

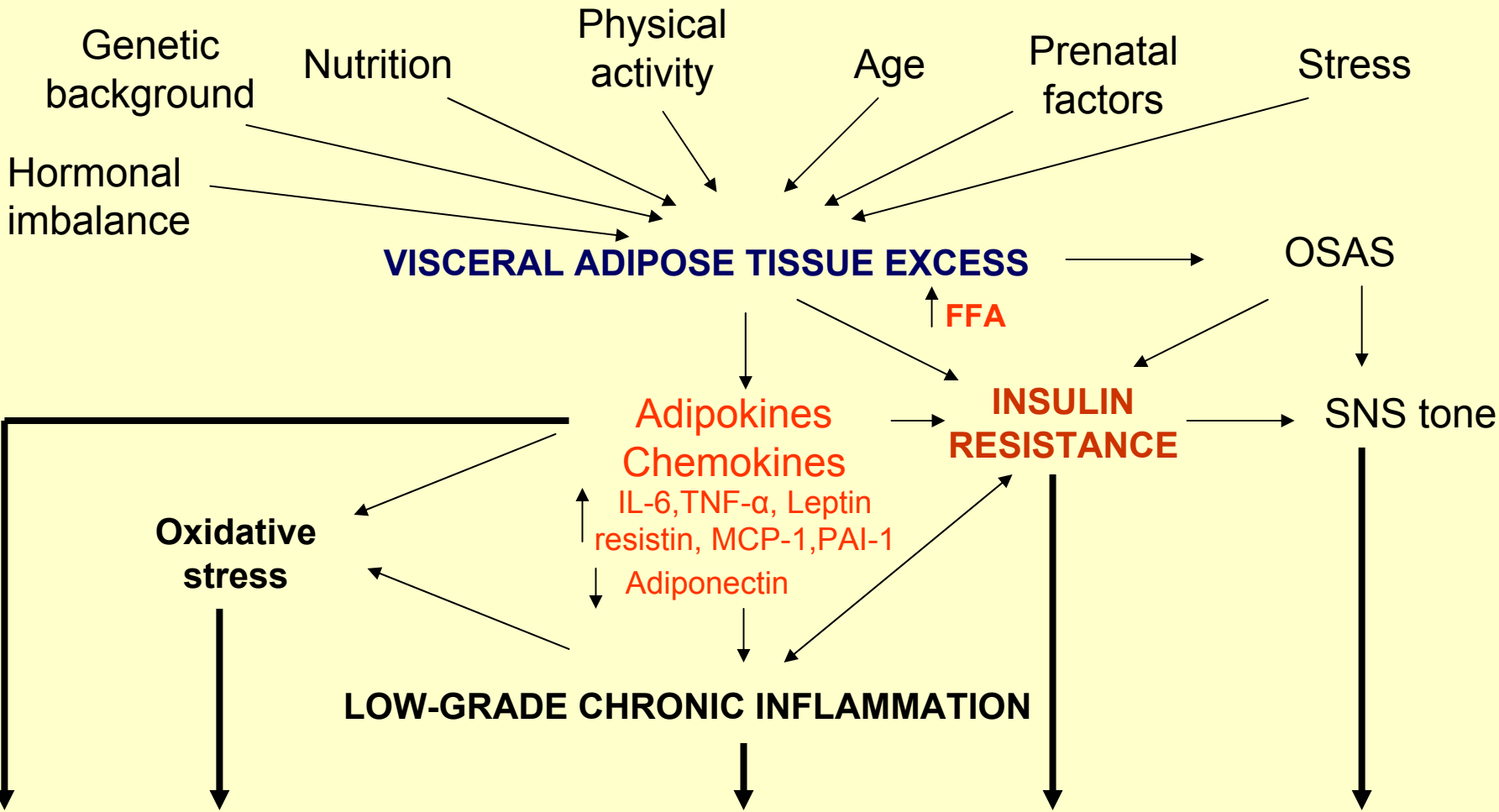
TRATAMIENTO DIETÉTICO Y FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

III Reunión de Diabetes y Obesidad

29, 30 y 31 de Enero 2009
Palacio de Congresos Maspalomas
Las Palmas de Gran Canaria



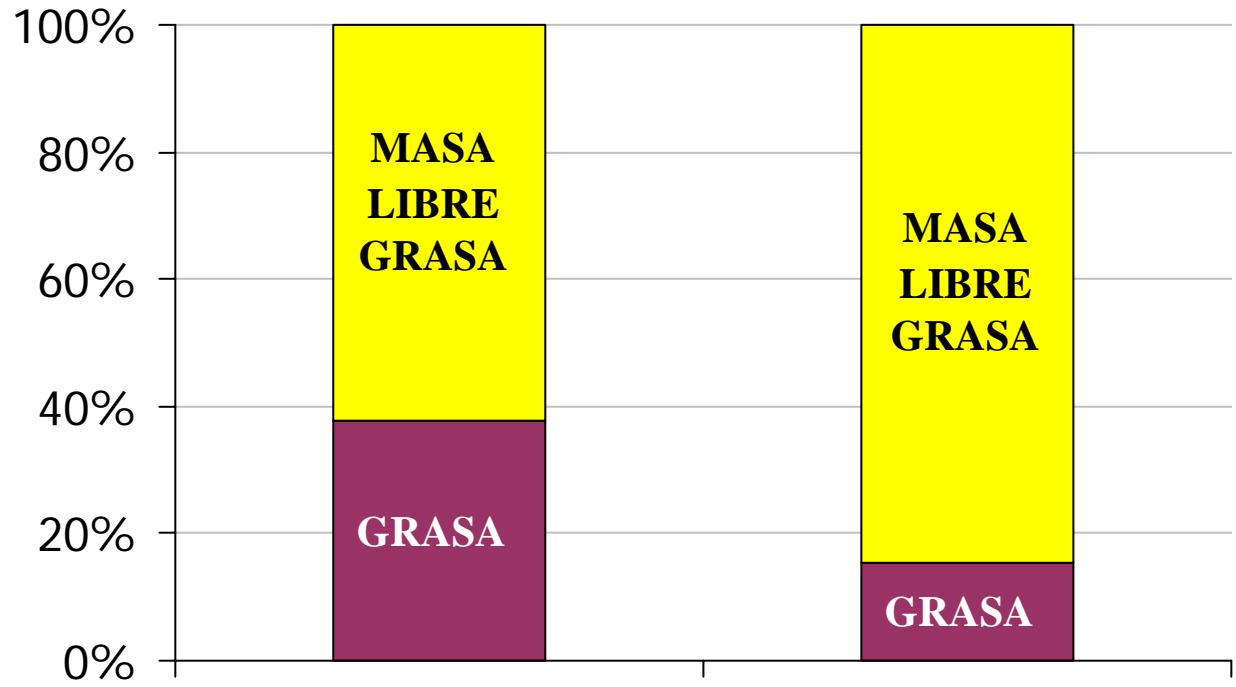
Dr. Javier Salvador
Dpto de Endocrinología y
Nutrición
Clínica Universitaria de Navarra



