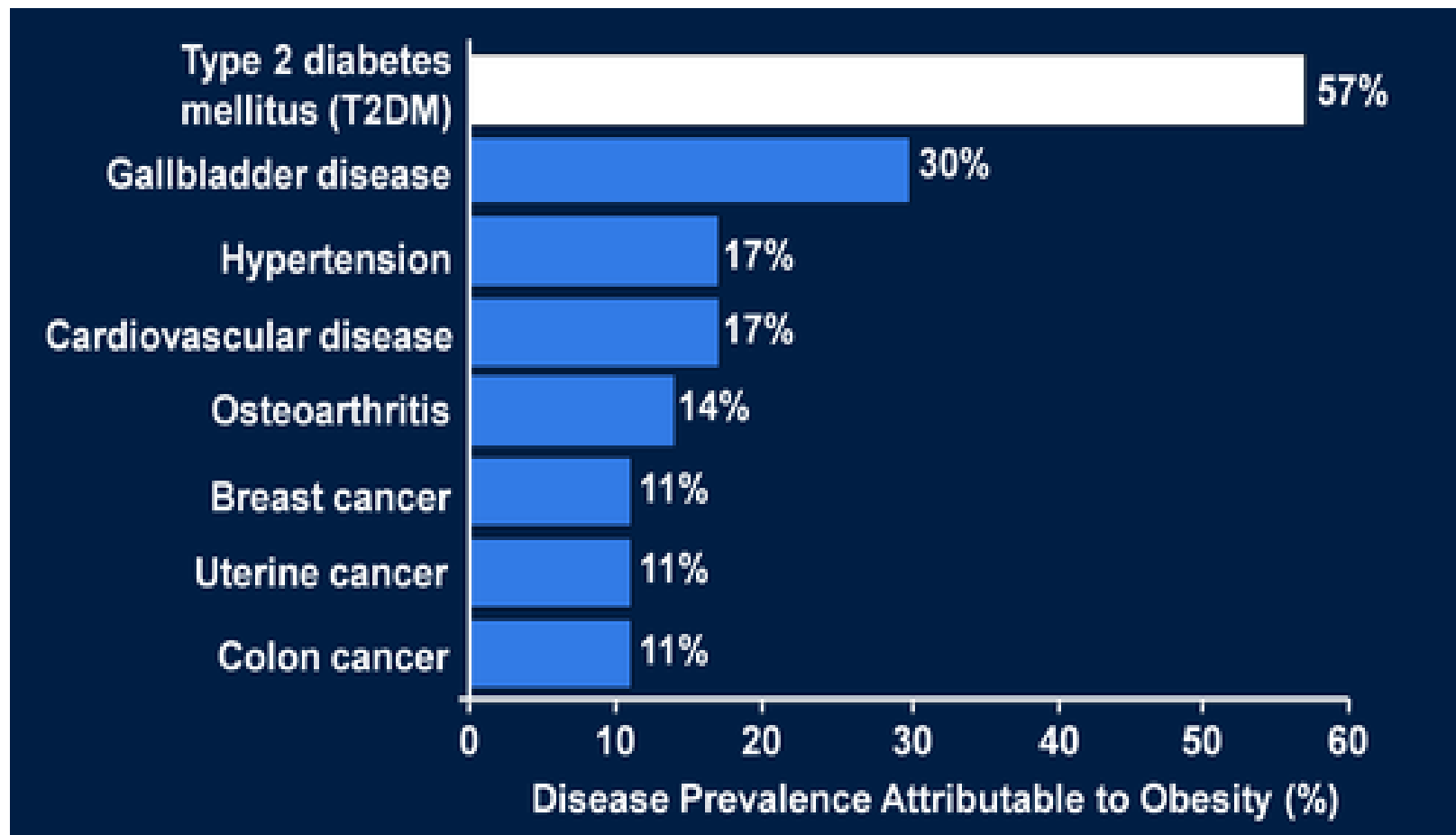
Distribución suavizada del IMC en hombres y mujeres de entre 40 y 59 años en 1999-2000 y 2007-2008



Riesgo relativo de muerte en relación al Índice de Masa Corporal (BMI) entre hombres y mujeres en el estudio NIH AARP



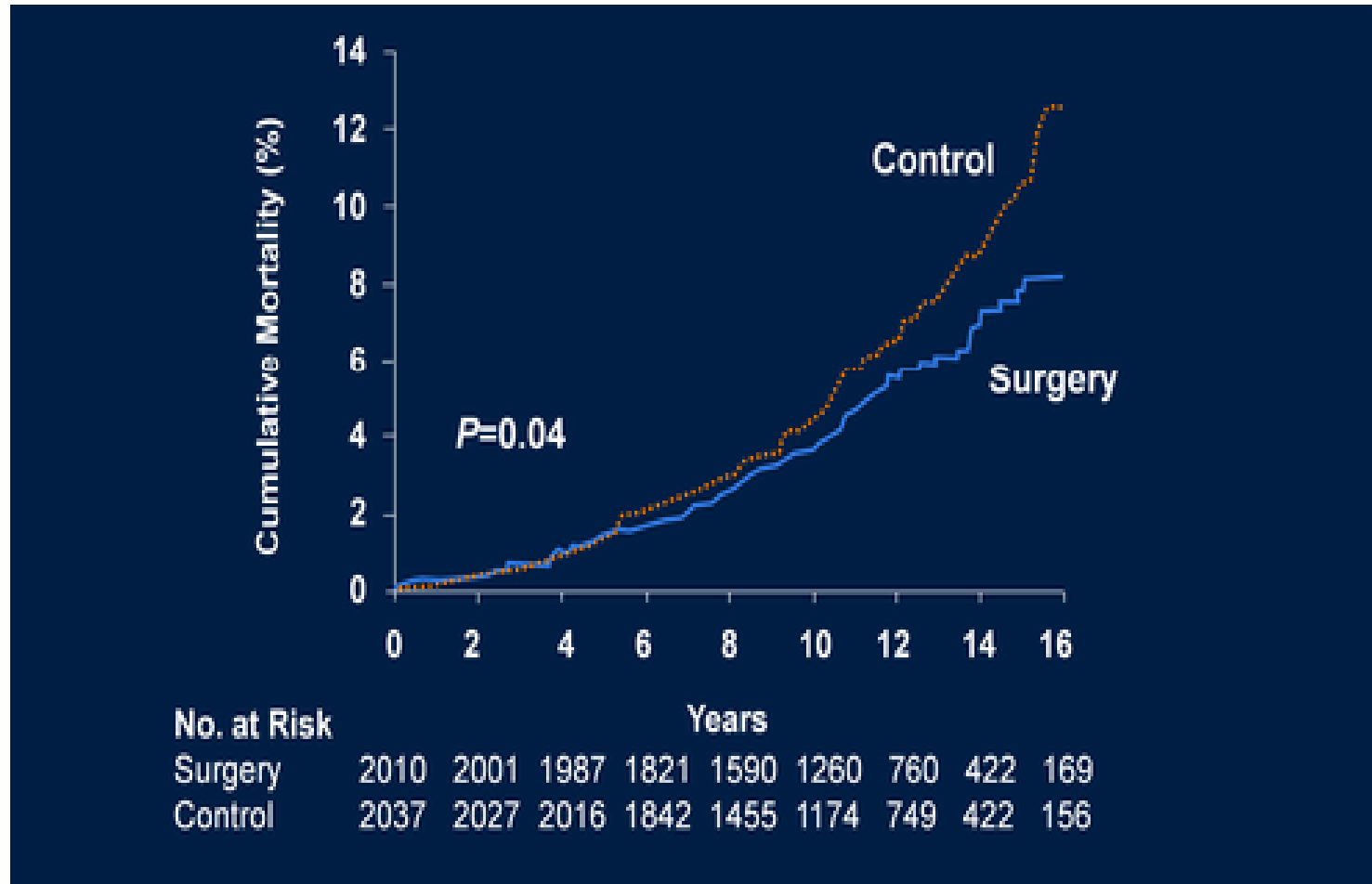
Proporción de la prevalencia de enfermedad atribuible a obesidad



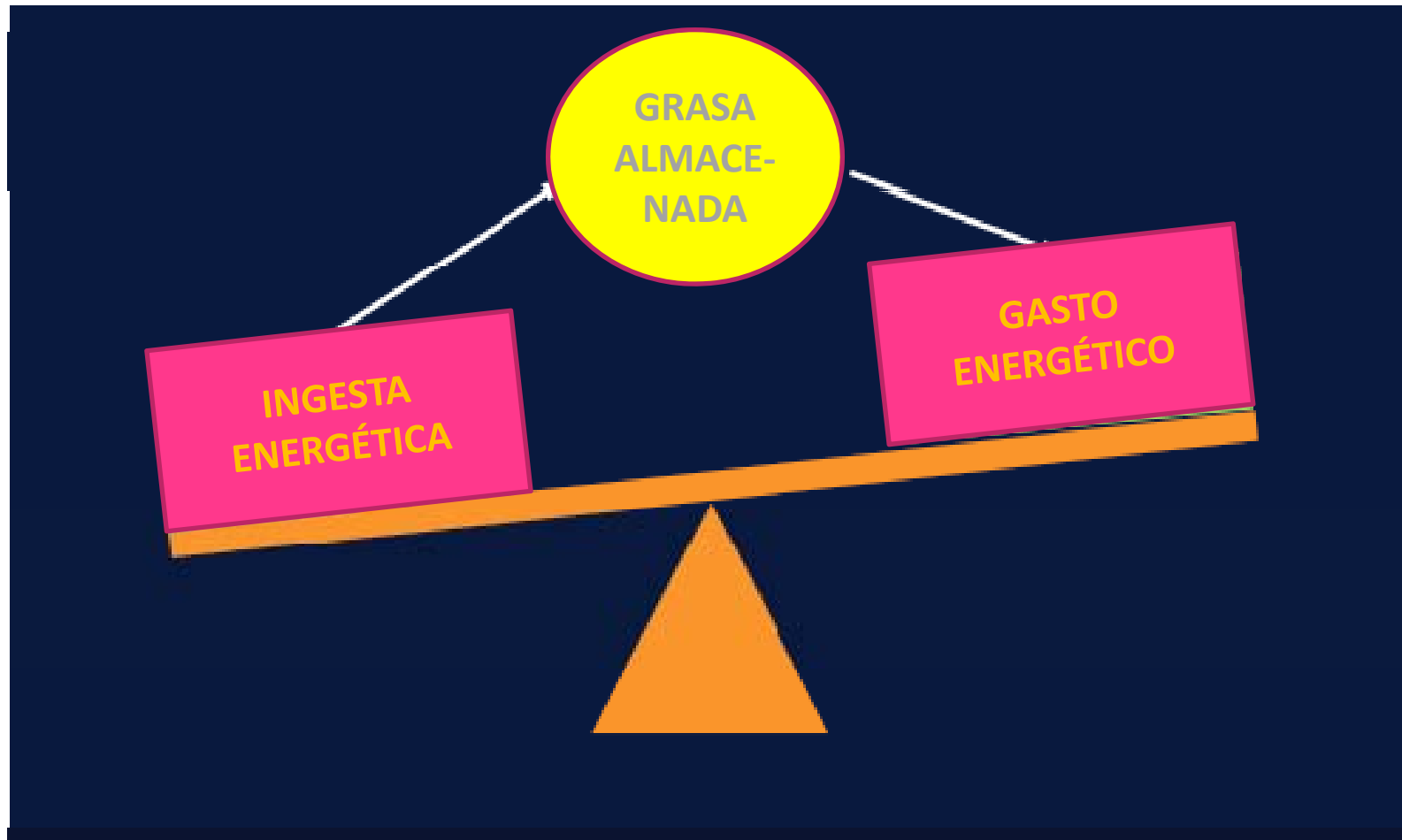
Beneficios de la pérdida de peso

- **Durante la fase aguda de pérdida de peso (balance energético negativo)**
 - Fuerte beneficio sobre el control glucémico
 - Reducción de LDL, HDL, TG y tensión arterial
- **Durante la fase de estabilización del peso**
 - Beneficios sobre los factores de riesgo
 - Fuerte beneficio sobre el control glucémico
 - Aumento de HDL y reducción de TG y TA
 - Mejoría de las comorbilidades
 - Prevención-reversibilidad de la DMT2 ?
 - Mejoría de las apneas nocturnas
 - Mejoría de la calidad de vida
 - ¿Reducción de la mortalidad?

Beneficios de la pérdida de peso



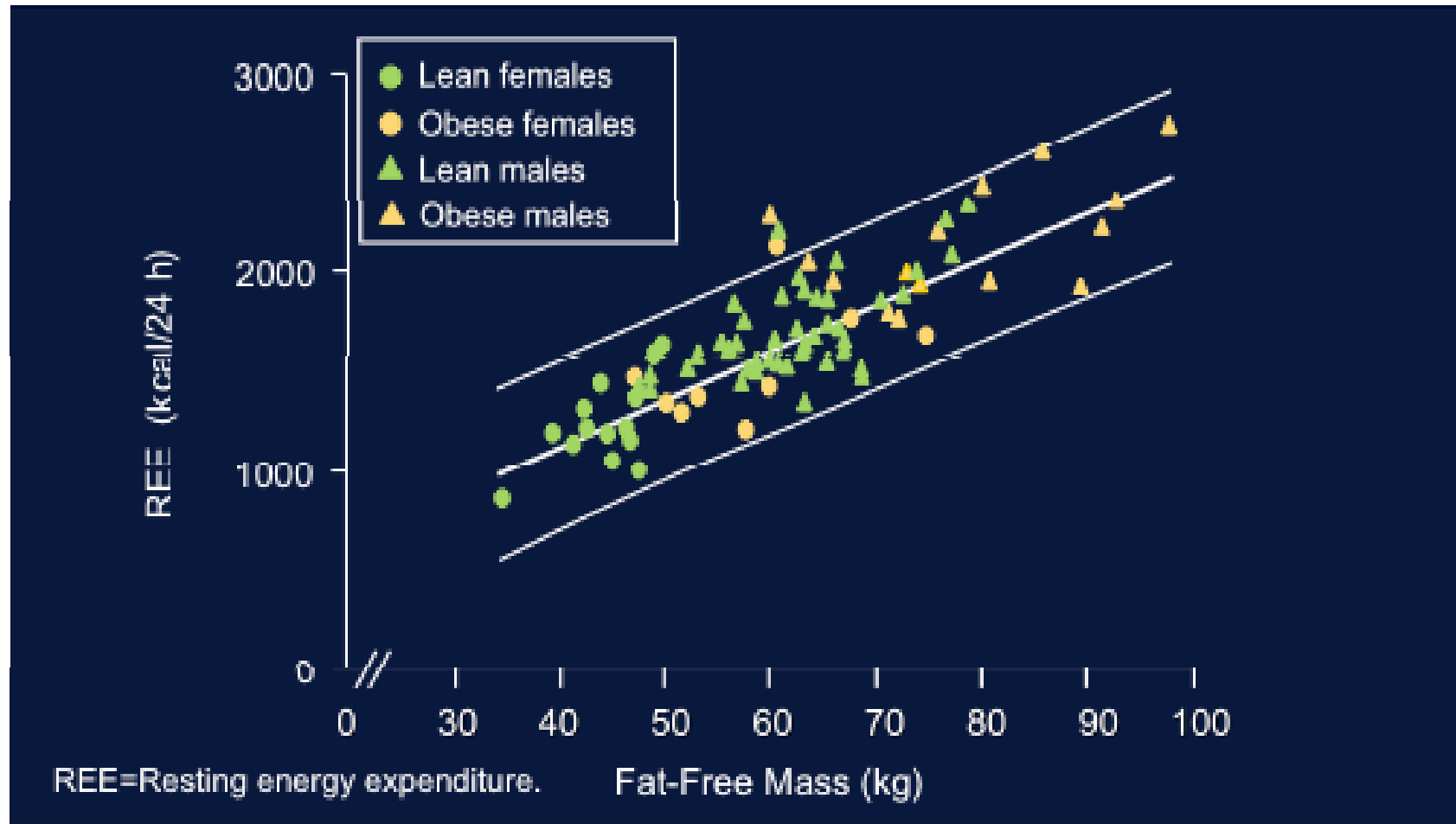
La obesidad está causada por un balance energético positivo mantenido largo tiempo