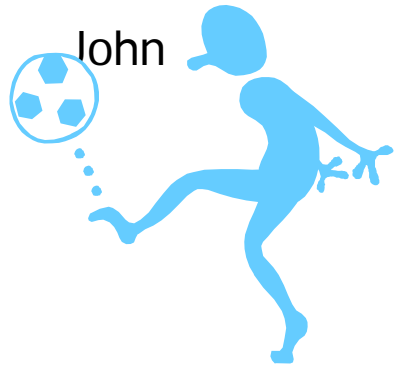
Prothrombotic state NASH Endothelial dysfunction Dyslipidaemia Diabetes Hypertension

METABOLIC SYNDROME
INCREASED CARDIOVASCULAR RISK

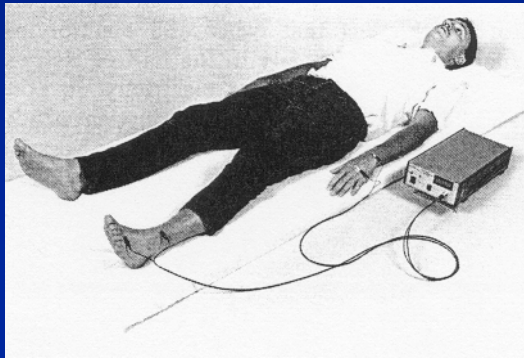
Relevancia del estudio de la composición corporal



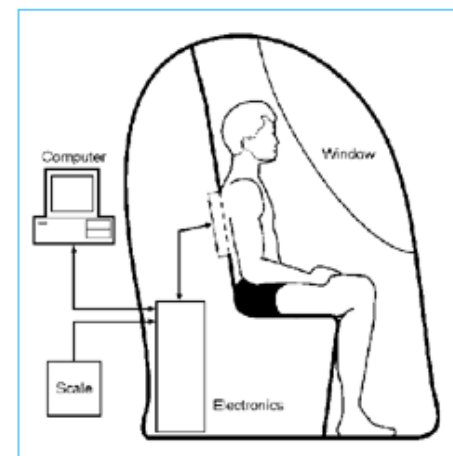
**Ambos tienen un
IMC = 27,8 kg/m²
sin embargo, ...**



EVALUACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

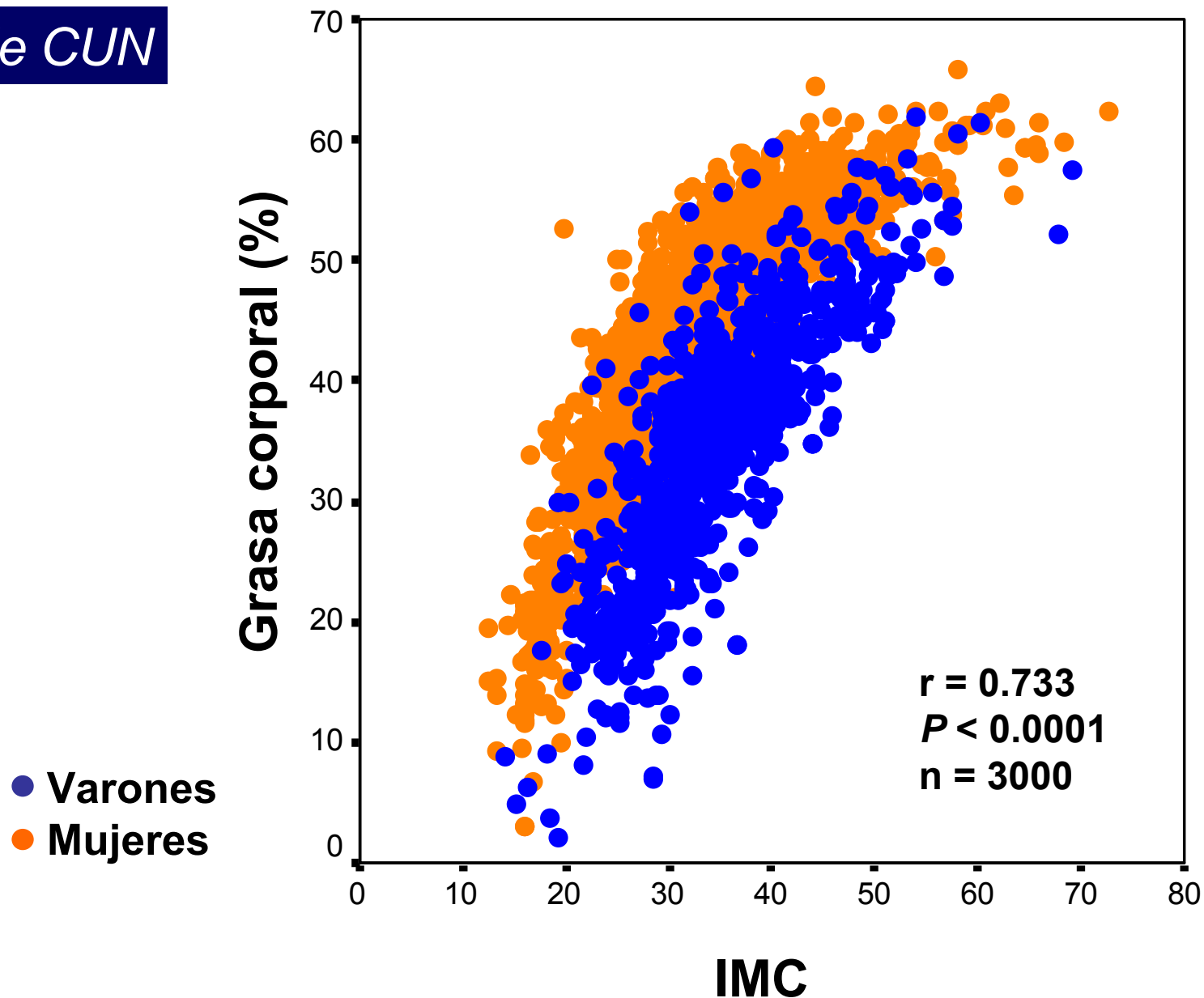


BOD-POD



Correlación entre IMC y porcentaje de grasa corporal en muestra global

Serie CUN



Clasificación de los sujetos en obesos y no obesos de acuerdo a IMC o porcentaje de grasa corporal

IMC			
GRASA %	No-obesos	Obesos	Total
No-obesos	520	33 (1%)	553
Obesos	626 (21%)	1822	2448
Total	1146	1855	3001

Obesidad definida como % $\geq 25\%$ en varones y $\geq 35\%$ en mujeres, o IMC ≥ 30 kg/m²

$\chi^2=896, P<0.0001$

OBESIDAD / SOBREPESO

No Contraindicación para tratamiento

Compromiso agudo

Establecimiento de objetivos

Valorar Cir Bariátrica

Valorar VLCD

Dieta hipocalórica equilibrada
Programa de actividad física
Tratamiento conductual
Tratamiento farmacológico
Tratamiento compl asociadas