Expresiones sumamente habituales en la consulta

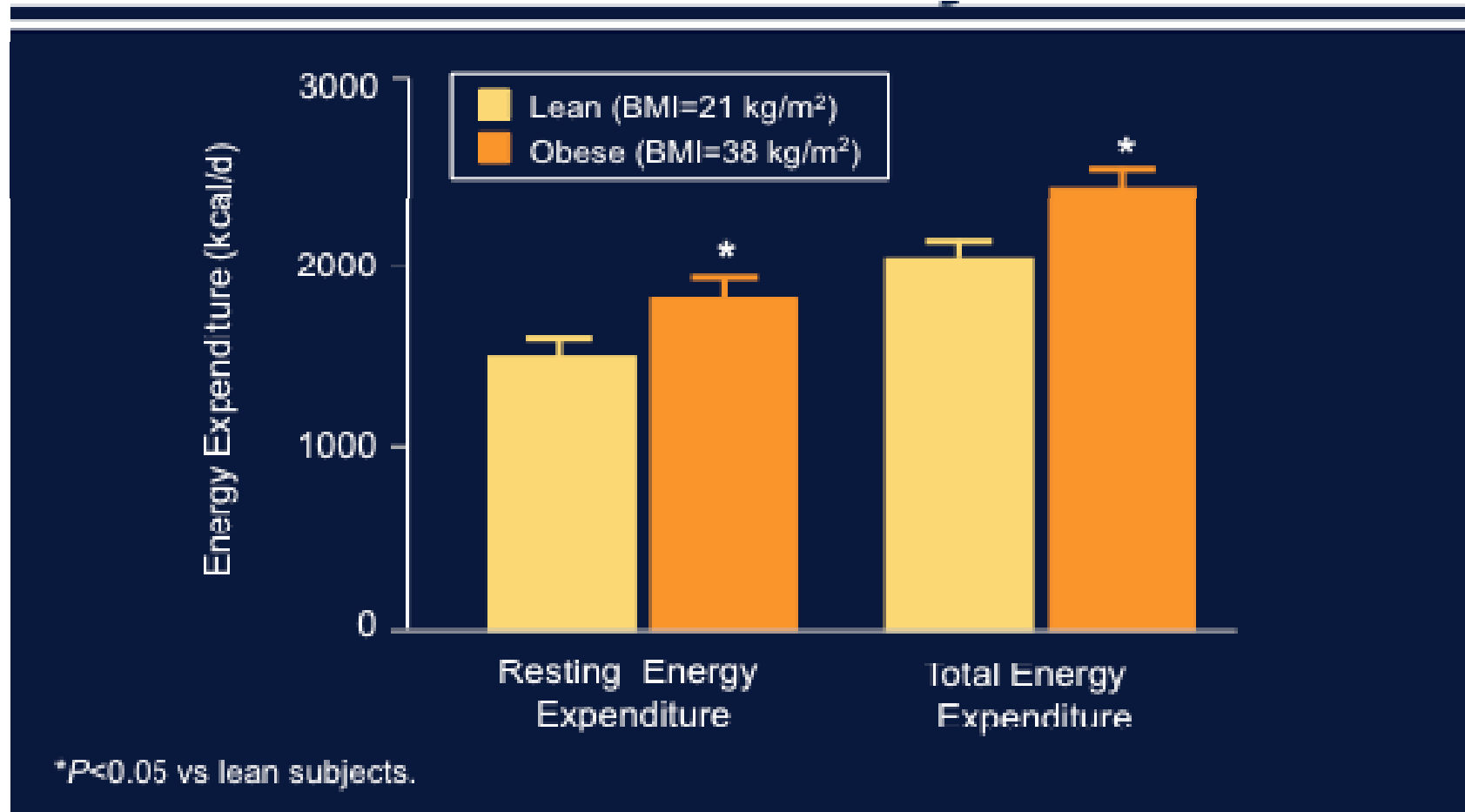
- Yo no como tanto para engordar lo que engordo ii
- Mi metabolismo tiene que ser muy lento ii
- Seguro que son “mis tiroides” ii

Relación entre gasto energético basal y masa libre de grasa



Owen OE. Mayo Clin Proc 1988;63:503-10

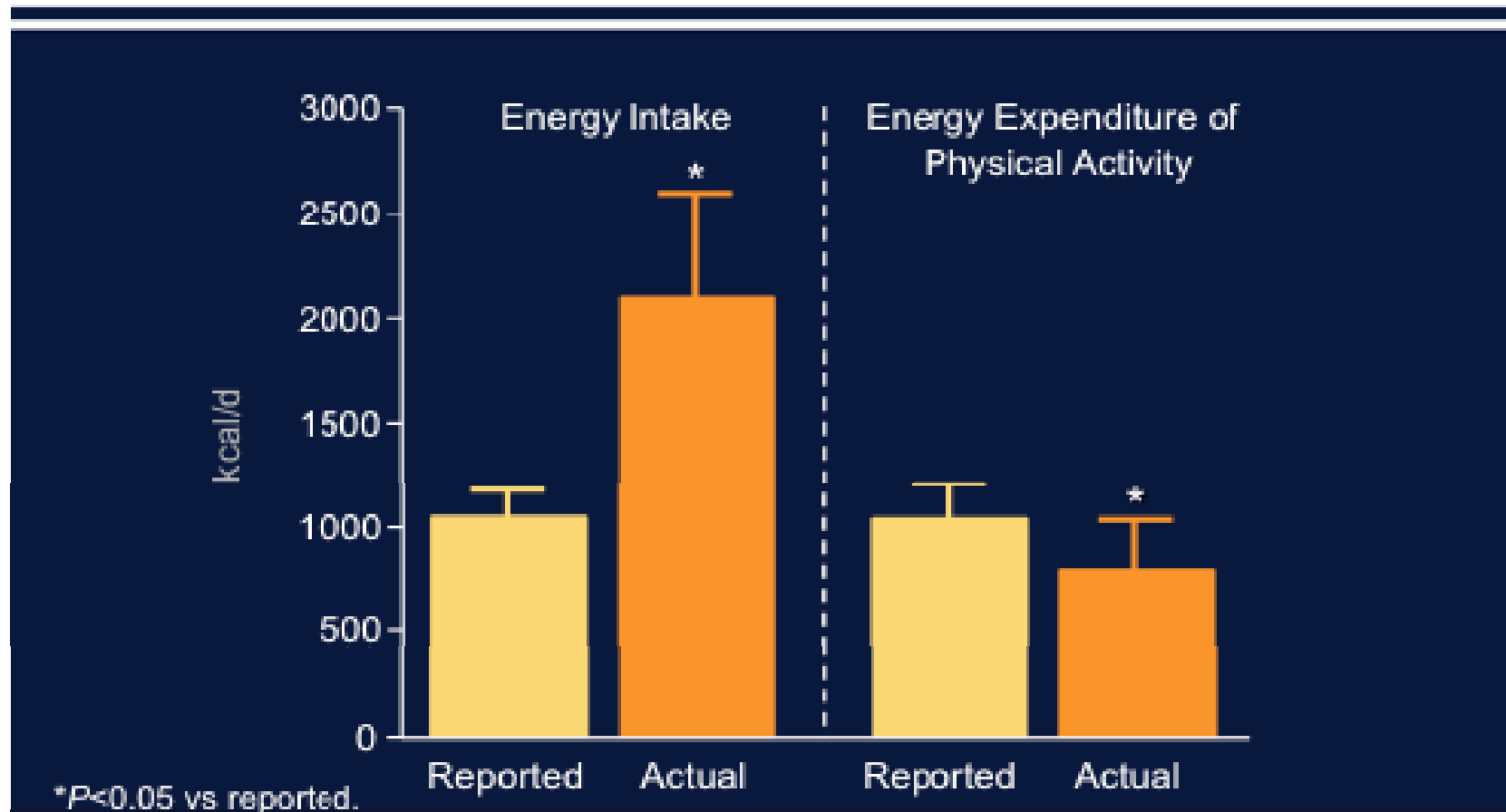
Metabolismo energético en sujetos delgados y obesos



Ravussin E et al. Am J Clin Nutr. 1982;35:566-73

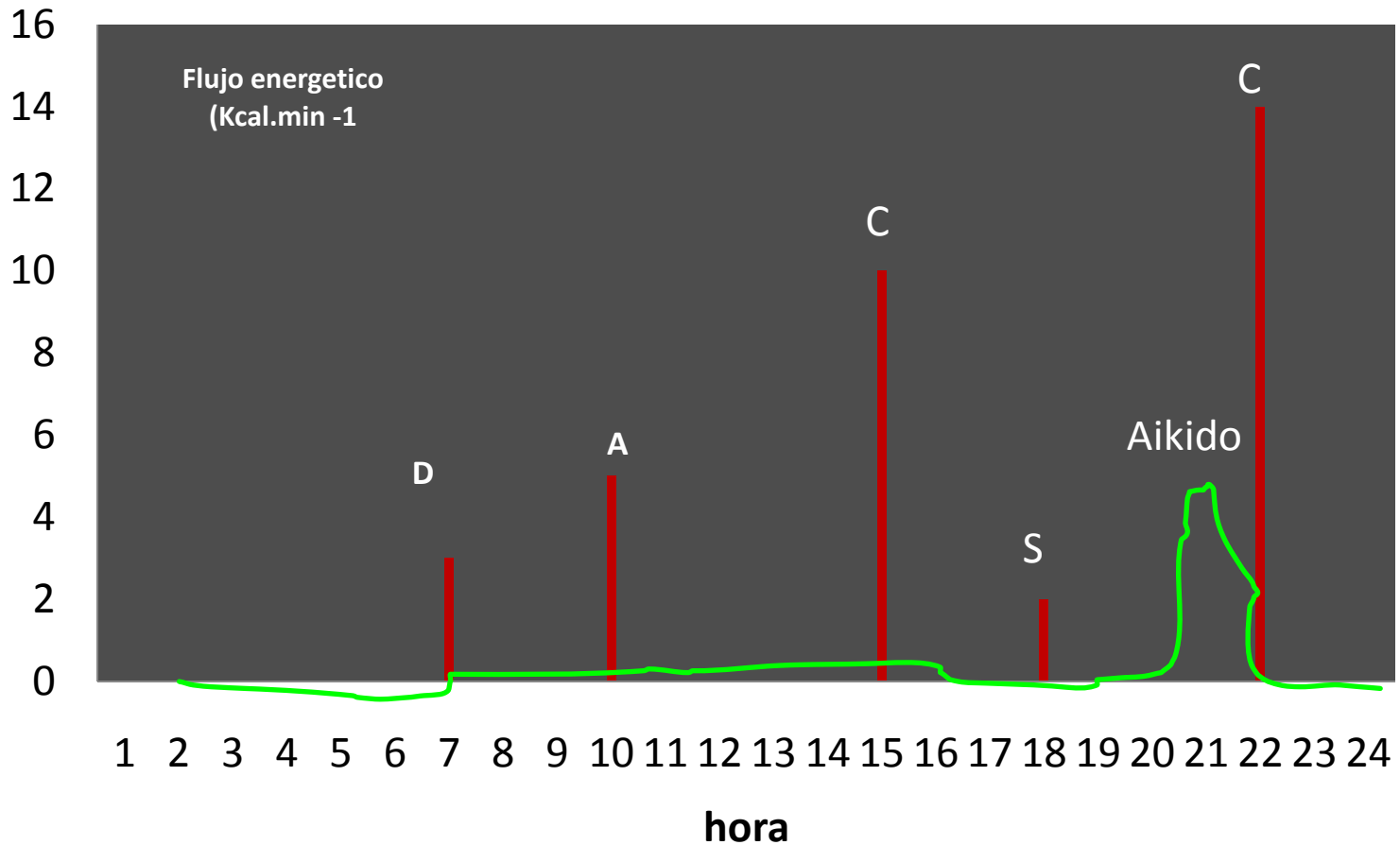
So this clearly shows that a defect in thermogenesis is unlikely to be responsible for developing obesity in our society, or it's not a major contributor to development of obesity.

Discrepancia entre la ingesta referida y real y el gasto energético

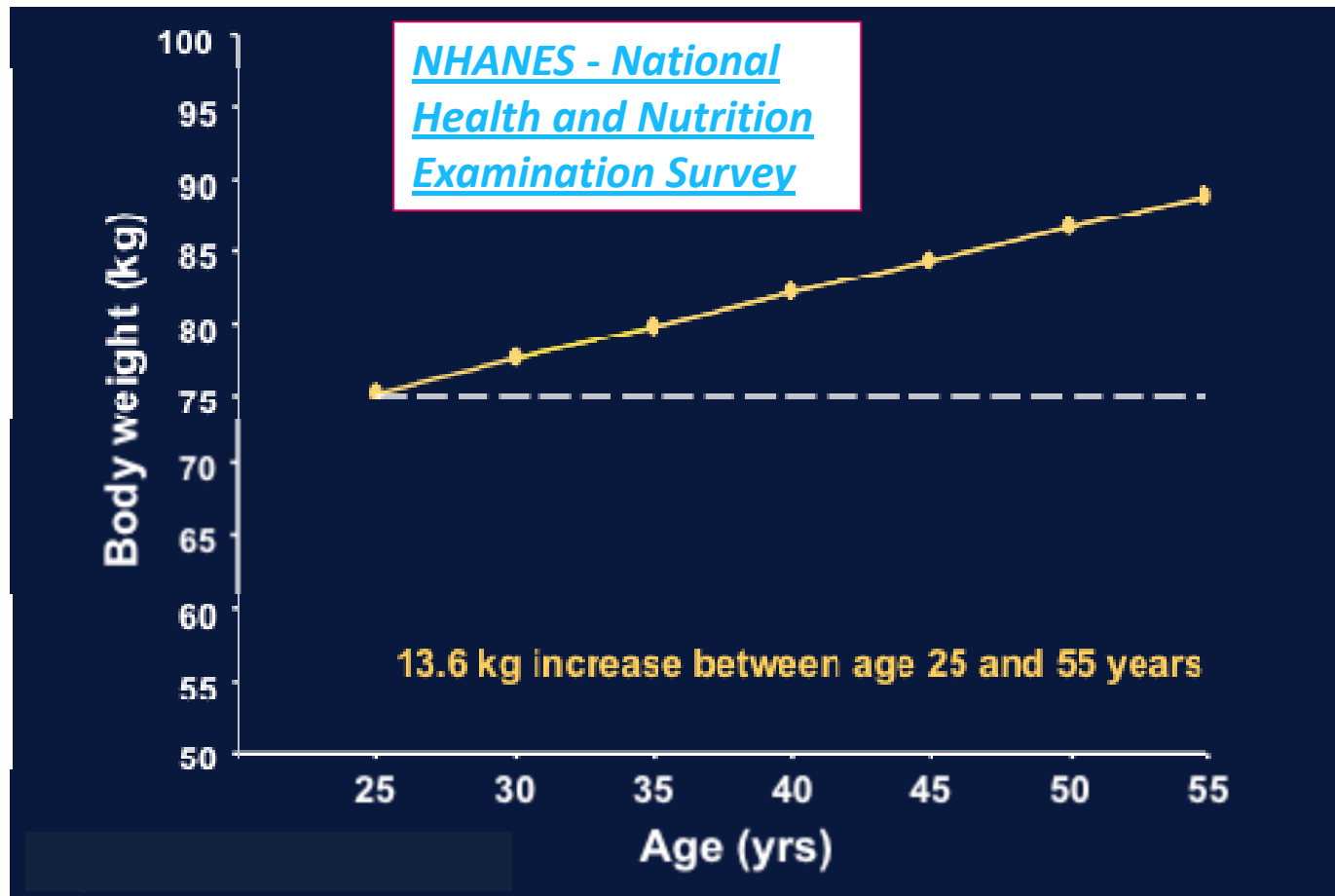


Lichtman SW et al [N Engl J Med.](#) 1992;327(27):1893-8.