Programa mantenimiento

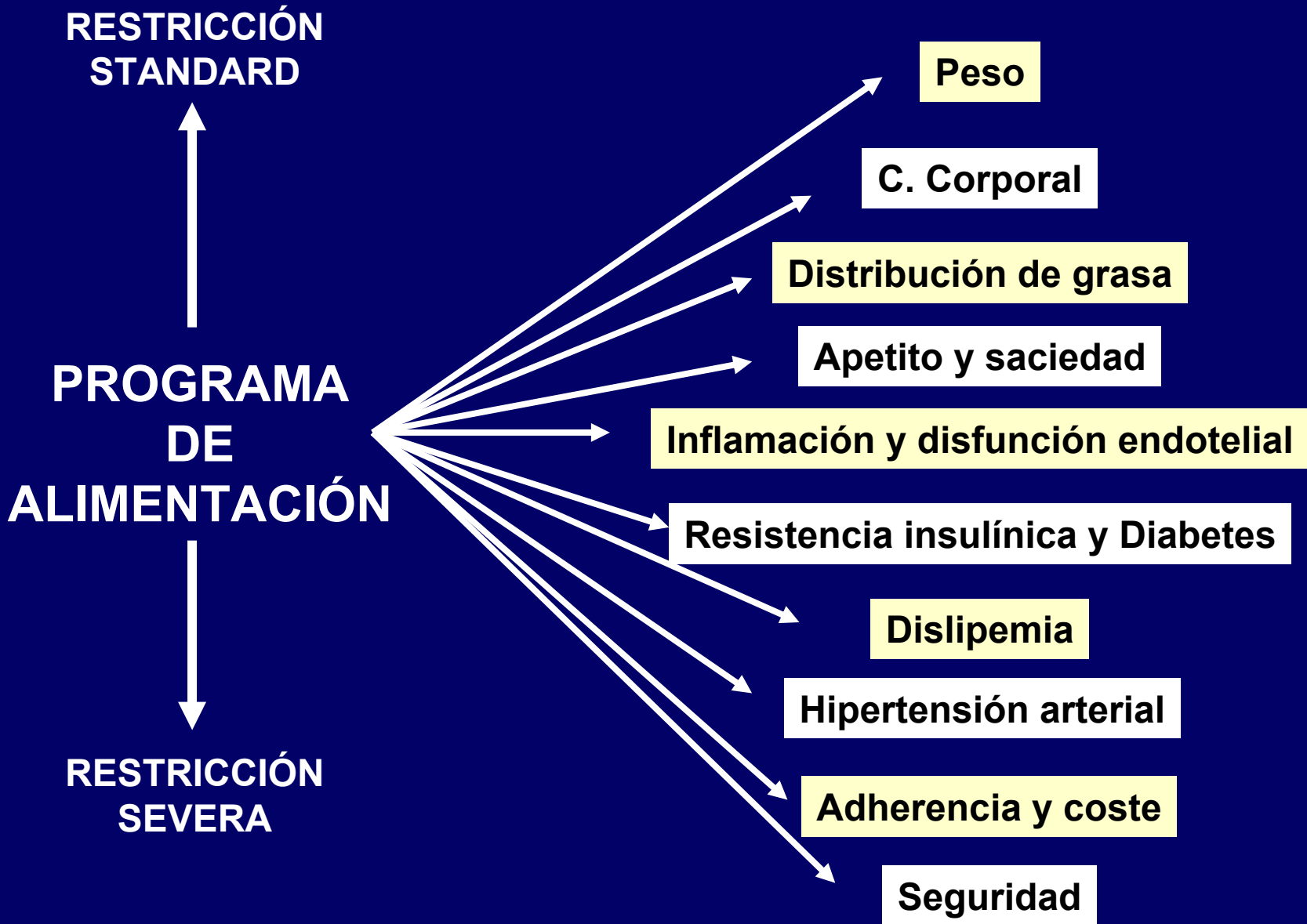
Reforzar

Objetivo no alcanzado

Objetivo alcanzado

Valorar Cir Bariátrica

**PROGRAMAS DE ALIMENTACION
EN EL
TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**



**RESTRICCIÓN
STANDARD**

**PROGRAMA
DE
ALIMENTACIÓN**

**RESTRICCIÓN
SEVERA**

Peso

C. Corporal

Distribución de grasa

Apetito y saciedad

Inflamación y disfunción endotelial

Resistencia insulínica y Diabetes

Dislipemia

Hipertensión arterial

Adherencia y coste

Seguridad

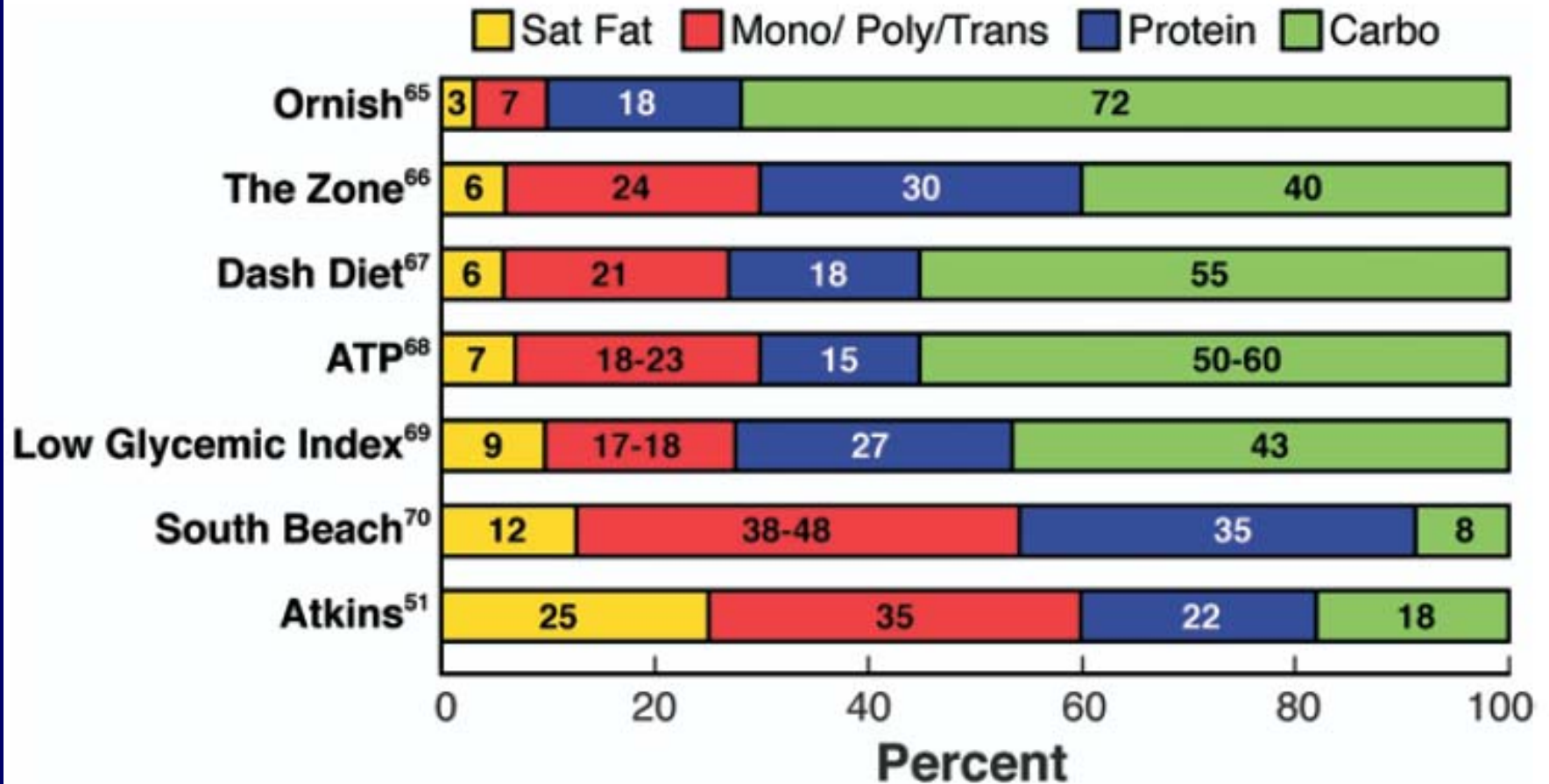
**DIETAS CONVENCIONALES
VS
POBRES EN CARBOHIDRATOS**

DIETAS HIPERPROTEICAS

SUSTITUCIONES

BAJO INDICE GLUCÉMICO

PROGRAMAS Y MACRONUTRIENTES

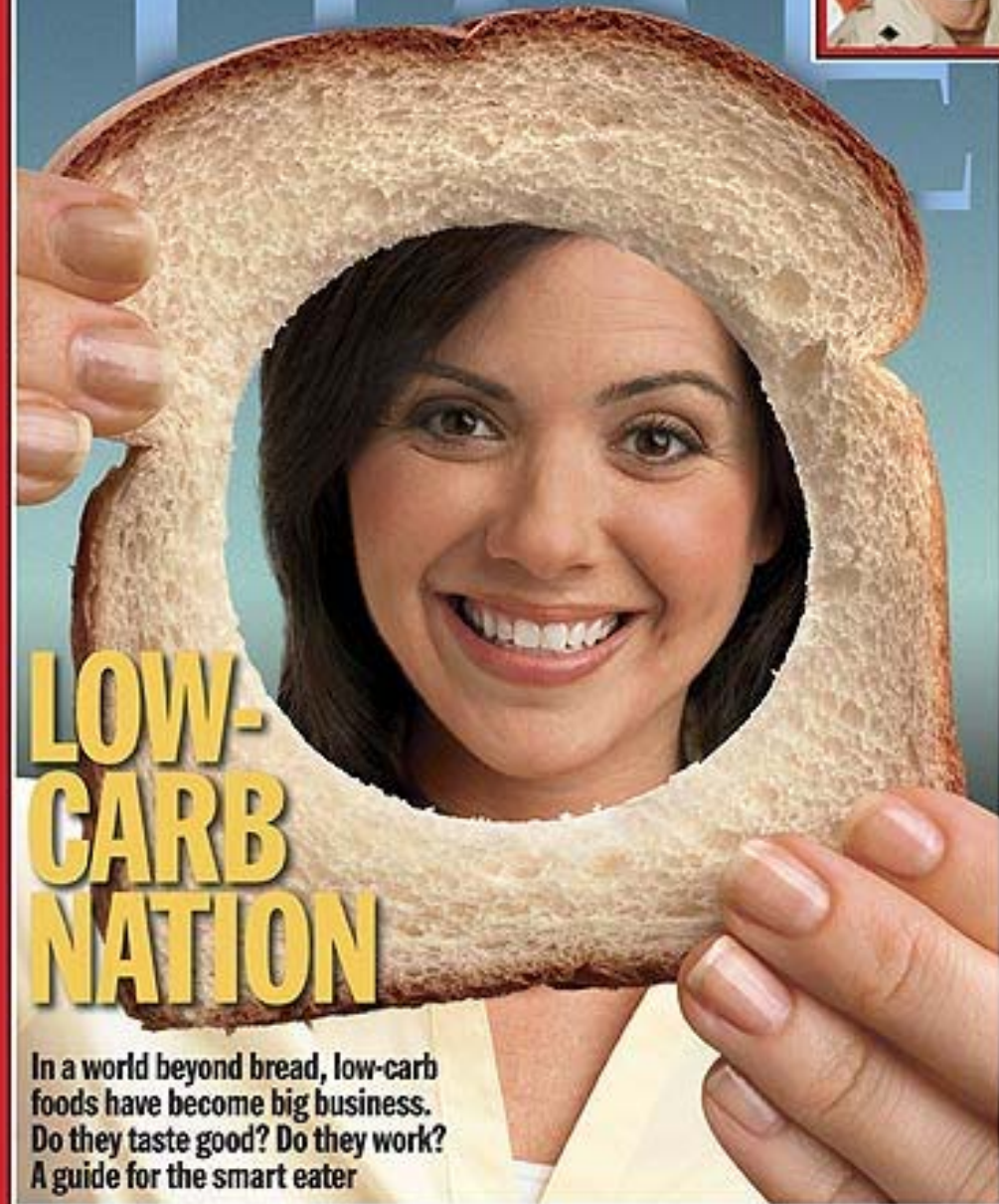


“New Diet
Revolution”
Dr Atkins

MAY 3, 2004

www.time.com AOL Keyword: TIME

TILLMAN: A FOOTBALL STAR DIES IN AFGHANISTAN

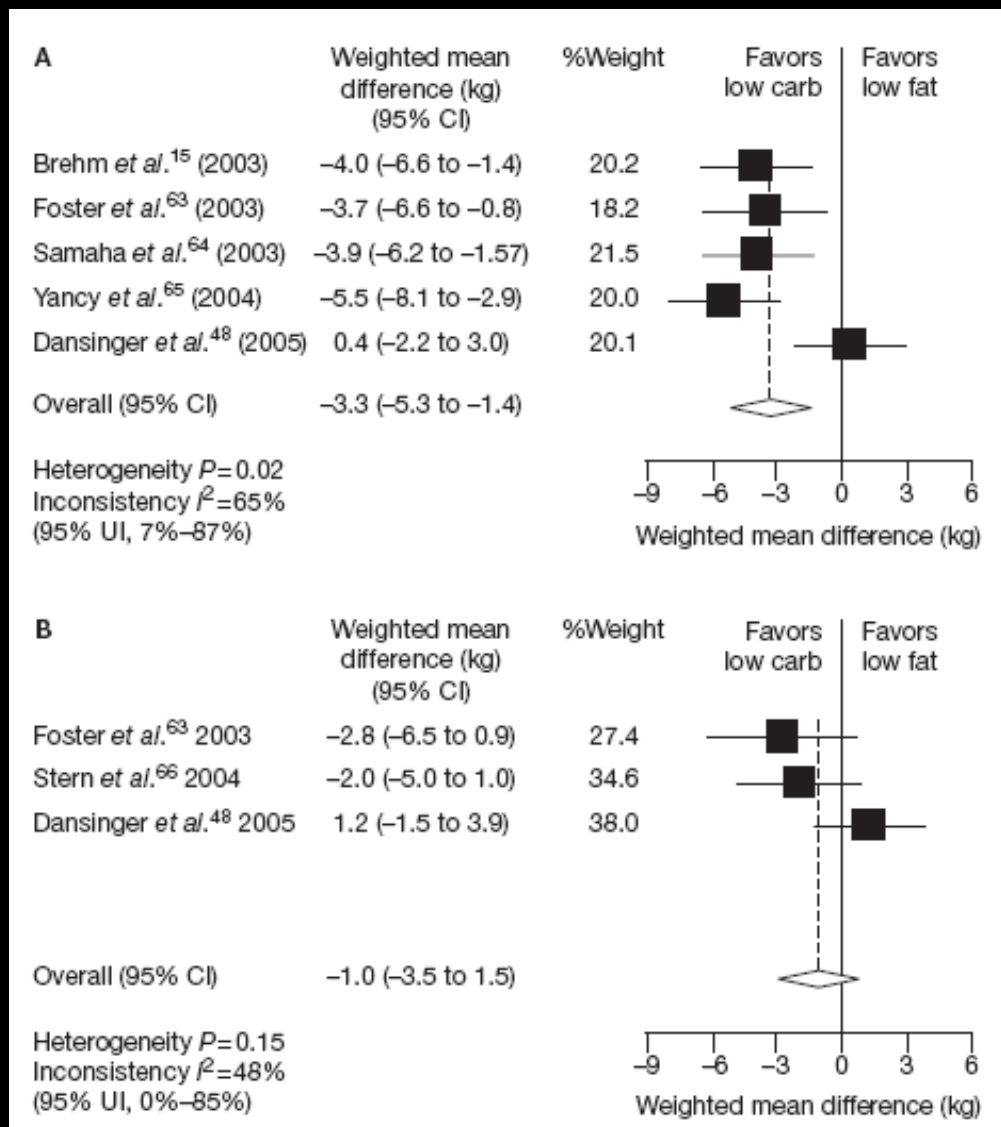


**LOW-CARB
NATION**

In a world beyond bread, low-carb foods have become big business. Do they taste good? Do they work? A guide for the smart eater