Ejemplo de un día de mi vida

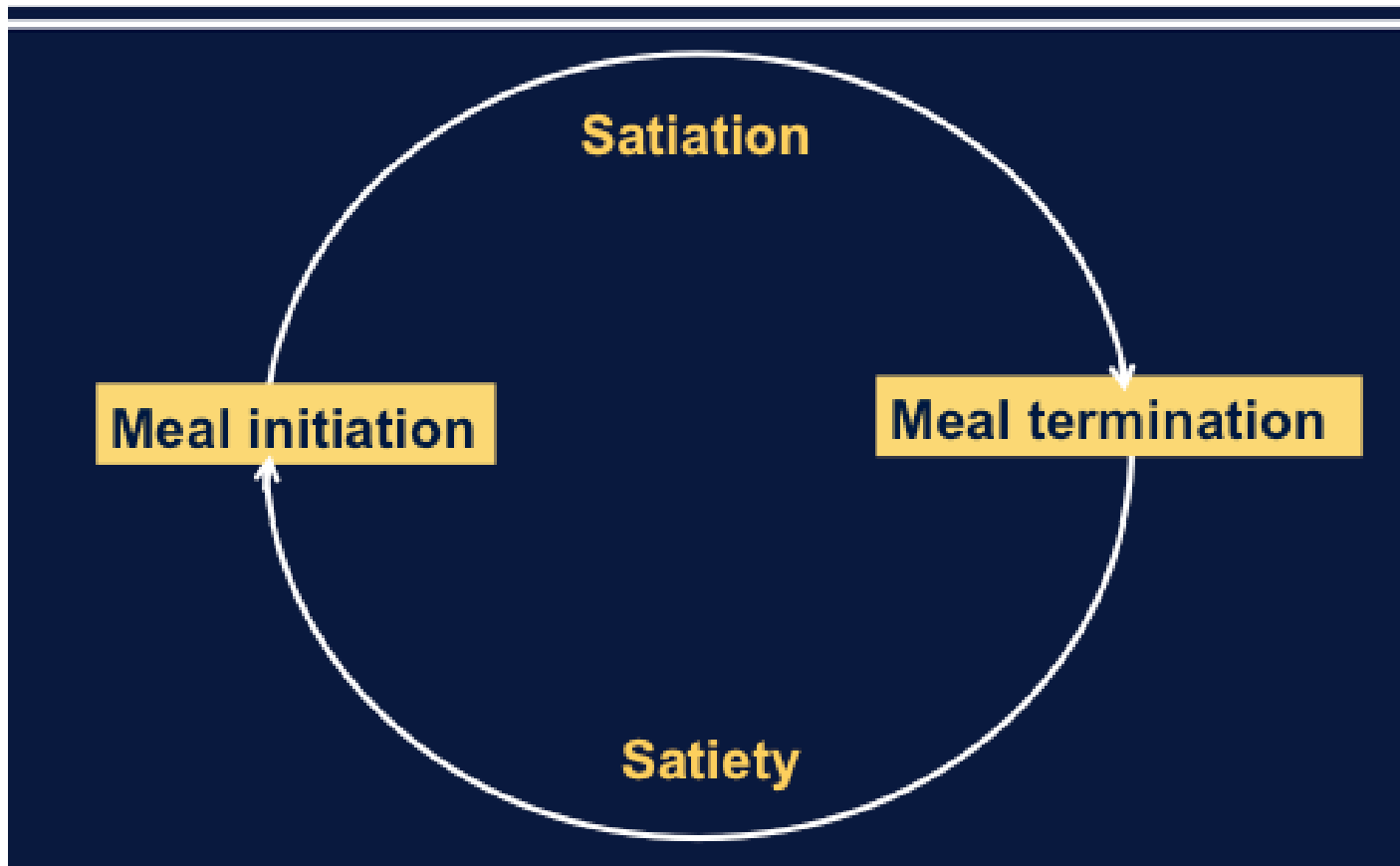


Promedio de cambios en el peso con la edad

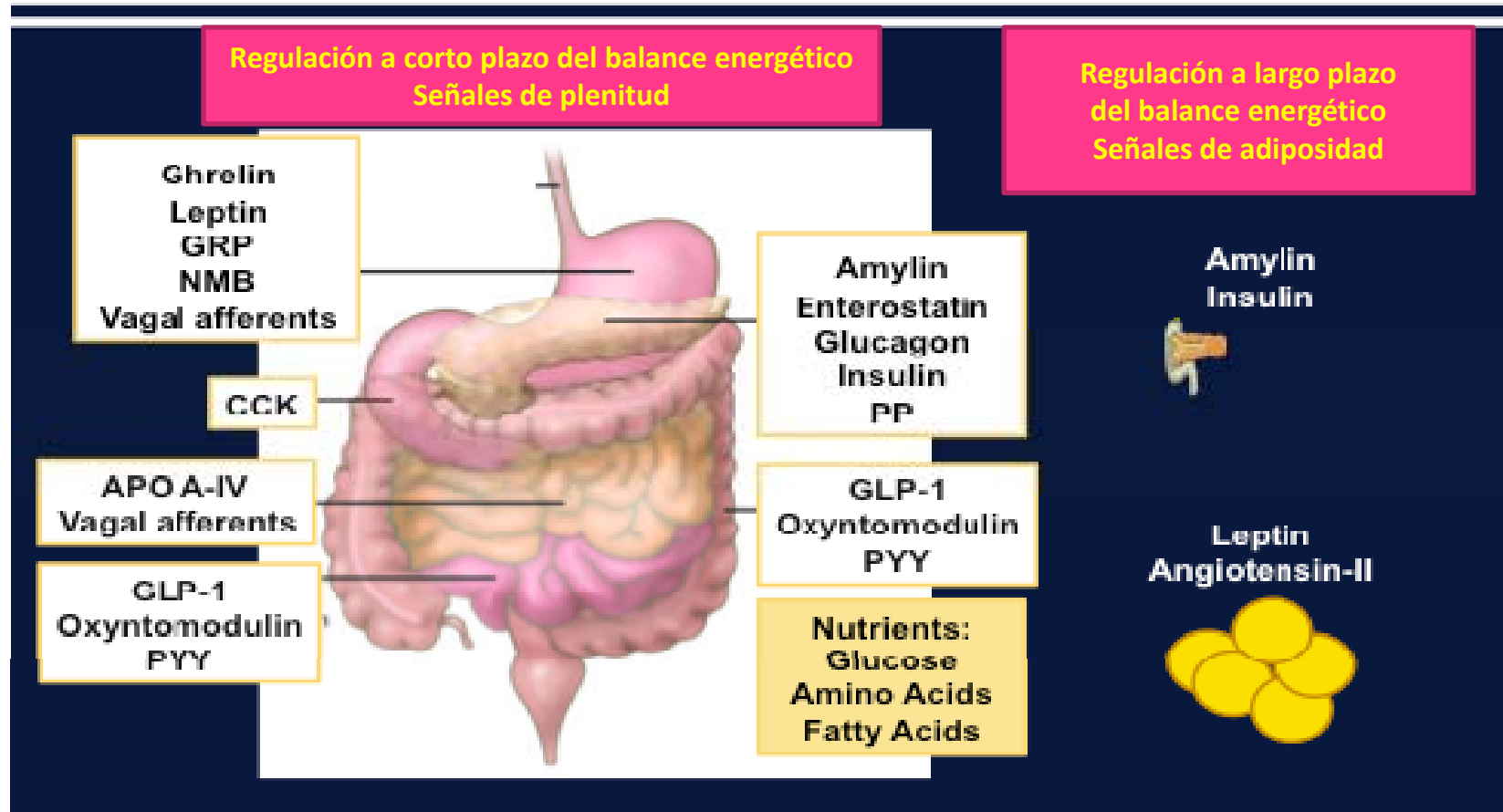


Flagal KM et al. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:807-18

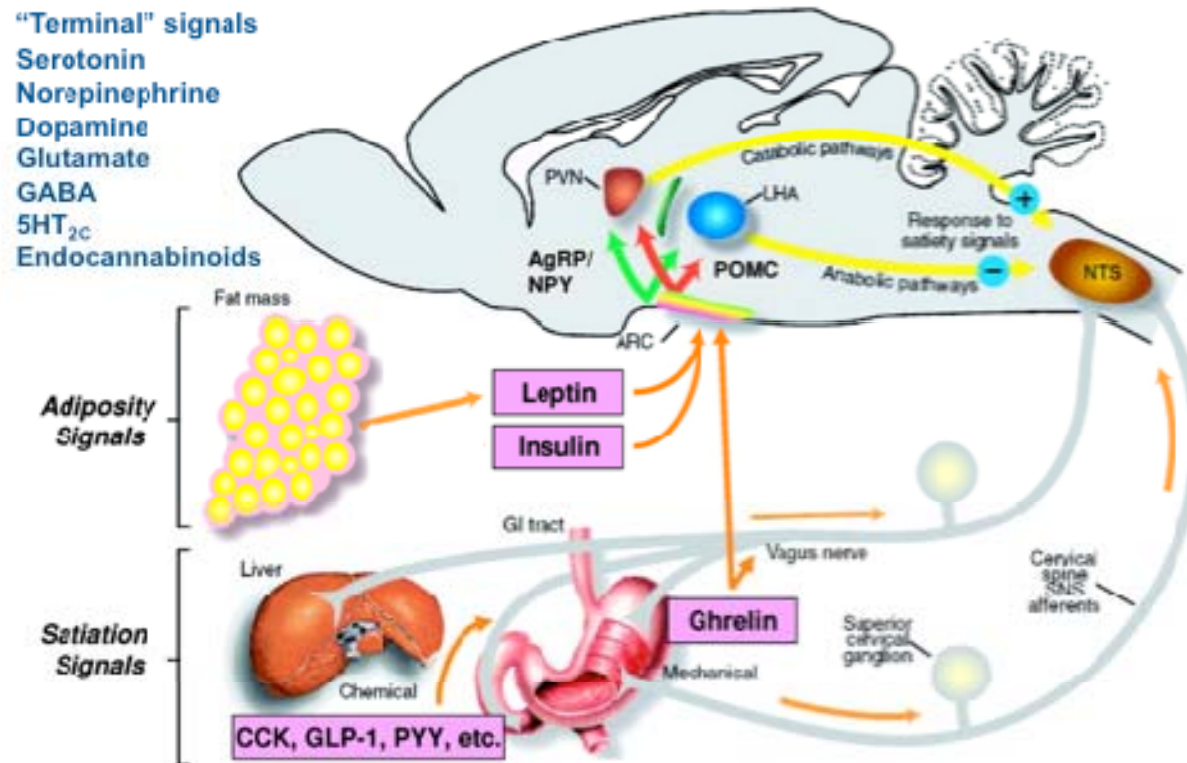
Ciencia del consumo de comida



Regulación de la ingesta alimentaria: señales de saciedad y señales procedentes del tejido adiposo

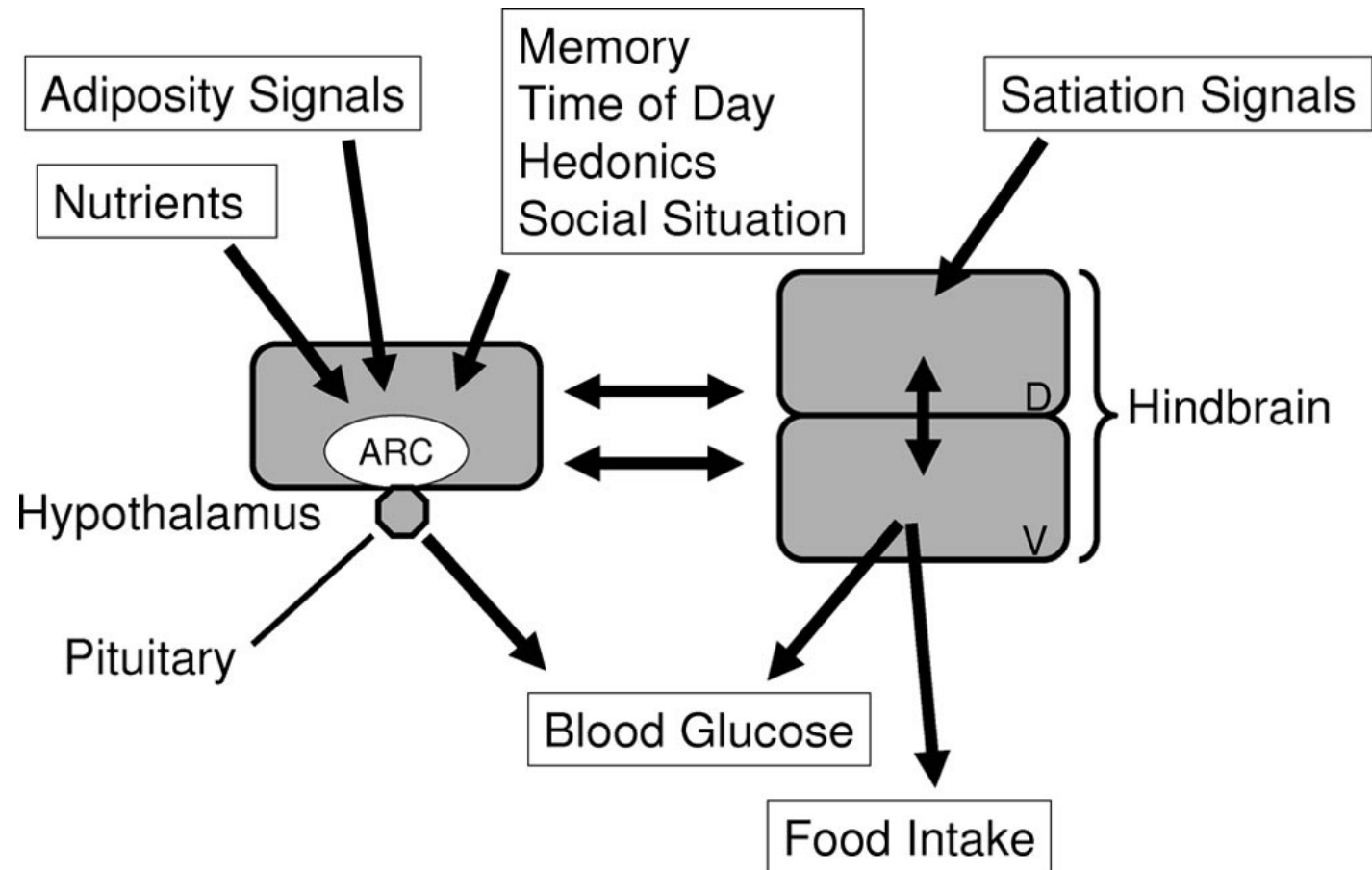


Regulación central de la ingesta alimentaria



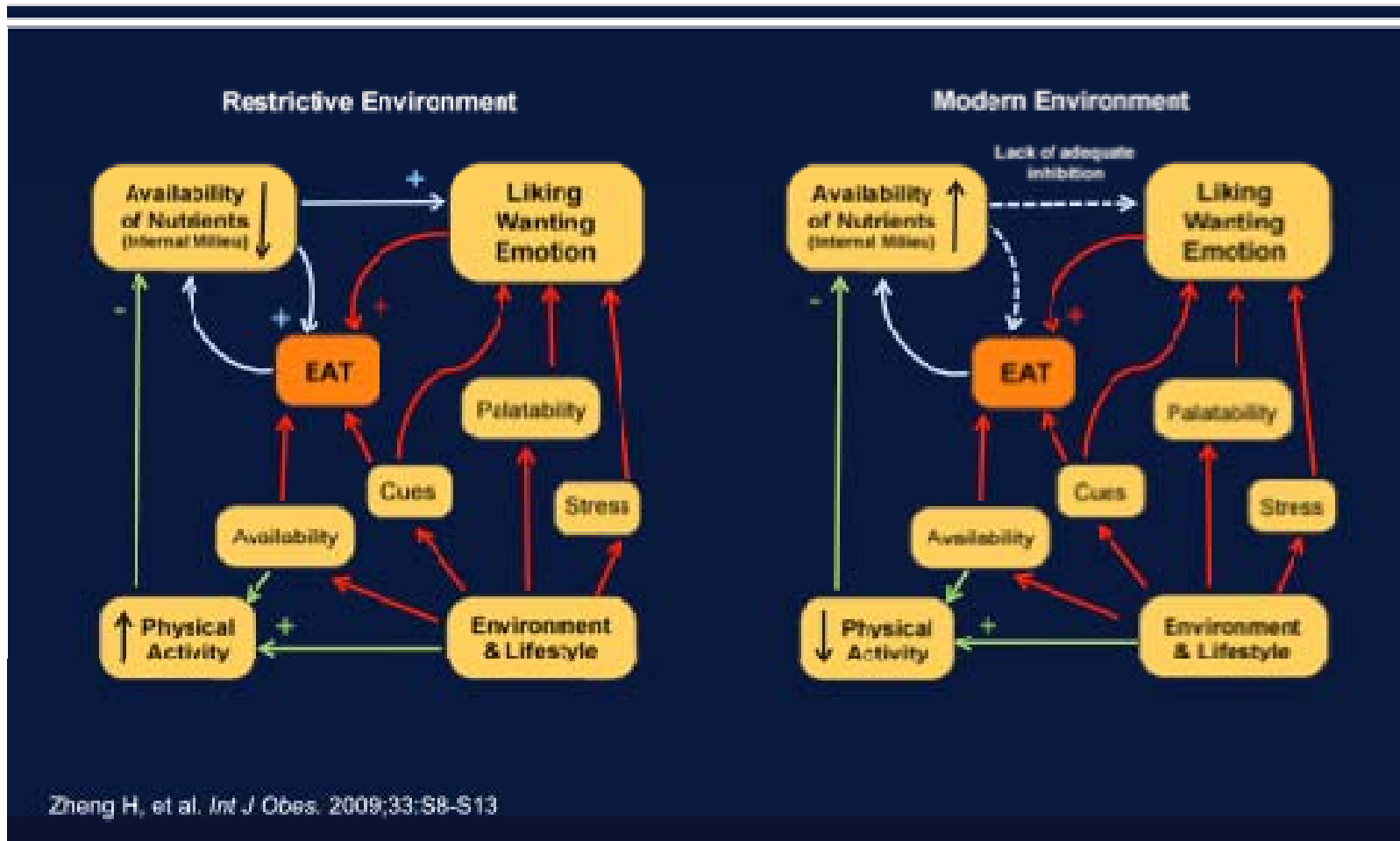
Woods S. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11):S37–S50

Regulación central de la ingesta alimentaria

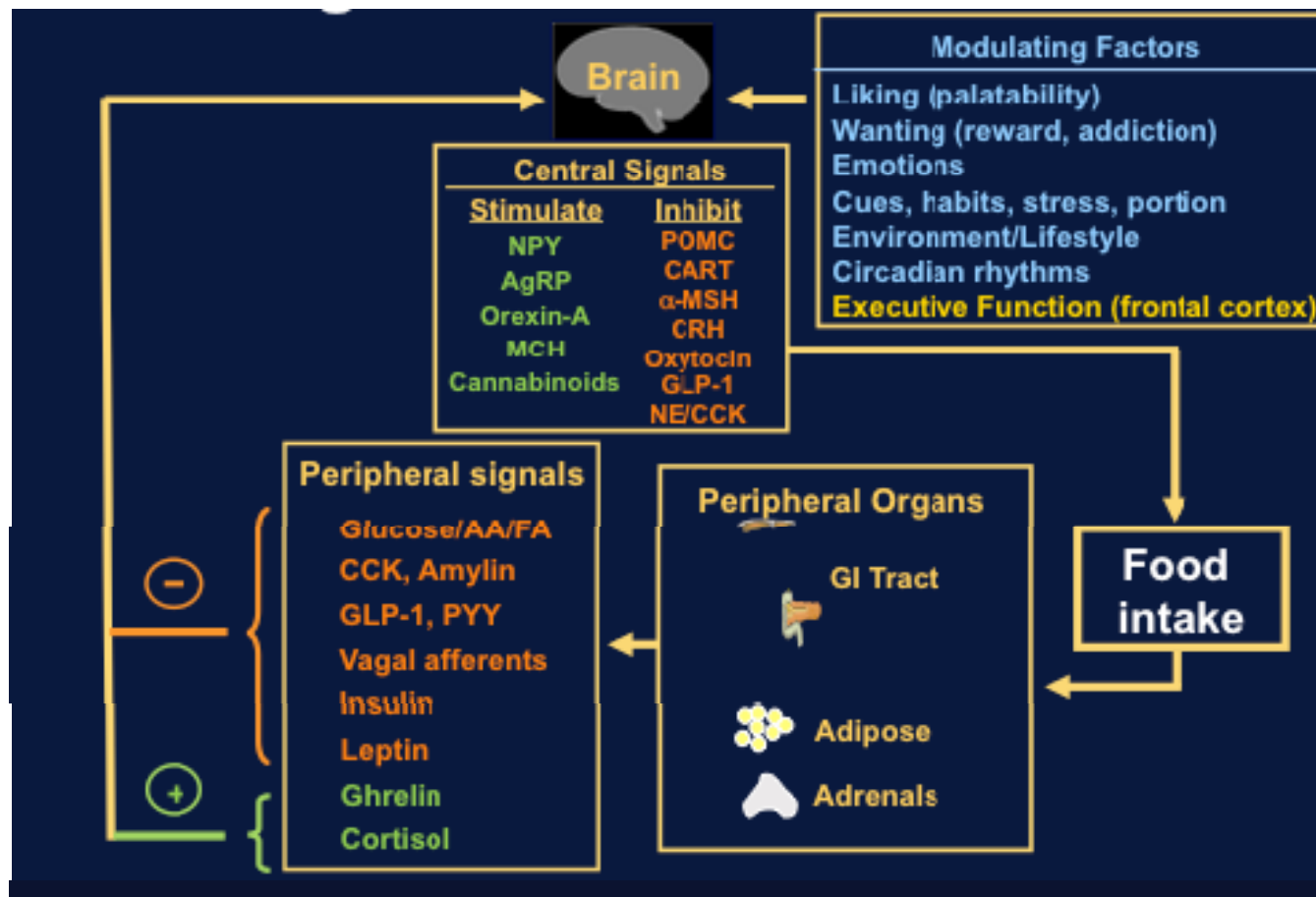


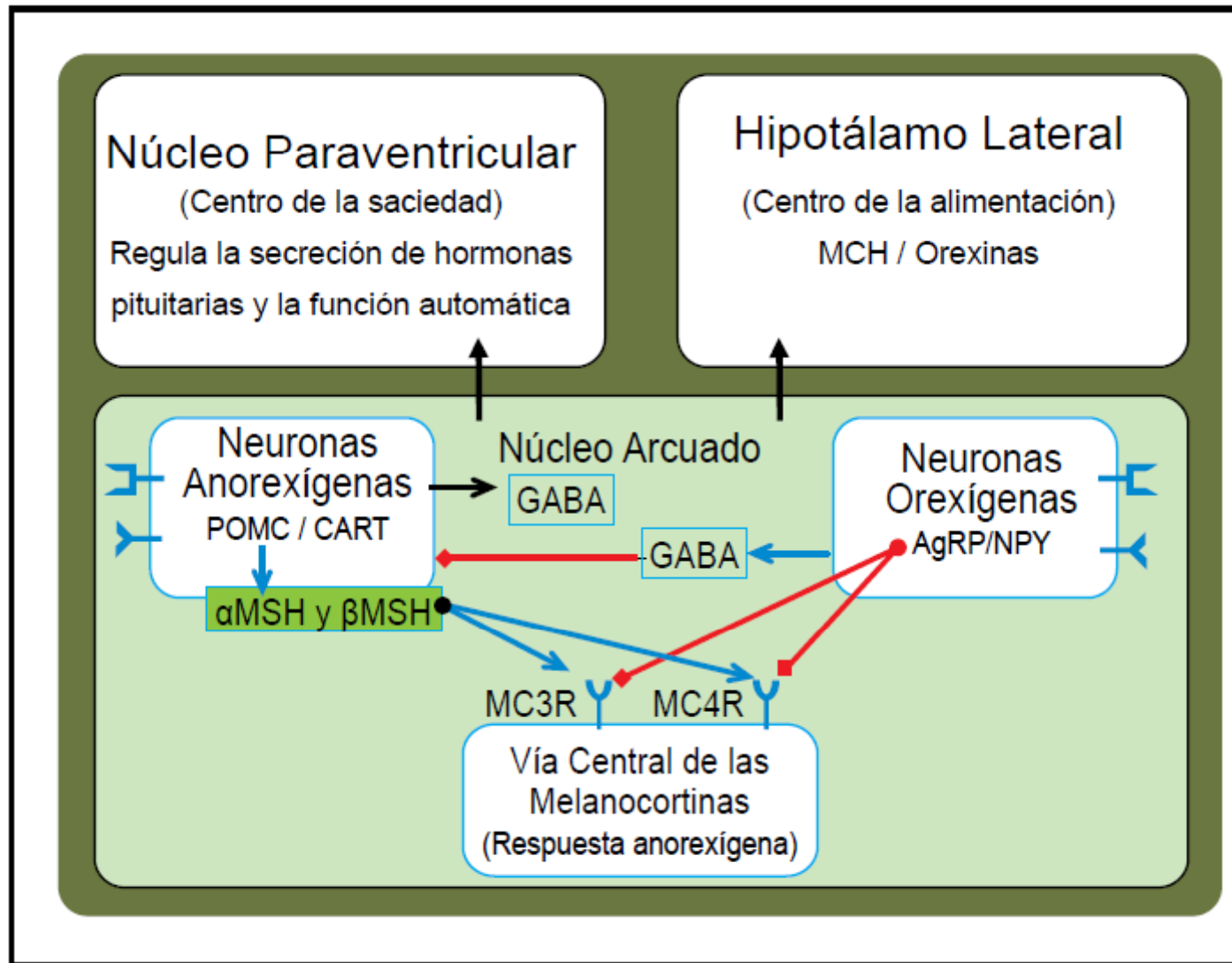
Woods S. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11):S37-S50

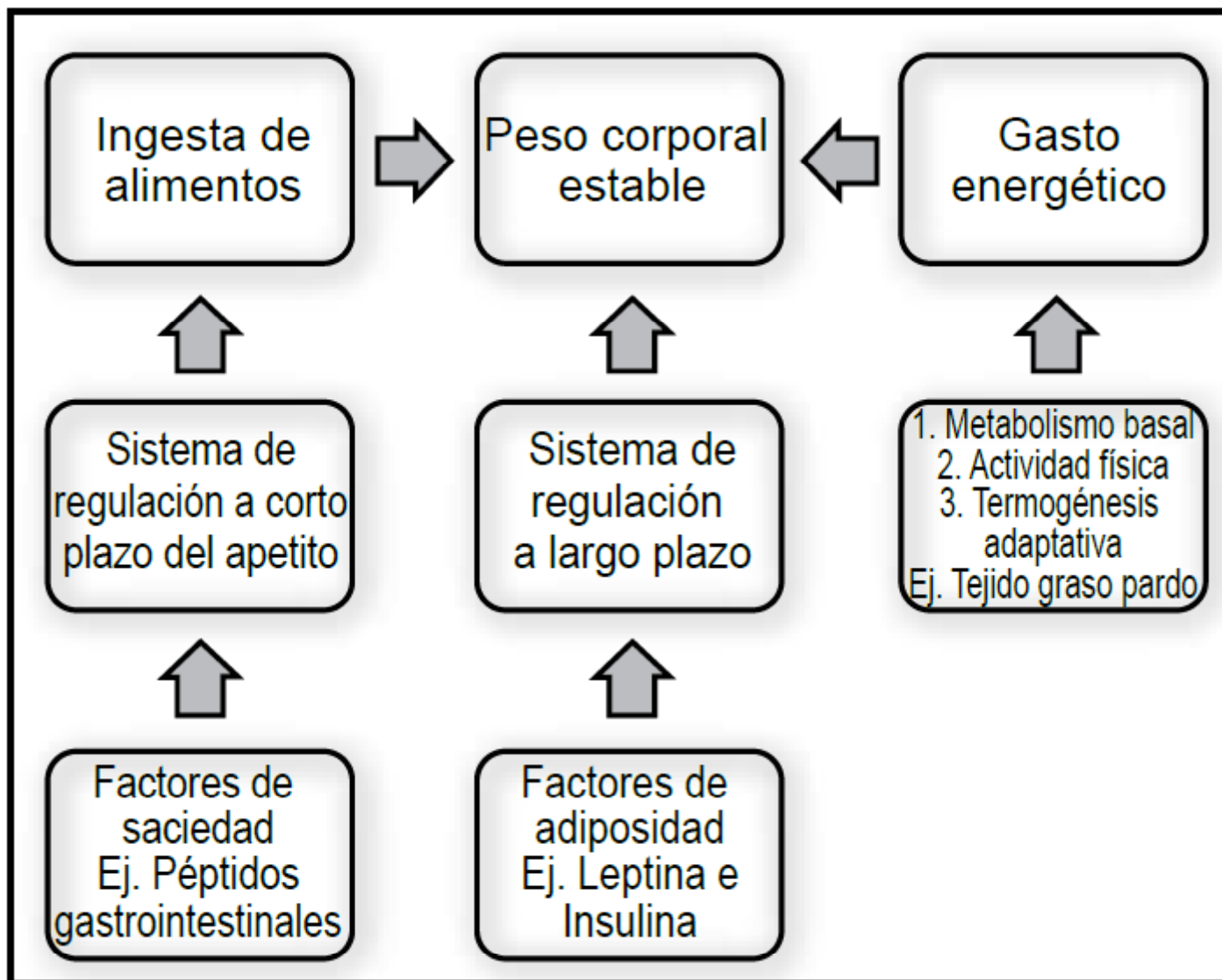
La sensación de recompensa gana a la sensación de saciedad: interregulación entre los circuitos hipotalámicos y corticolímbicos

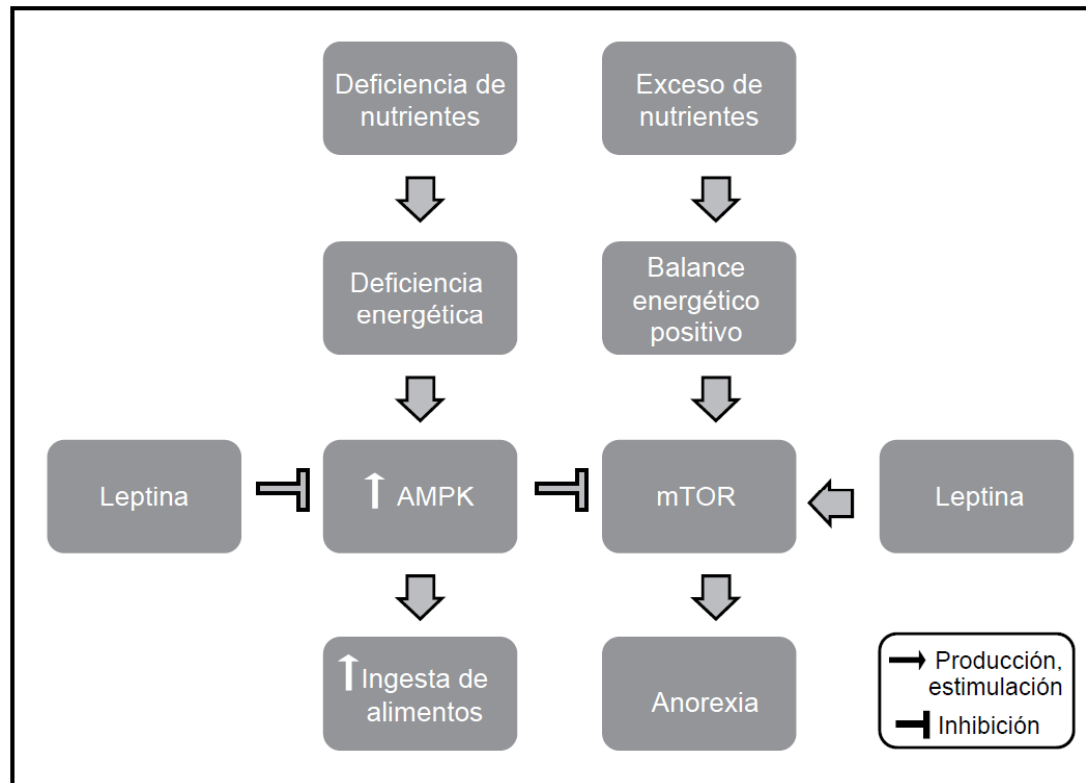


Regulación de la ingesta de alimentos



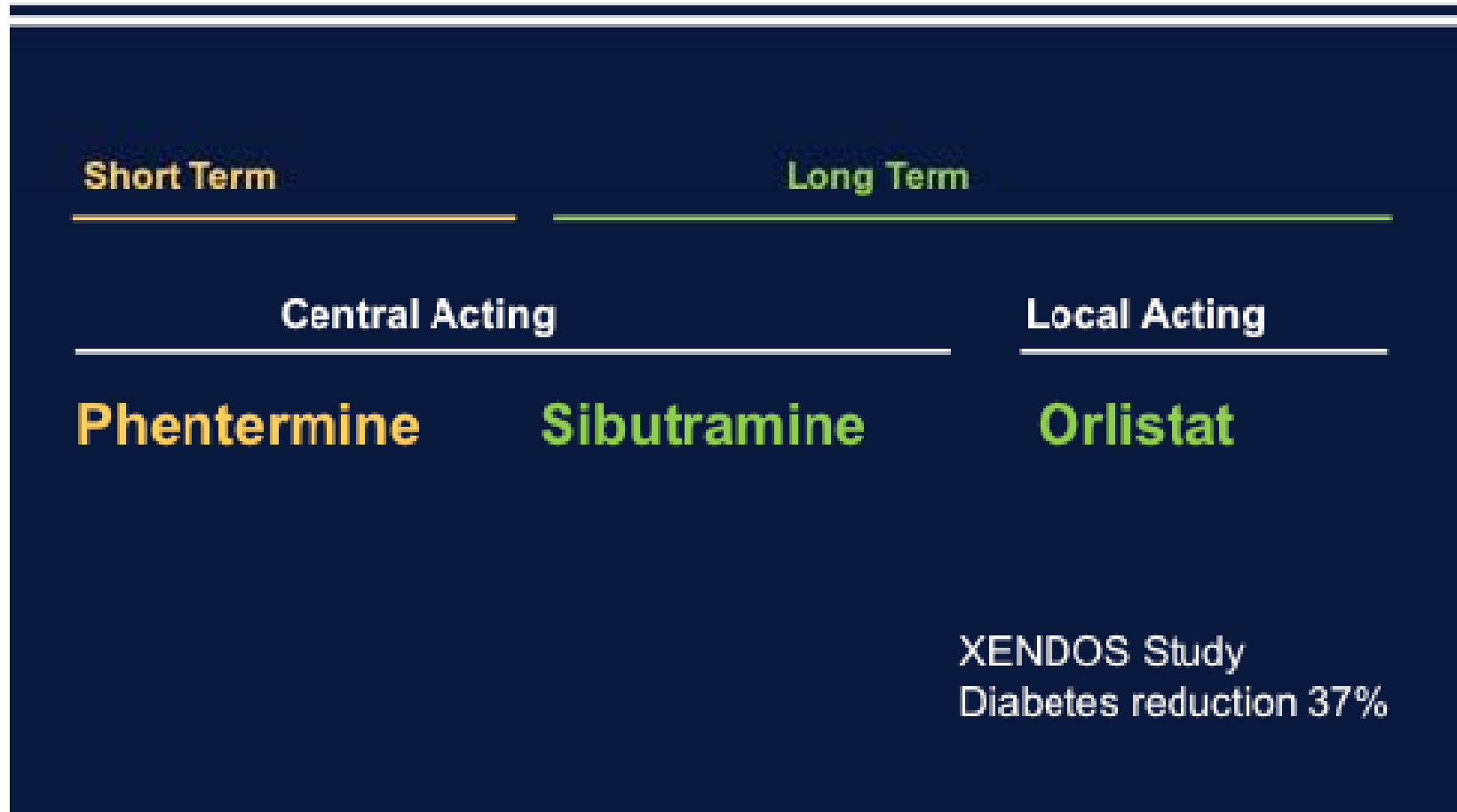






Estrategias terapéuticas nuevas y emergentes en el tratamiento de la obesidad

Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad: mecanismos de acción



Yanovski SZ et al. N Engl J Med 2002;346:591-62

Nuevas dianas y fármacos futuros para el tratamiento de la obesidad

- Antagonistas del receptor canabinoide (CB1)
- Incretinas, péptidos gastrointestinales (análogos GLP1, pramlitide, PYY)
- Liberación central/recaptación de aminas (Tesofensina)
- Agonistas específicos del receptor de serotonina (lorcaserina)
- Agentes neurológicos (topiramato, bupropion, zonisamida)
- Metabolitos de los lípidos (OEA, ácidos grasos nitrosilados)
- Agonistas Beta 3
- Agonistas de la CCK
- Inhibidores de la carboxipeptidasa
- Inhibidores de la lipasa
- Agonistas de la leptina
- Moduladores del metabolismo lipídico
- Agentes que actúan sobre el receptor de melanocortina

Objetivos de pérdida de peso

- NHLBI: 10 % de pérdida de peso (www.nhlbi.gov)
- ADA: 5-10 % de pérdida de peso ([Diabetes Care 2010;33 \(Suppl 1\):S11-61](#))
- CRITERIOS DE EFICACIA DE LA FDA PARA LOS FARMACOS ANTI-OBESIDAD)
 - Eficacia superior al 5 % después de detraer la acción del placebo
 - Porcentaje de pacientes que pierden más del 5 % con el fármaco debe ser superior al doble de los que lo pierden con placebo