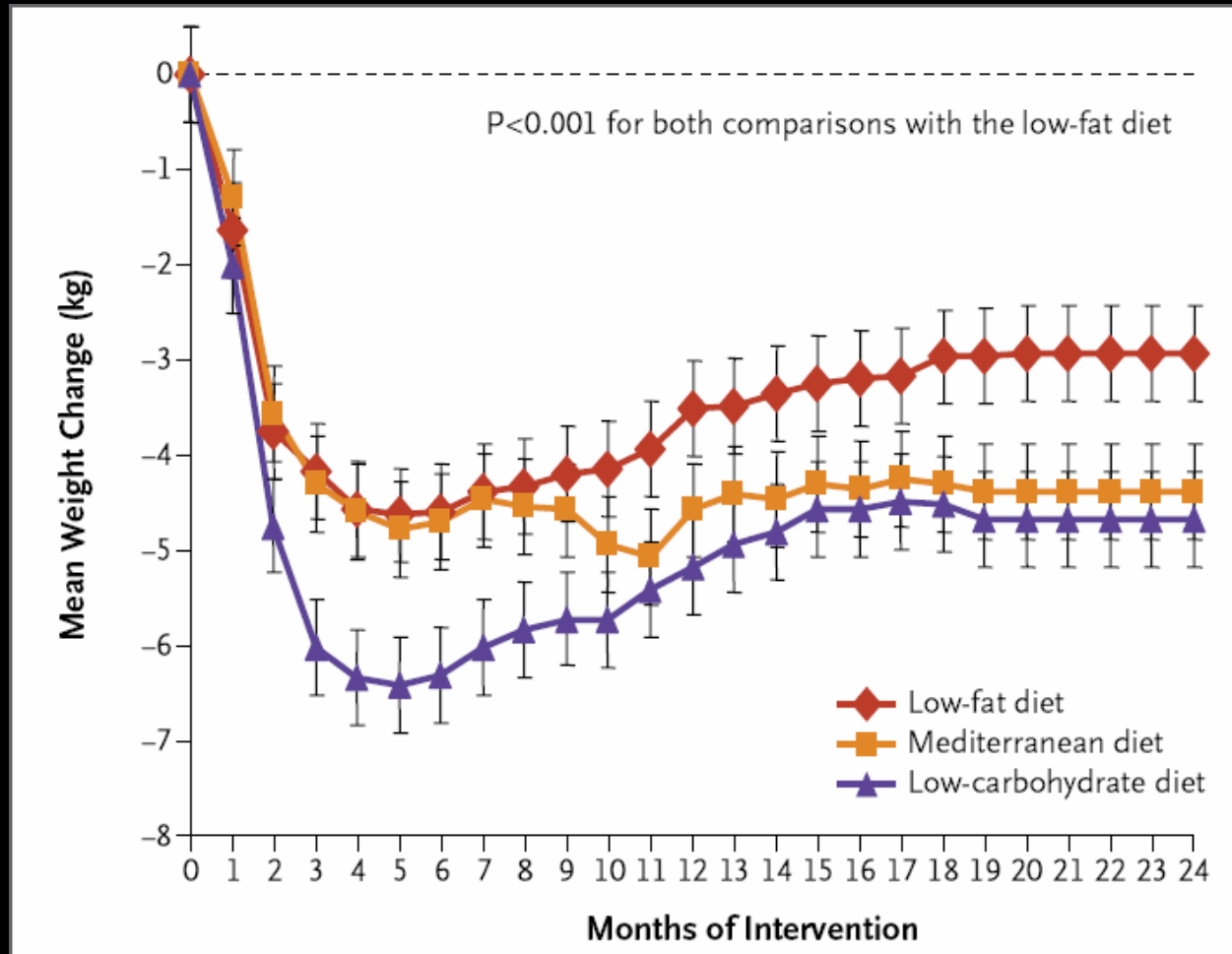
EFICACIA SOBRE LA PÉRDIDA PONDERAL

6 meses



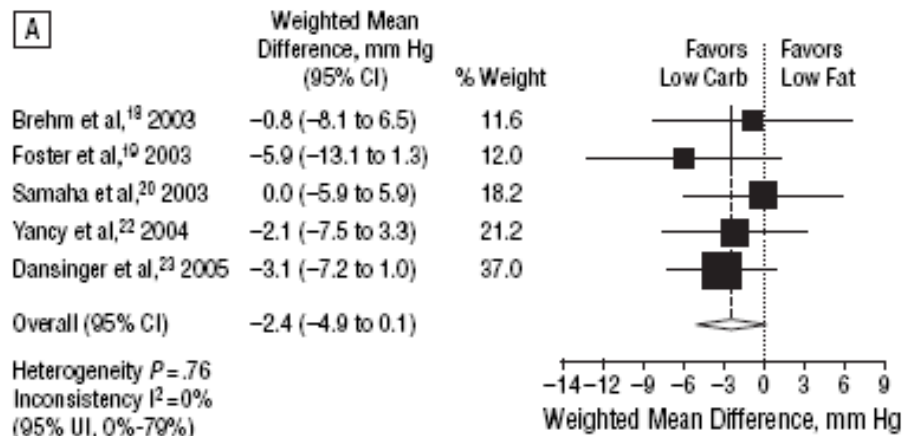
12 meses

POBRE EN GRASA vs MEDITERRANEA vs POBRE EN CHO

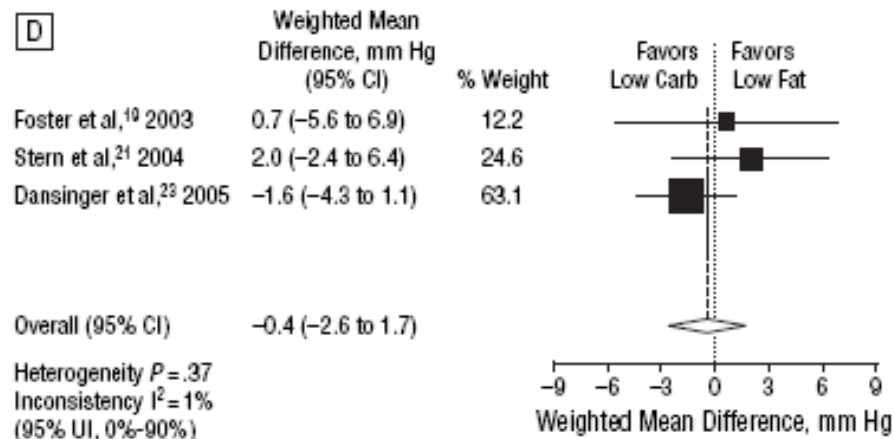
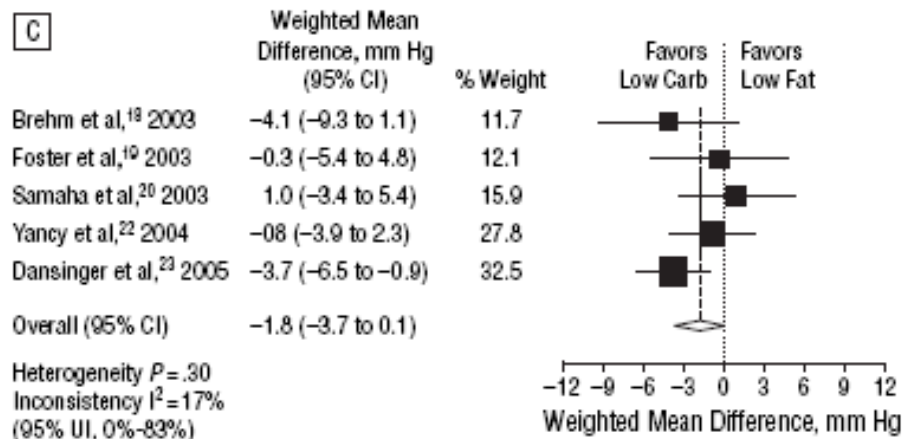
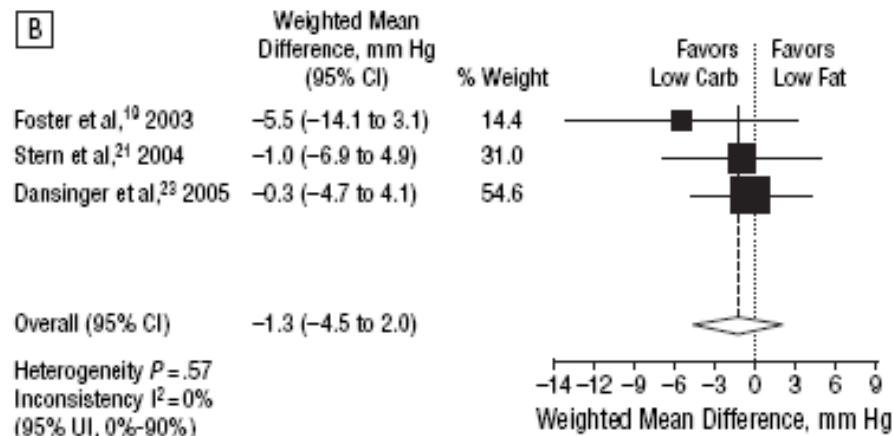