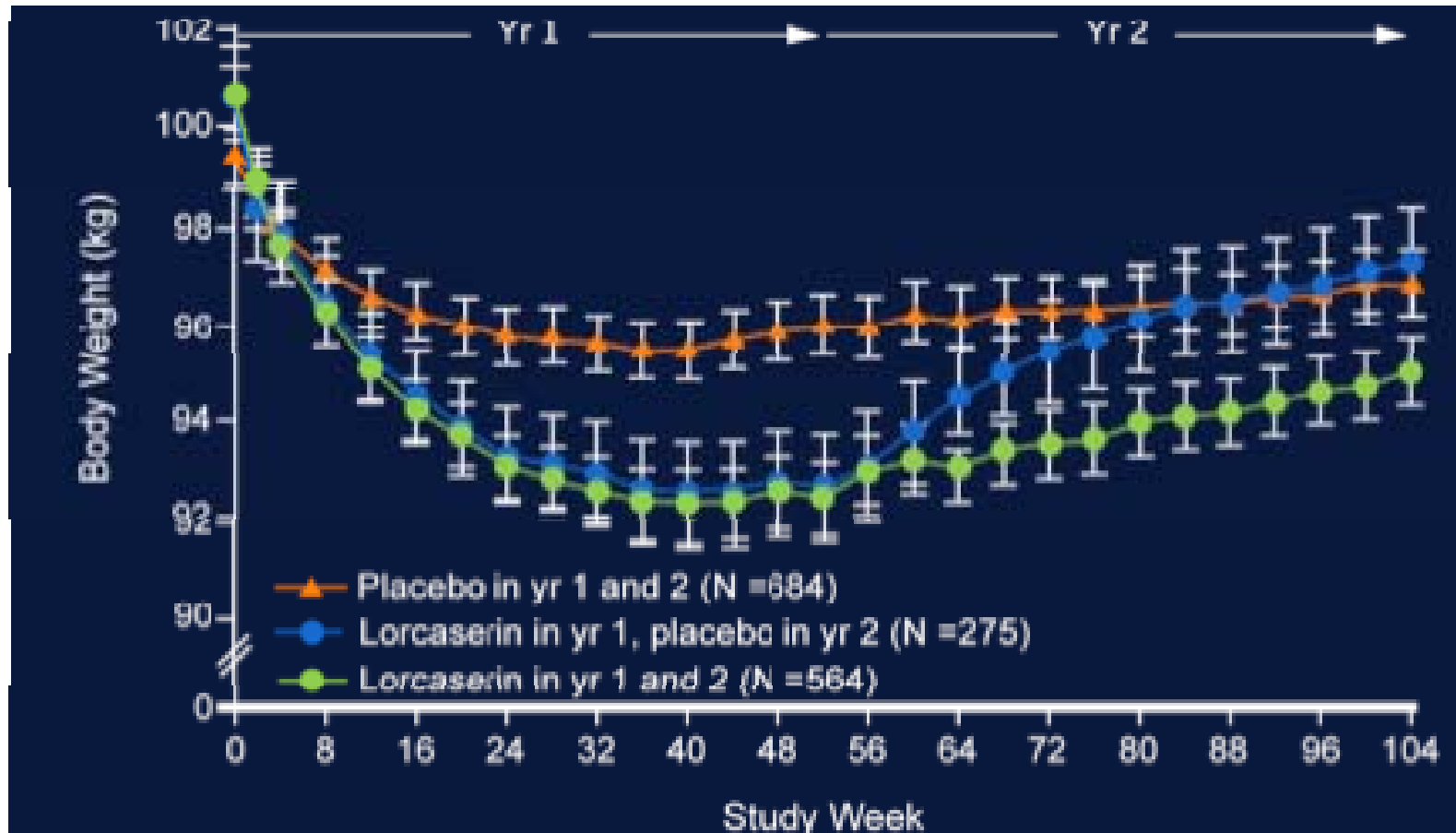
Tratamientos emergentes para la obesidad

- **Agonistas de la serotonina**
- Agonistas de GLP-1
- Combinación de fentermina + topiramato
- Combinación de bupropion + naltrexona
- Combinación de amylin + leptina

Lorcaserina: Agonista selectivo del receptor de serotonina

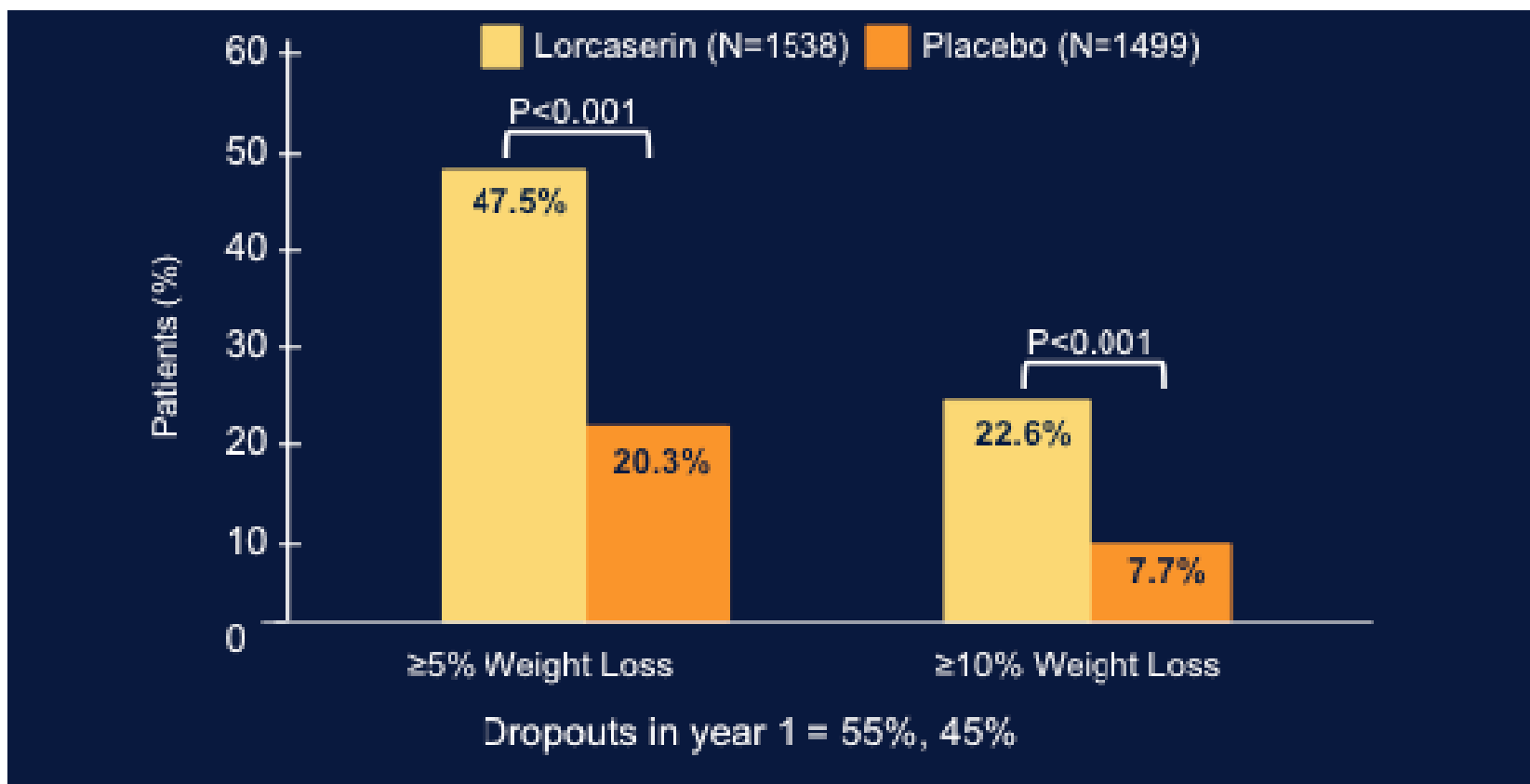
- Liga de forma selectiva el receptor 5-HT_{2C}, localizado en el hipotálamo
 - 100 veces más selectivo que su unión al receptor 5-HT_{2B} (Fenfluramina, ligado a valvulopatía)
 - 15 veces más lectivo que su unión al receptor 5-HT_{2B}
- Su uso no se ha asociado a valvulopatía

Pérdida de peso con Lorcaserin 10 mg BID durante 2 años



Smith SR et al. N Engl J Med 2010;363:245-56

Pérdida de peso con Lorcaserin 10 mg BID durante 1 año



Smith SR et al. N Engl J Med 2010;363:245-56

Lorcaserin Safety

Event (%)	Lorcaserin in Year 1 (n = 1593)	Placebo in Year 1 (n = 1584)	Lorcaserin in Years 1 and 2 (n = 573)	Lorcaserin in Year 1, Placebo in Year 2 (n = 283)	Placebo in Year 1 and 2 (n = 697)
Headache	18.0	11.0	7.2	6.4	4.3
Upper respiratory infection	14.8	11.9	14.5	11.0	16.1
Nasopharyngitis	13.4	12.0	16.4	13.8	12.6
Dizziness	8.2	3.8	1.7	2.8	2.4
Nausea	7.5	5.4	3.5	3.2	4.2
Sinusitis	7.2	8.2	8.6	10.6	6.9
Diarrhea	6.8	5.4	5.9	3.2	4.3

Smith SR, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:245-258.

Tratamientos emergentes para la obesidad

- Agonistas de la serotonina
- **Agonistas de GLP-1**
- Combinación de fentermina + topiramato
- Combinación de bupropion + naltrexona
- Combinación de amylin + leptina

Agonistas GLP-1

Exenatide



Liraglutide



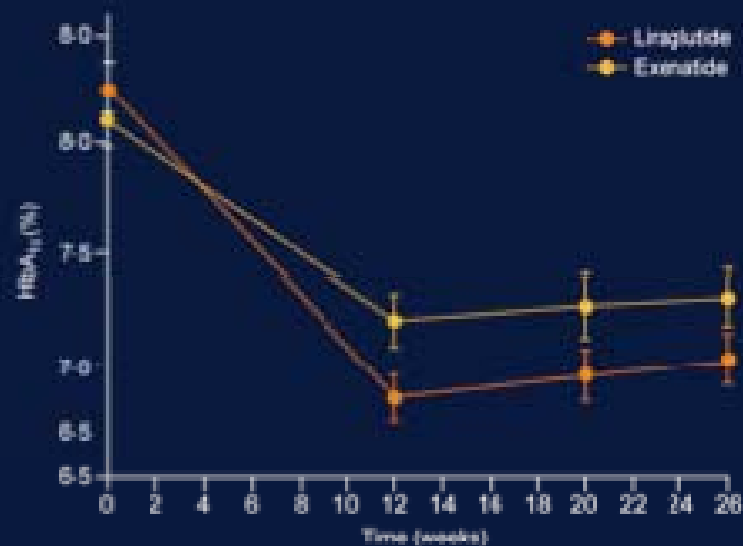
- Procedente de la saliva del lagarto Gila
- 53 % de homología con GLP-1
- Insensible a la degradación por DPP-4
- Agonista completo del receptor GLP-1

- Basado en el GLP-1 humano
- 97 % de homología con GLP-1
- Resistente a la degradación por DPP-4
- Agonista completo del receptor GLP-1

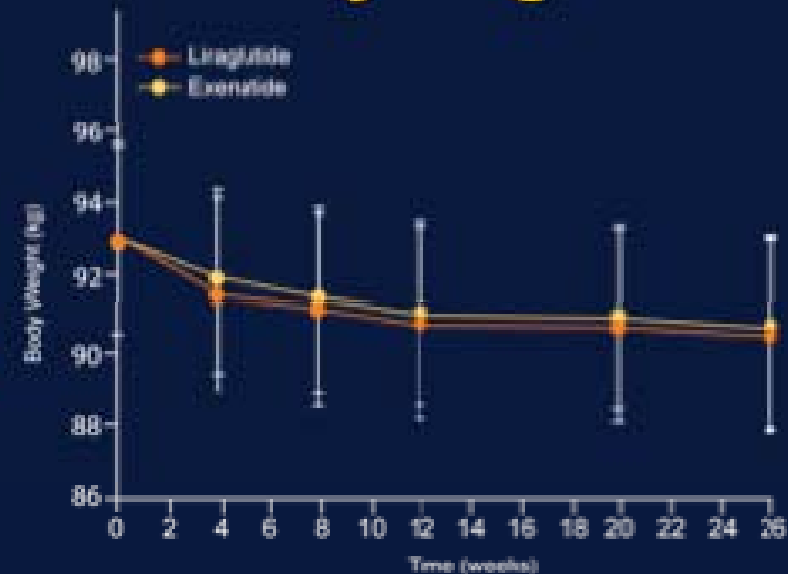
Efectos de Liraglutide y Exenatide sobre la HbA1c y el peso corporal (LEAD 6)

(randomized, open-label trial lasting 26 wks)

A1C

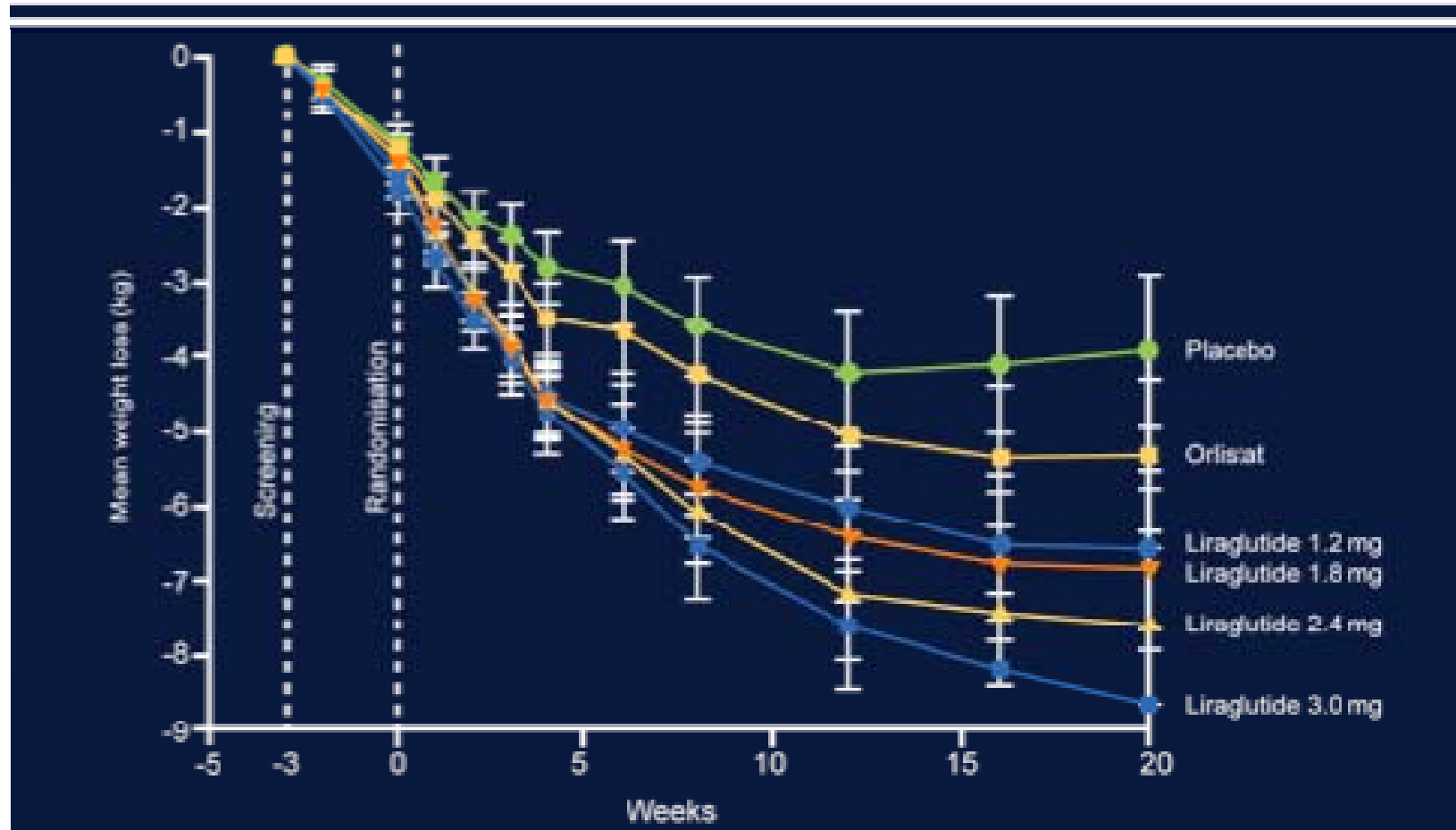


Body Weight



Buse J et al. Lancer 2009;374:39-47

Cambios en el peso corporal durante 20 semanas de estudio con Liraglutide –ITT-LOCF



Astrup A et al. Lancet 2009;374:1606-16

Tratamientos emergentes para la obesidad

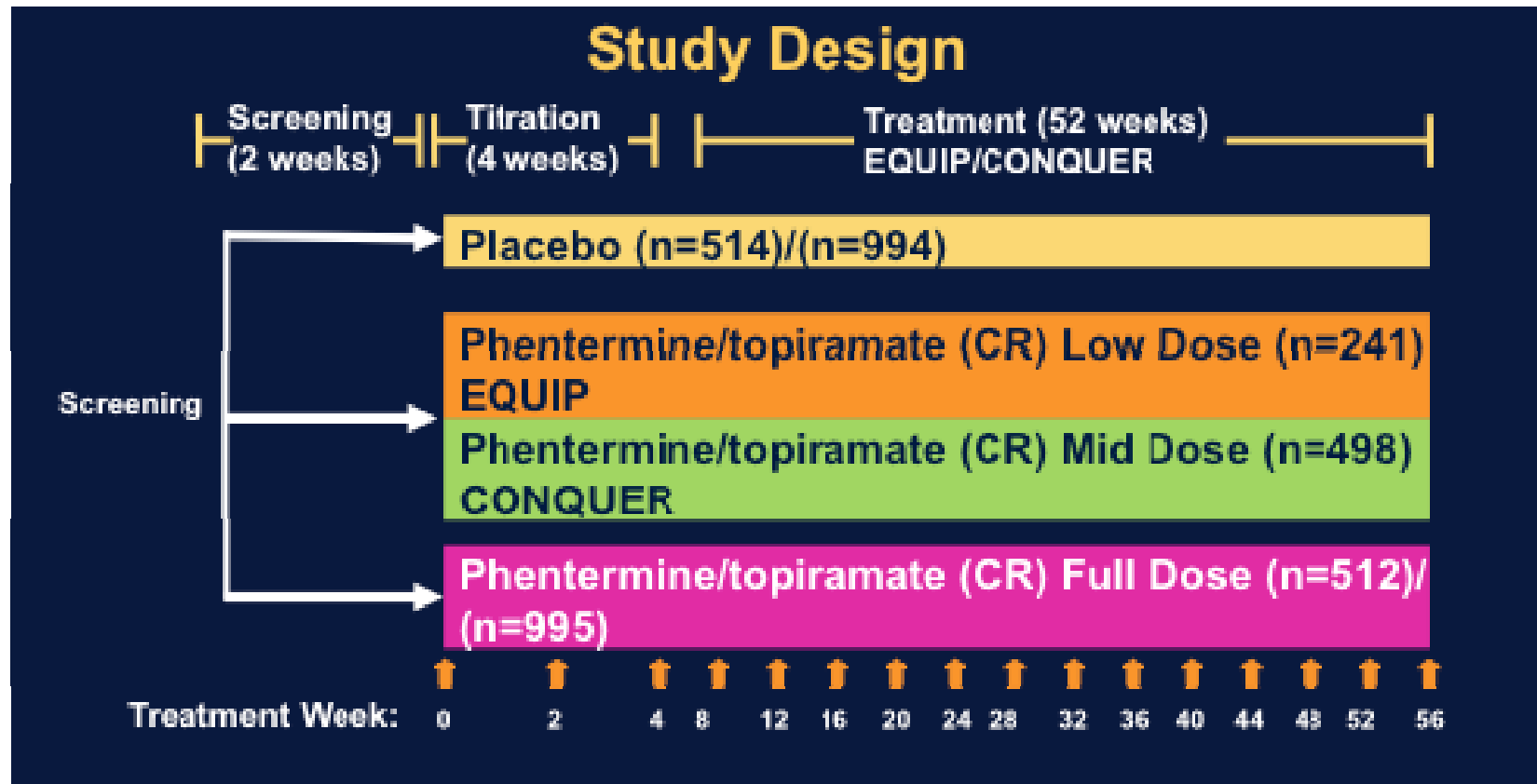
- Agonistas de la serotonina
- Agonistas de GLP-1
- **Combinación de fentermina + topiramato**
- Combinación de bupropion + naltrexona
- Combinación de amylin + leptina

Liberación controlada de Phentermina más Topiramato

- Phentermina estimula la liberación de Norepinefrina de las neuronas hipotalámicas; aprobado para el tratamiento de la obesidad en periodos cortos
- Topiramato está aprobado para el tratamiento de la epilepsia y de la migraña y se ha visto que produce pérdida de peso
- Formulación de phentermina más topiramato a dosis bajas para minimizar efectos adversos y de administración una vez al día

EQUIP (n=1267): sujetos con elevado BMI

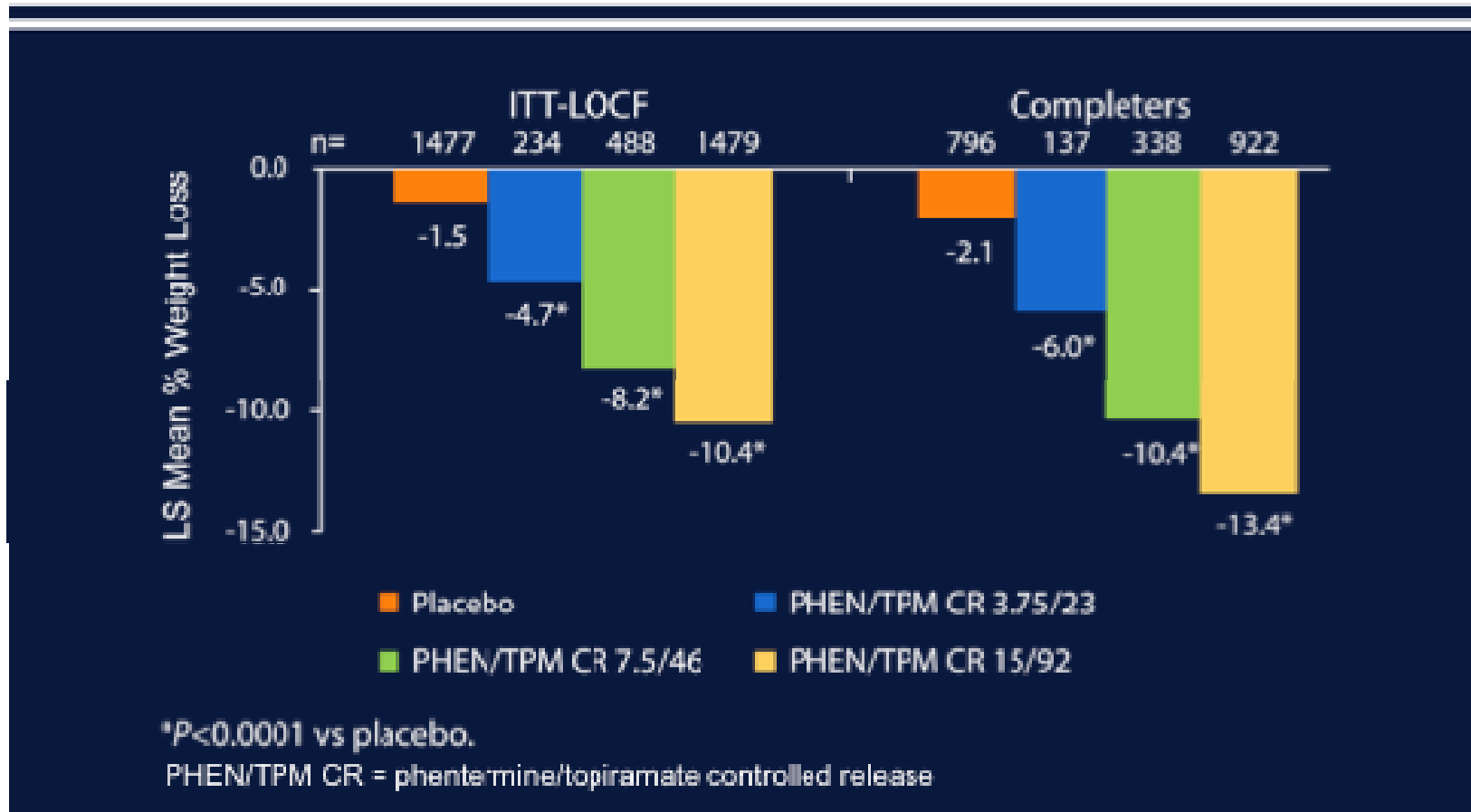
CONQUER (n=2487): Obesos con comorbilidades



EQUIP: Allison et al. Obesity Reviews 2010;11 (suppl 1):42-43

CONQUER: Gadde et al. Obesity Reviews 2010; 11 (suppl 1):221-22

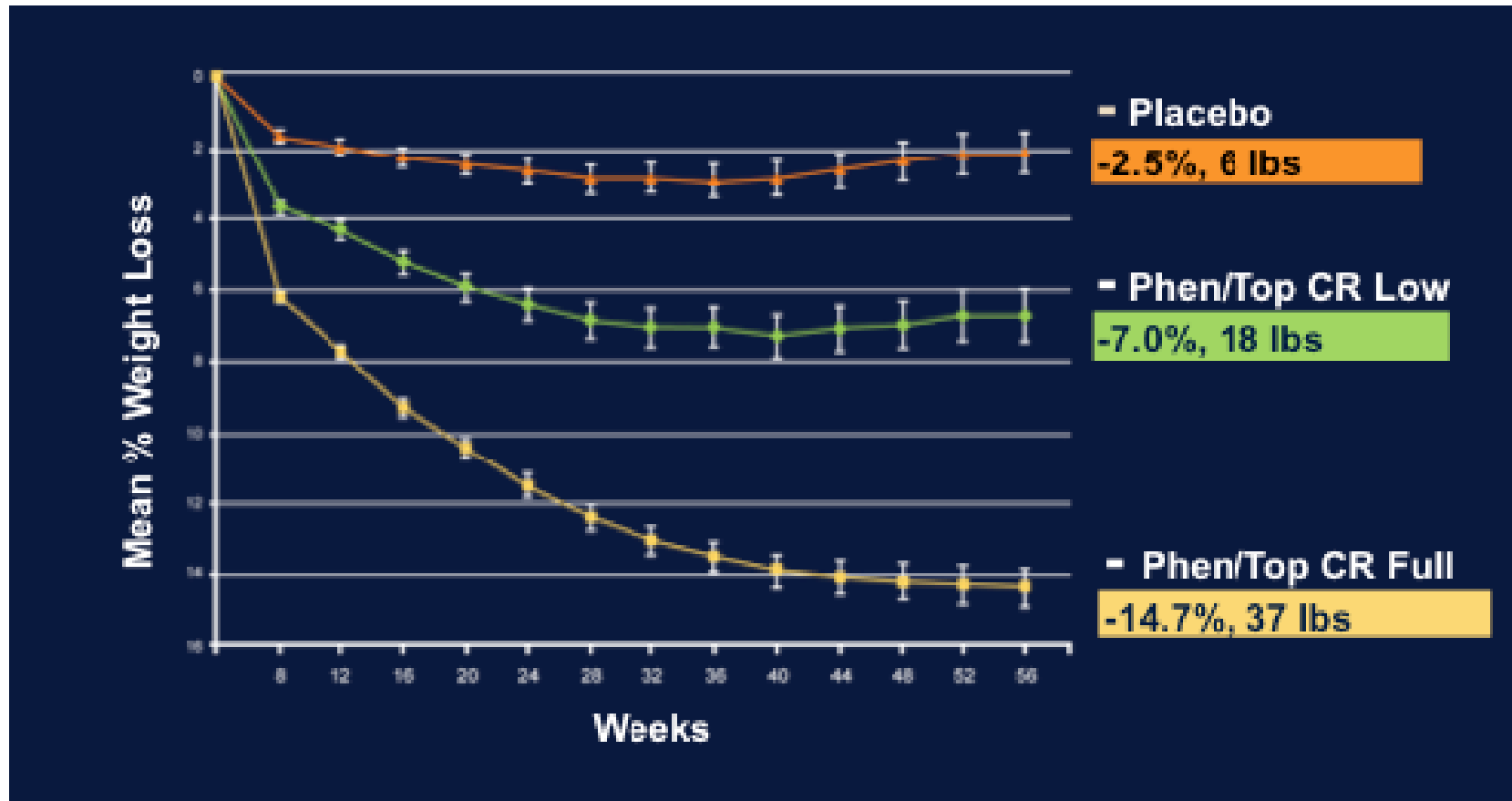
Obejtivo primario: % de perdida de peso en la semana 56 respecto a la situación basal en los estudios EQUIP y CONQUER



EQUIP: Allison et al. Obesity Reviews 2010;11 (suppl 1):42-43

CONQUER: Gadde et al. Obesity Reviews 2010; 11 (suppl 1):221-22

EQUIP: Pérdida de peso en el tiempo en los pacientes que completaron el estudio



EQUIP: Allison et al. Obesity Reviews 2010;11 (suppl 1):42-43

CONQUER: Gadde et al. Obesity Reviews 2010; 11 (suppl 1):221-22

Phentermine + Topiramate CR

- Mixed vote at FDA panel July, 2010: 10 no and 6 yes
- Issues:
 - Is FDA ready to approve obesity medications?
 - Safety (topiramate associated with kidney stones, rare acute glaucoma, and possible teratogenicity)
 - Reluctance to unleash medication that will be widely used for broad application of obesity

Tratamientos emergentes para la obesidad

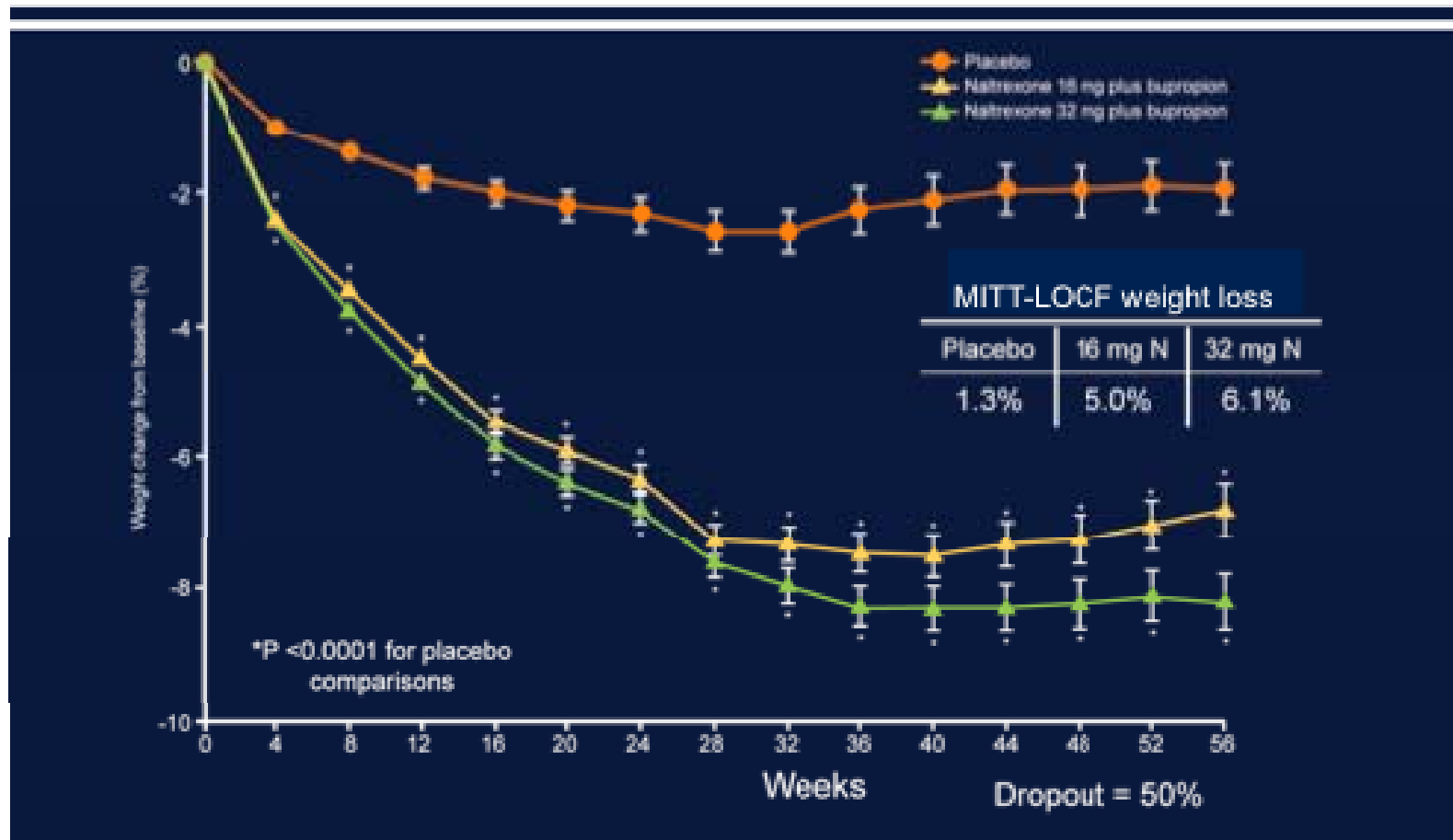
- Agonistas de la serotonina
- Agonistas de GLP-1
- Combinación de fentermina + topiramato
- **Combinación de bupropion + naltrexona**
- Combinación de amylin + leptina

Bupropion más Naltrexona

- Bupropion está aprobado para el tratamiento del abandono del tabaco y para la depresión; se ha asociado con la pérdida de peso
- Inhibidor de la re-captación de monoaminas

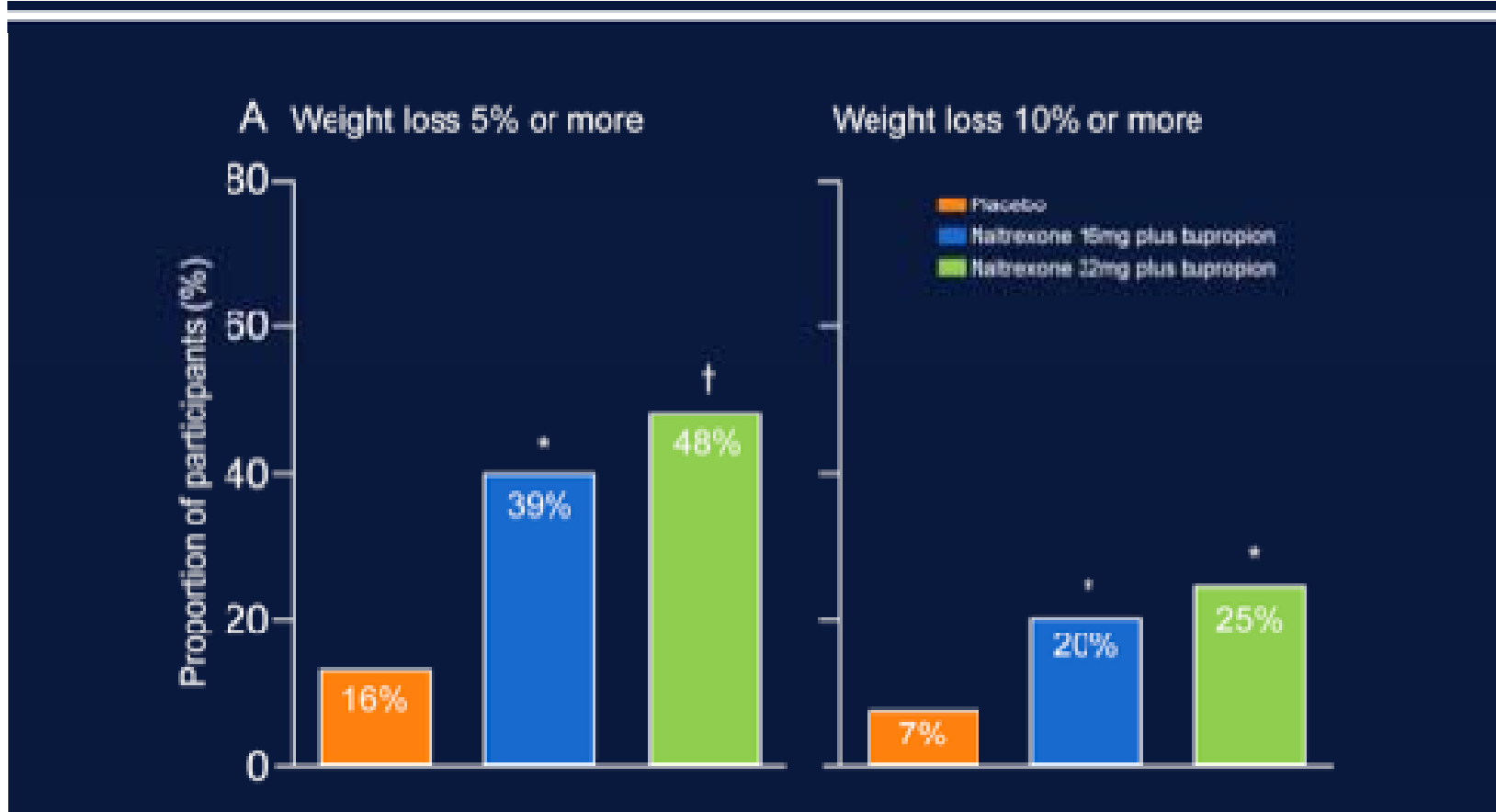
- Naltrexona se utiliza en el tratamiento de la adicción a drogas
- Se asocia a náuseas y vómitos lo que requiere titulación de dosis
- Puede incrementar la presión arterial.