Shai et al. N Engl J Med 2008

PA SISTÓLICA 6 meses



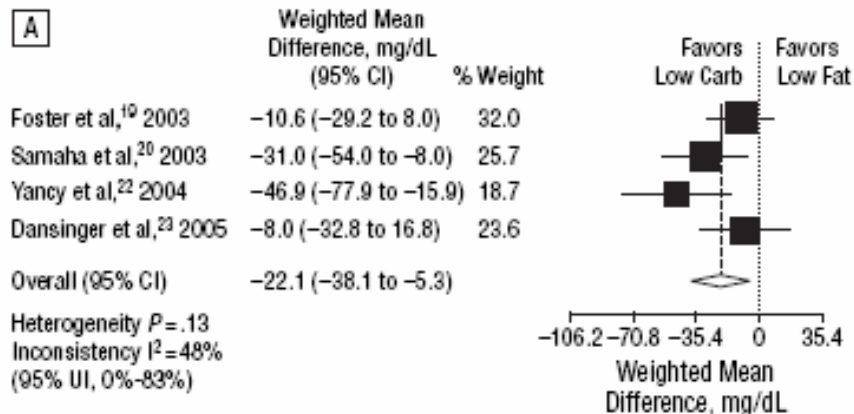
PA SISTÓLICA 12 meses



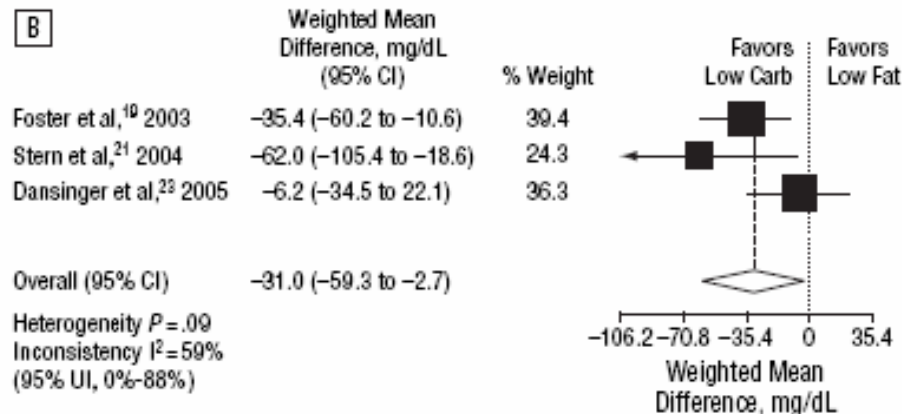
PA DIASTÓLICA 6 meses

PA DIASTÓLICA 12 meses

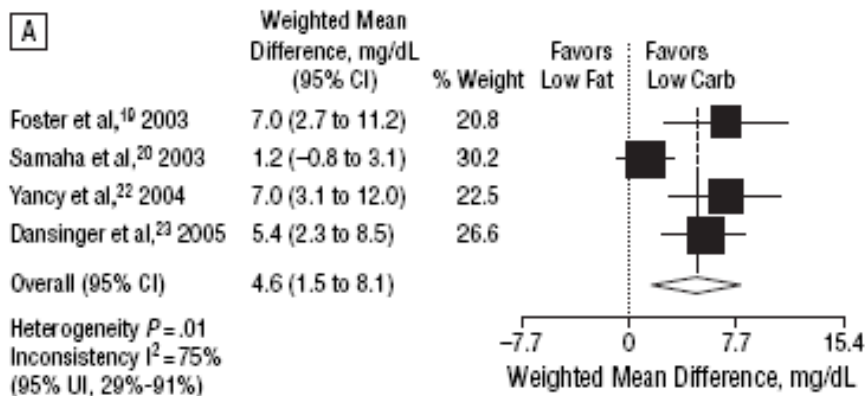
Triglicéridos 6 meses



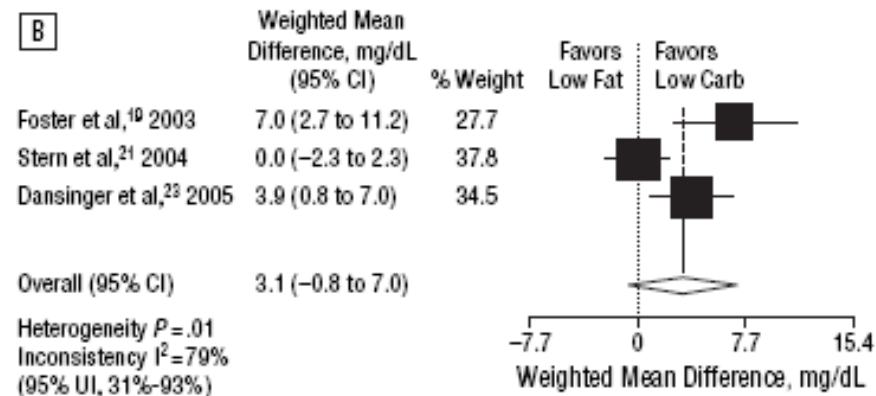
Triglicéridos 12 meses



HDL-COLESTEROL 6 meses

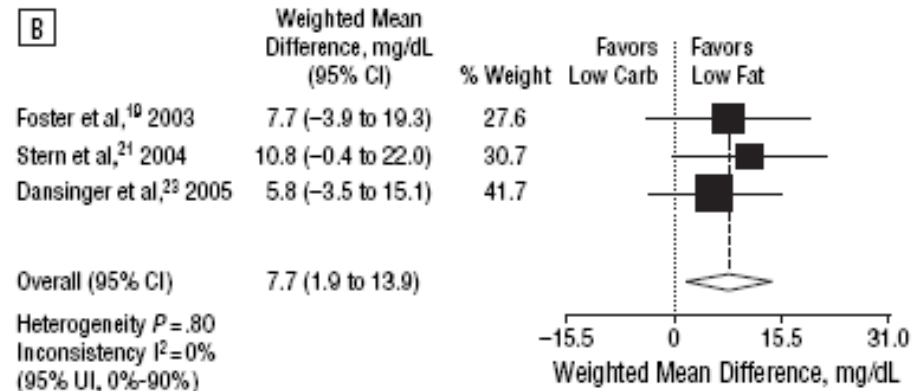
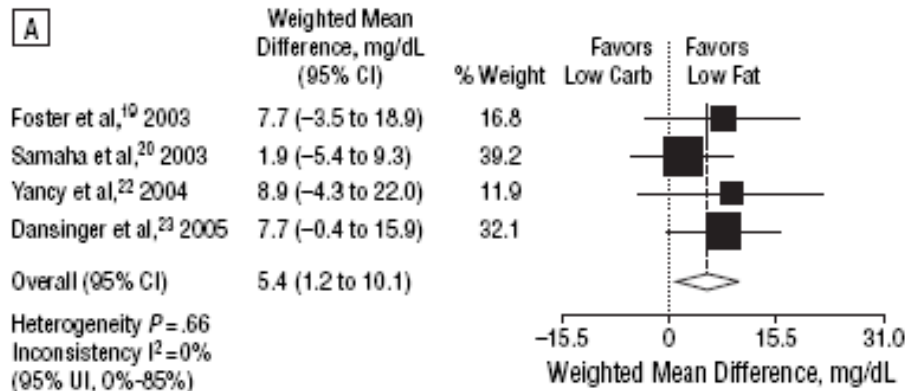
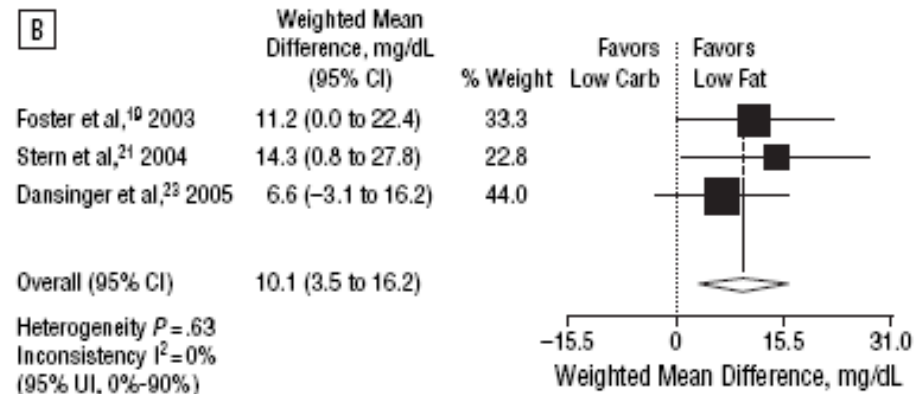
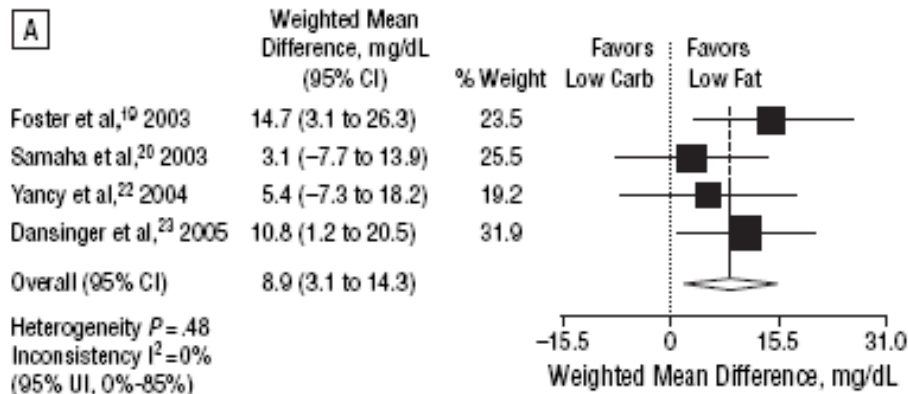