Porcentaje de pérdida de peso con Naltrexona+Bupropion en los pacientes que completaron 56 semanas de tratamiento



Greenway et al. Lancet 2010;376:595-605

Pérdida de peso por categorías a las 56 semanas por ITT-LOCF



Greenway et al. Lancet 2010;376:595-605

Tratamientos emergentes para la obesidad

- Agonistas de la serotonina
- Agonistas de GLP-1
- Combinación de fentermina + topiramato
- Combinación de bupropion + naltrexona
- **Combinación de amylin + leptina**

Combinación de leptina más amilina

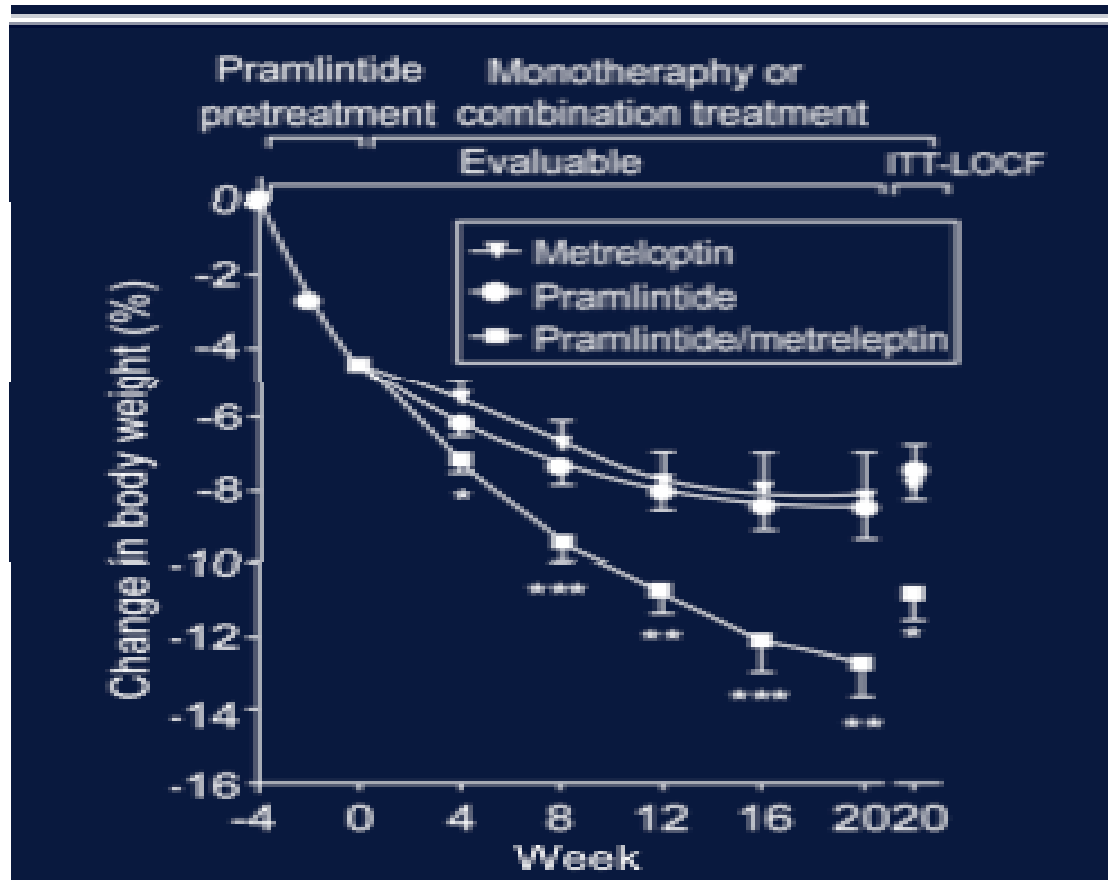
- **Leptina (Metreleptin)**

- Hormona peptídica secretada por los adipocitos
- Regula la homeostasis energética a largo plazo
- Su administración en pacientes no deficitarios no ha producido una pérdida de peso significativa
- Puede mitigar la contra-regulación que se produce durante la pérdida de peso

- **Amilina (Pramlintide)**

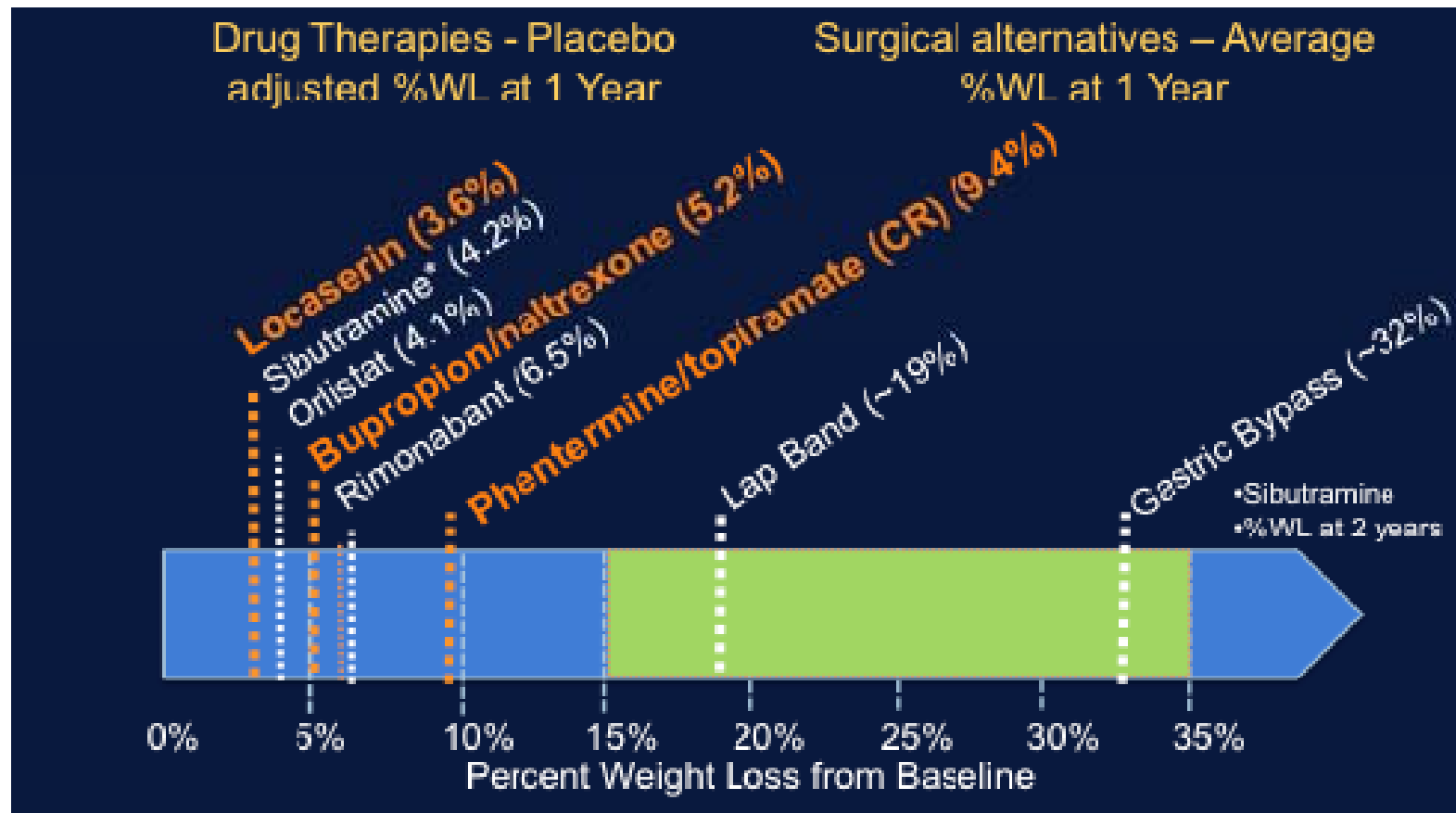
- Hormona peptídica co-secretada por la célula β pancreática
- Contribuye a la regulación de la homeostasis energética a corto plazo
- Ha mostrado cierto potencial sobre la pérdida de peso en individuos obesos

Combinación de leptina más amilina: Estudio fase II

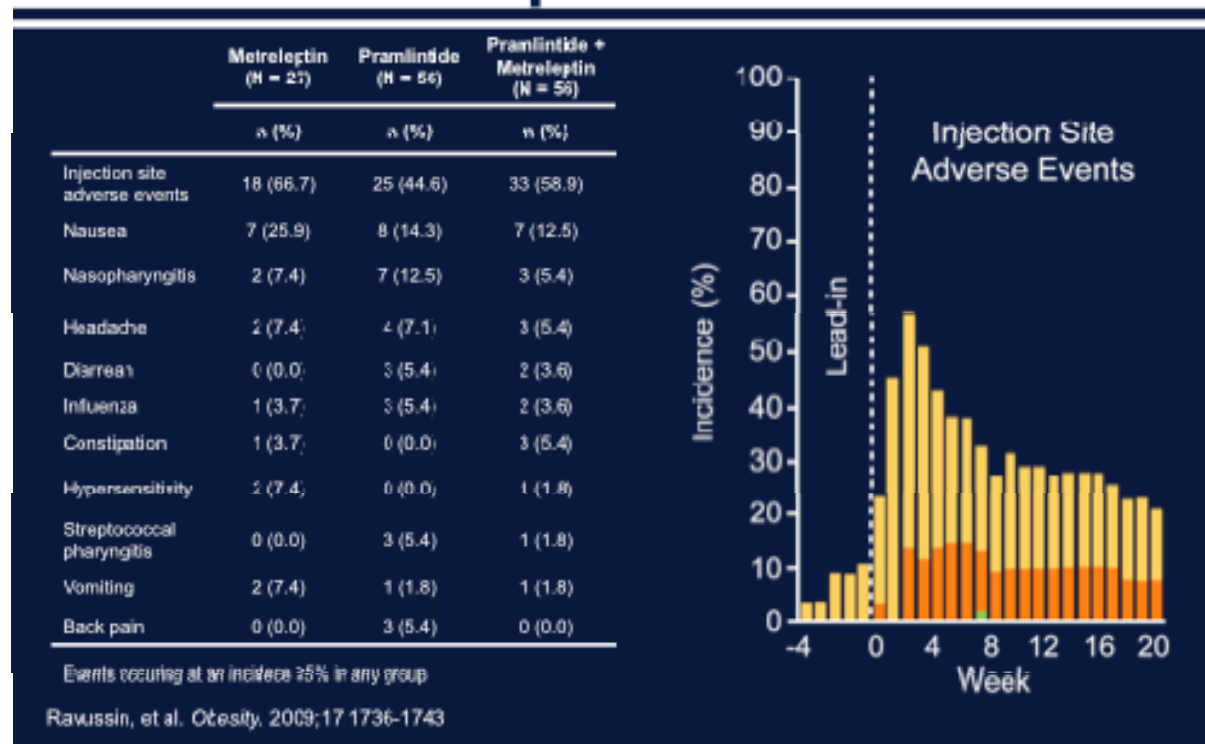


Ravussin et al. Obesity 2009;17:1735-43

Porcentajes de eficacia de las estrategias disponibles para la pérdida de peso



Adverse Events with Metreleptin + Pramlintide



Conclusions and Thoughts

- We are on the threshold of having new effective weight loss medications with acceptable safety profiles, which can meet or exceed recommendations (5-10% ADA, 10% NHLBI).
- Clinical trials only address effectiveness of drug in the context of Lifestyle Intervention Therapy, which remains a critical component of treatment for obesity and cardiometabolic disease.
- Obesity medications do not cure obesity. Not all patients respond to a weight loss medication.

Conclusions and Thoughts - Continued

- These therapies impact cardiometabolic disease pathophysiology and improve relevant risk factors.
- There is evidence that these drugs prevent diabetes, but longer term outcome studies are needed for incident diabetes and cardiovascular disease events
- These drugs have the potential to alter our approach to the treatment of Type 2 diabetes

Exenatide



- From saliva of the Gila monster
- 53% homologous with GLP-1
- Insensitive to DPP-4
- Full agonist at the GLP-1 receptor
- Metabolically stable
 - t_{1/2} 4-5 hr after sc injection

- Procedente de la saliva del lagarto Gila
- 53 % de homología con GLP-1
- Insensible a la degradación por DPP-4
- Agonista completo del receptor GLP-1

Chen YE, et al. *J Biol Chem.* 1997;272(7):4108-4115.

Liraglutide

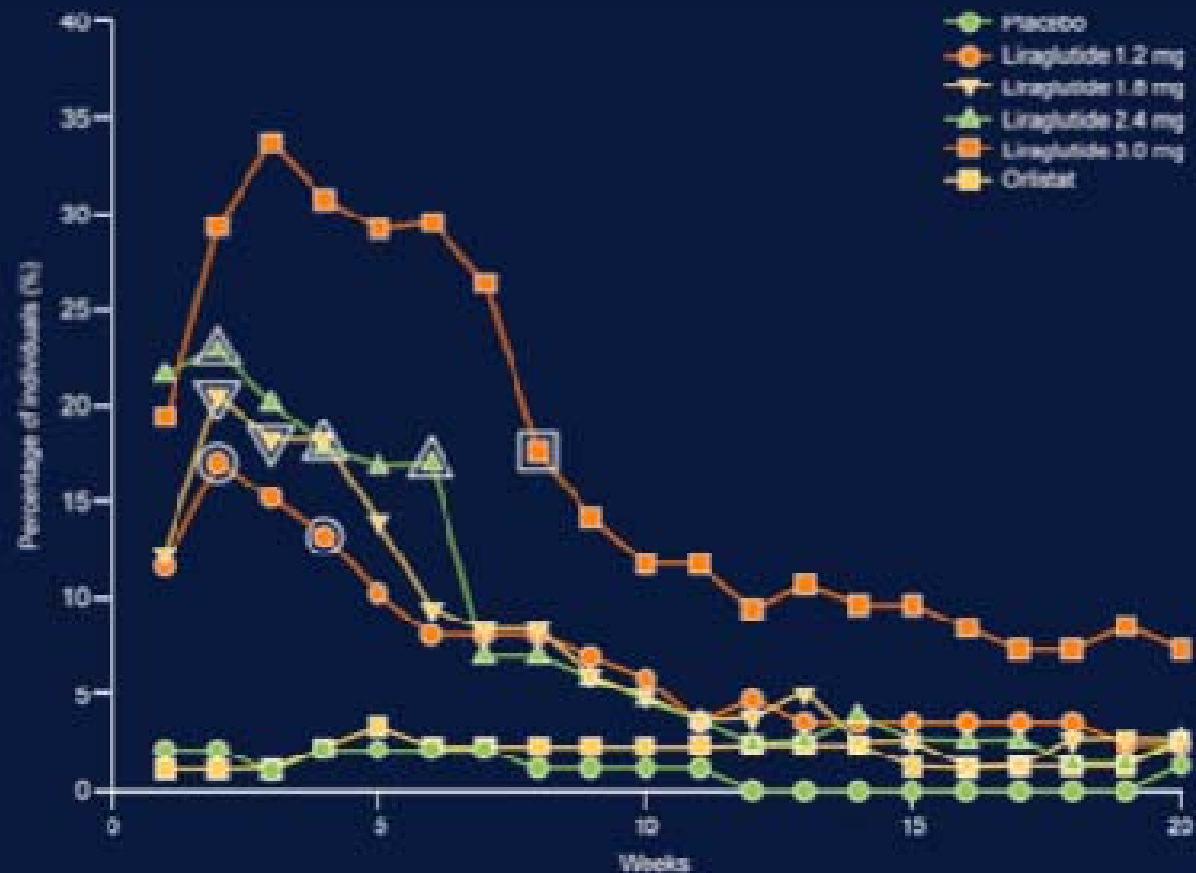


- Based on human GLP-1 (7-37)
- 97% homologous with GLP-1
- Resistant to DPP-4
- Full agonist at the GLP-1 receptor
- Non-covalent binding to albumin, self-association, slow release from injection site gives prolonged survival time
 - t_{1/2} 12 hr after sc injection

- Basado en el GLP-1 humano
- 97 % de homología con GLP-1
- Resistente a la degradación por DPP-4
- Agonista completo del receptor GLP-1

Knudsen LB, et al. *J Med Chem.* 2000;43(9):1664-1669.

Frequency of Nausea over the 20-Week Study Period on Liraglutide



Astrup A, et al. *Lancet*. 2009;374:1606-1616

Liraglutide Safety

Events (%)	Placebo (n = 98)	Liraglutide				Orlistat (n = 95)
		1.2 mg (n = 95)	1.8 mg (n = 93)	2.4 mg (n = 90)	3.0 mg (n = 93)	
Nausea	5.1	24.2	31.1	36.6	47.3	4.2
Constipation	12.2	14.7	11.1	17.2	14.0	6.3
Nasopharyngitis	15.3	11.6	11.1	18.3	9.7	9.5
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	21.4	11.6	18.9	16.1	12.9	14.7
Headache	12.2	11.6	7.8	15.1	12.9	10.5
Diarrhea	7.1	8.4	10.0	12.9	12.9	25.3
Metabolism and nutrition disorders	11.2	8.4	6.7	8.6	11.8	6.3

Astrup A, et al. *Lancet*. 2009;374:1606-1616

Controlled Release Phentermine + Topiramate

- Phentermine stimulates NE release from hypothalamic neurons; approved for obesity but only short-term.
- Topiramate approved for epilepsy and migraine, and has been shown to produce weight loss.
- Once-a-day, oral, formulation of phentermine and controlled-release topiramate, both used at low doses to minimize adverse events

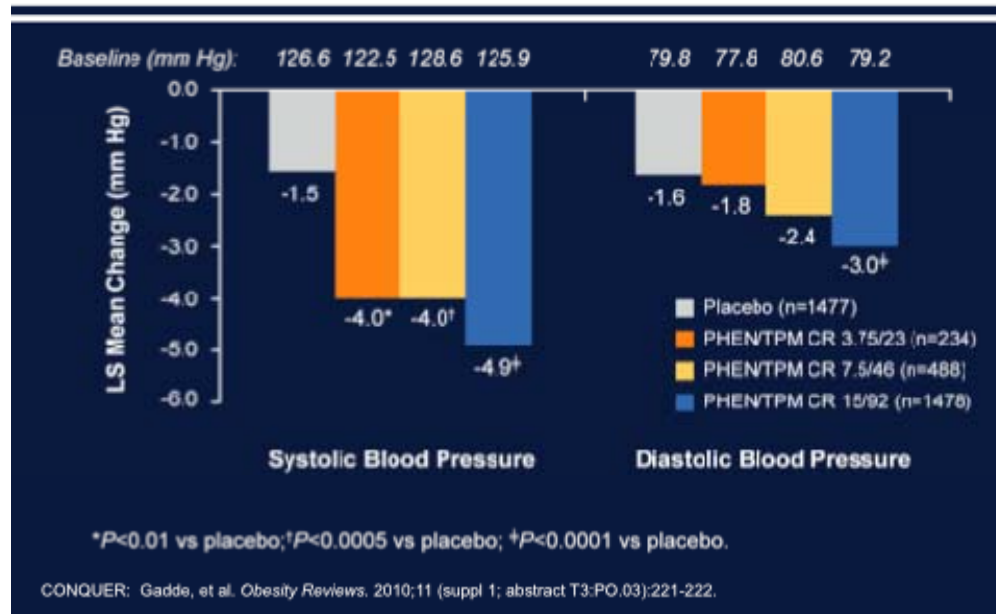


EQUIP & CONQUER: Baseline Demographics

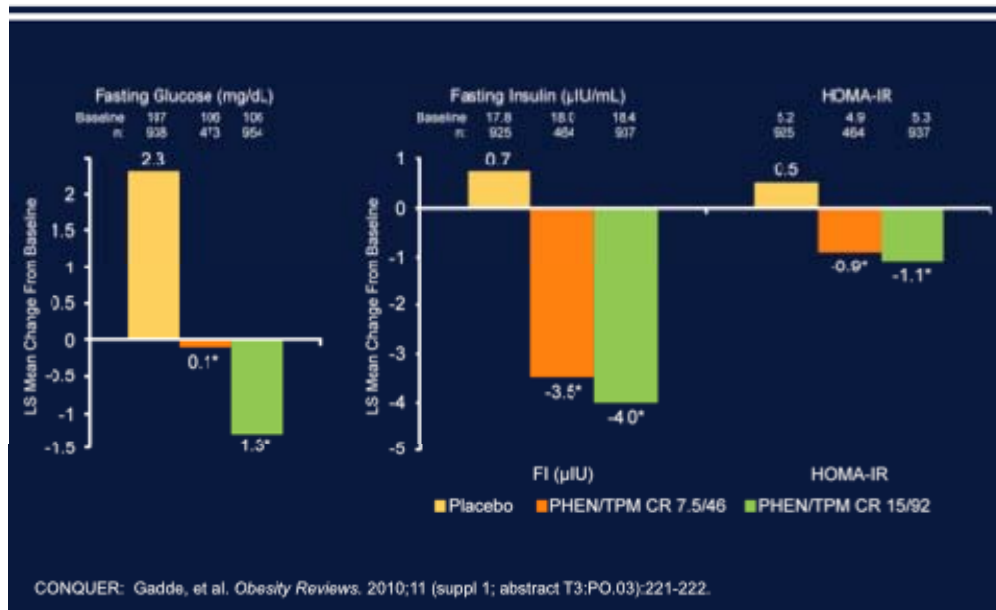
	EQUIP	CONQUER
Age	43	51
Female	83%	70%
Baseline BMI	42.1	36.6
Weight (lbs)	256	227
Waist Circumference (in)	48	44.5
History of Hypertension	25%	69%
Blood Pressure (mm Hg)	122/77	128/81
History of Dyslipidemia	19%	57%
Total Cholesterol	194	205
History of Diabetes	0%	16%
Fasting Blood Glucose (mg/dL)	93	106

EQUIP: Allison, et al. *Obesity Reviews*. 2010;11(suppl 1: abstract T3.OS2.4):42-43.
CONQUER: Gadde, et al. *Obesity Reviews*. 2010;11 (suppl 1; abstract T3.PO.03):221-222.

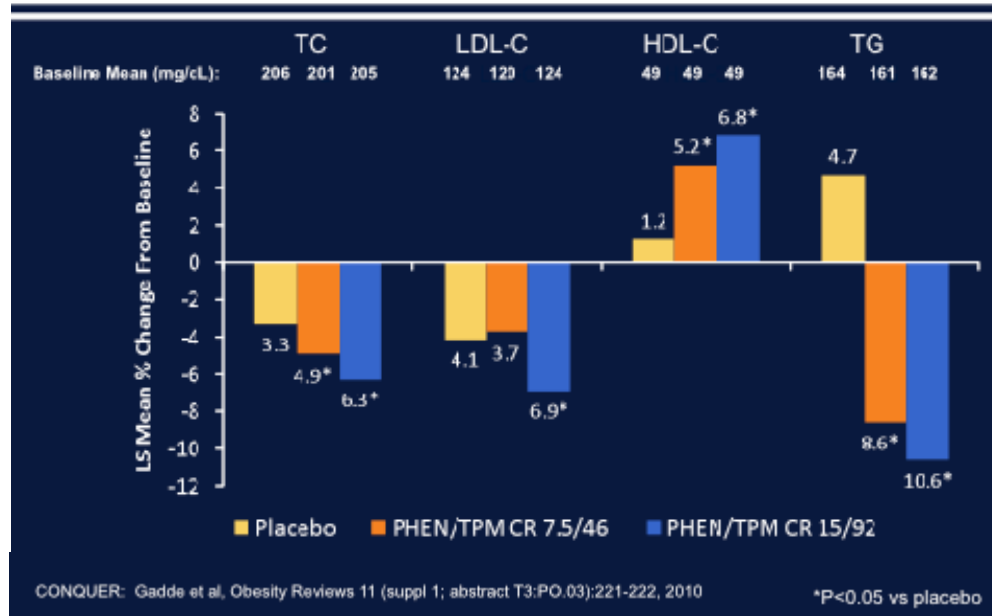
Effects of Phentermine + Topiramate (CR) on Blood Pressure



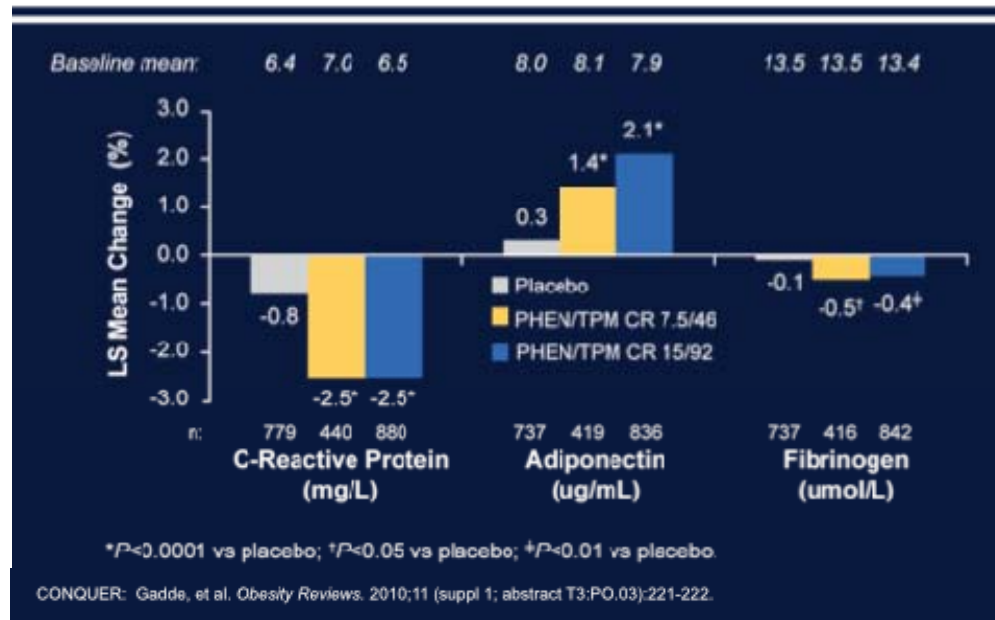
Effects of Phentermine + Topiramate (CR) on Insulin Sensitivity



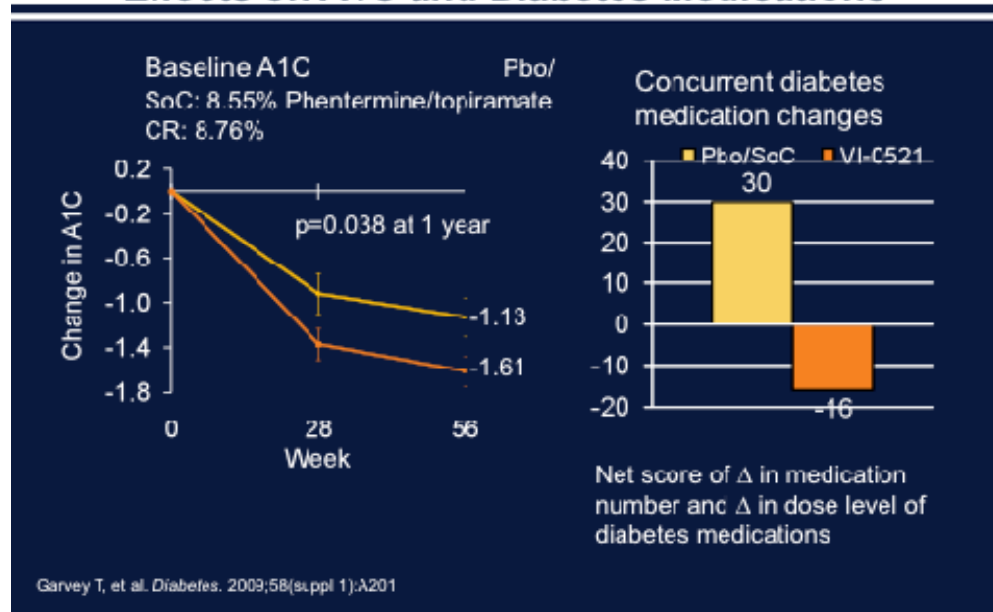
Effects of Phentermine + Topiramate (CR) on Lipid Parameters



Effects of Phentermine + Topiramate (CR) on Biomarkers Relevant to Cardiometabolic Disease



Phentermine/Topiramate (CR) Therapy in Actively-Managed Patients with Chronic Type 2 Diabetes: Effects on A1C and Diabetes Medications



Treatment-Emergent Adverse Events Reported in $\geq 5\%$ of Subjects in EQUIP and CONQUER

% of Patients (n=3749)	EQUIP (n=1264)			CONQUER (n=2485)		
	Placebo	3.75/23	15/92	Placebo	7.5/46	15/92
Dry mouth	3.7	6.7	17.0	2.4	13.5	20.8
Tingling	1.9	4.2	18.8	2.0	13.7	20.5
Constipation	6.8	7.9	14.1	5.9	15.1	17.4
Upper respiratory infection	10.9	15.8	12.3	12.9	12.2	13.4
Altered taste	1.0	1.3	8.4	1.1	7.4	10.4
Insomnia	4.9	5.0	7.8	4.7	5.8	10.3
Headache	10.1	10.4	11.9	9.1	7.0	10.2

EQUIP: Allison, et al. *Obesity Reviews*. 2010;11(suppl 1): abstract T3-OS2.4):42-43.

CONQUER: Gadde, et al. *Obesity Reviews*. 2010;11 (suppl 1: abstract T3-PO.03):221-222.

Adverse Events Associated with Naltrexone + Bupropion

Adverse Event	Placebo (n=569)	Naltrexone 16 + Bupropion (n=569)	Naltrexone 32 + Bupropion (n=573)
Nausea	5.3%	27.2%	29.8%
Vomiting	2.5%	6.3%	9.8%
Constipation	5.6%	15.8%	15.7%
Dizziness	2.6%	7.7%	9.4%
Headache	9.3%	16.0%	13.8%
Dry Mouth	1.9%	7.4%	7.5%
Hot Flush	1.2%	2.3%	5.2%

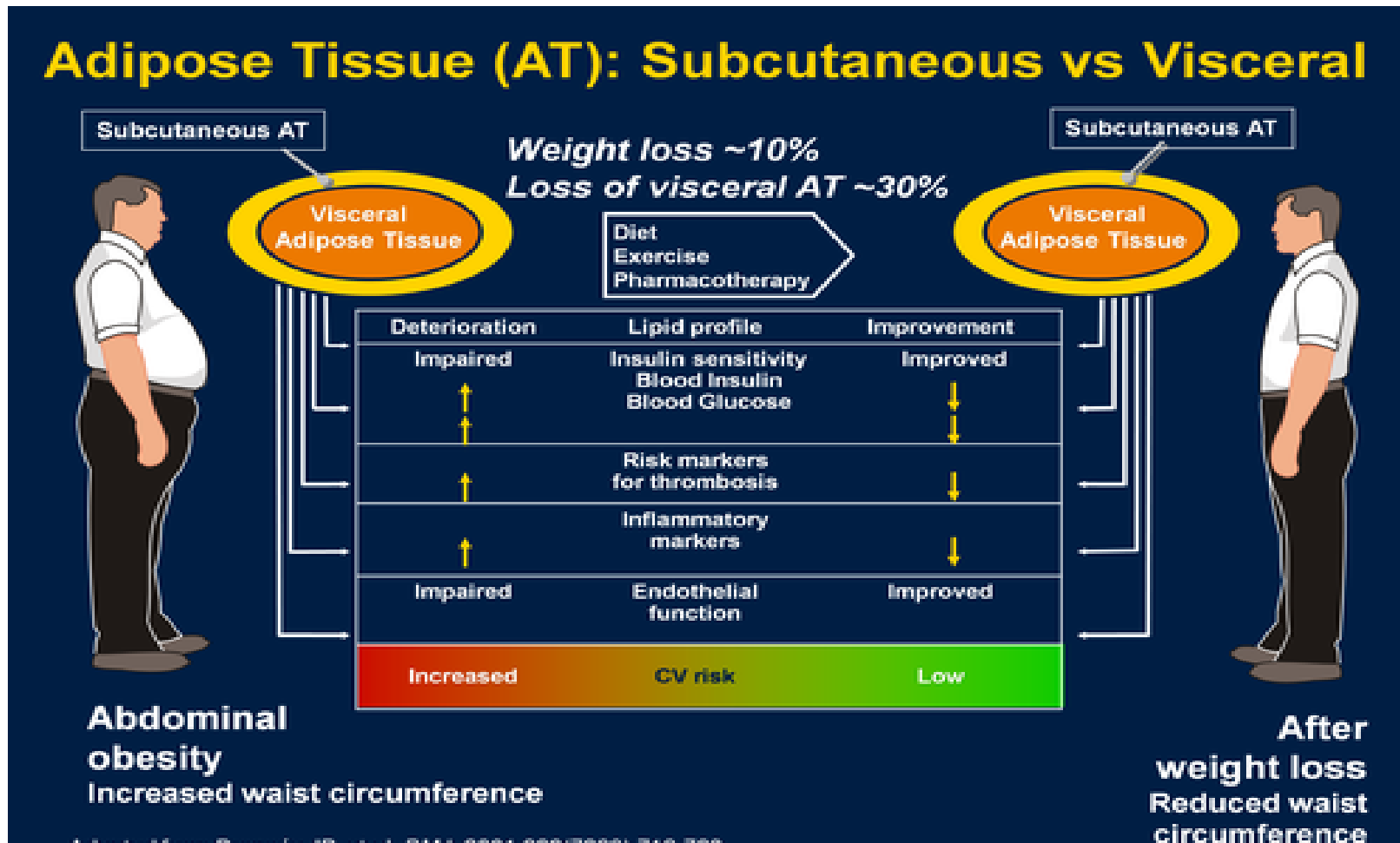
Greenway, et al. *Lancet*. 2010;376:595-605.

Effects of Naltrexone + Bupropion on Blood Pressure and Pulse

Δ End minus Baseline	Placebo	16 mg Naltrexone + Bupropion	32 mg Naltrexone + Bupropion
Systolic BP (mm Hg)	-2.1	+0.2	-0.4
Diastolic BP (mm Hg)	-1.0	0	-0.1
Pulse (beats/ min)	-0.1	+1.5	+1.0

Greenway, et al. *Lancet*, 2010;376:595-605.

Tejido adiposo (TA): Subcutáneo vs Visceral



Regulación central de la ingesta alimentaria