HDL-COLESTEROL 12 meses



COLESTEROL TOTAL 6 meses

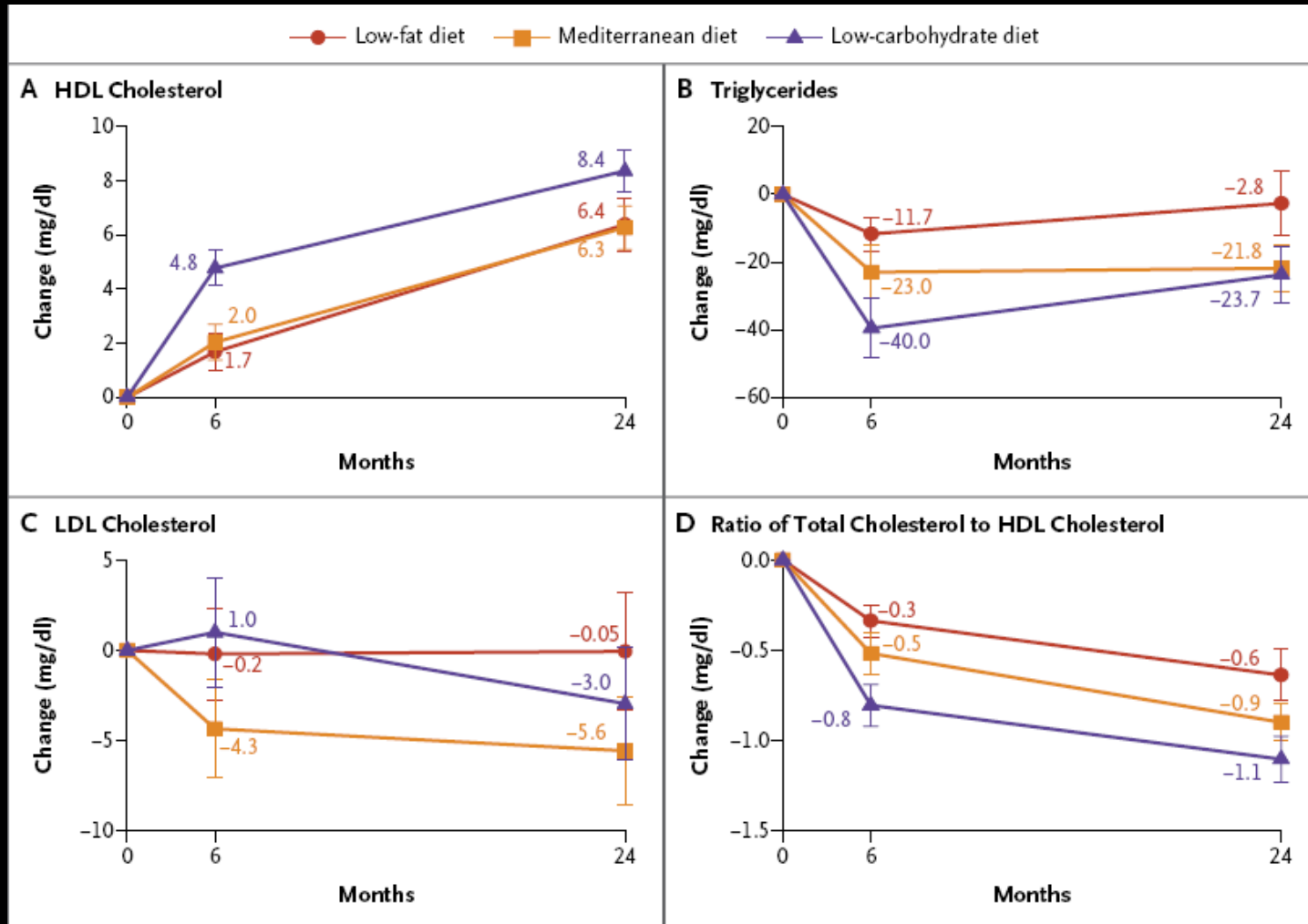
COLESTEROL TOTAL 12 meses



COLESTEROL LDL 6 meses

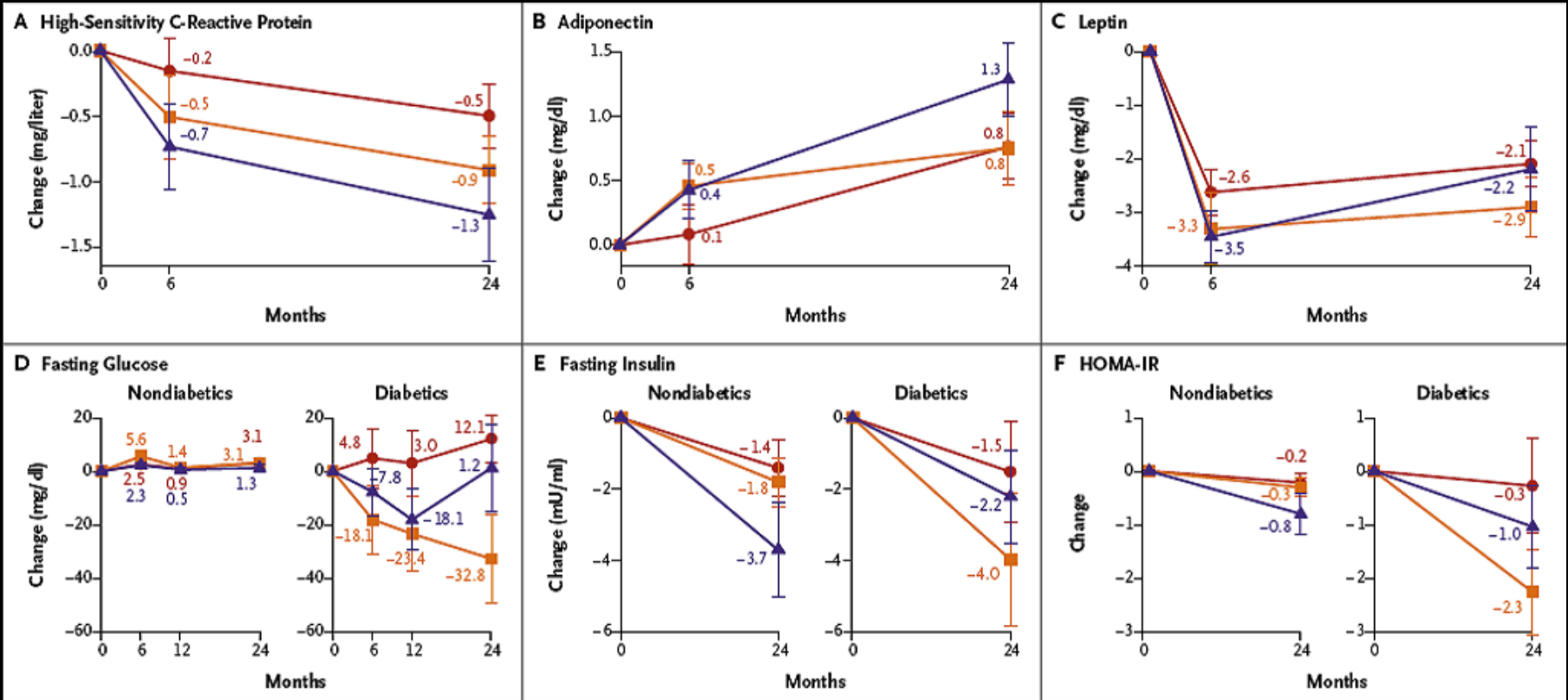
COLESTEROL LDL 12 meses

POBRE EN GRASA vs MEDITERRANEA vs POBRE EN CHO



Shai et al. N Engl J Med 2008

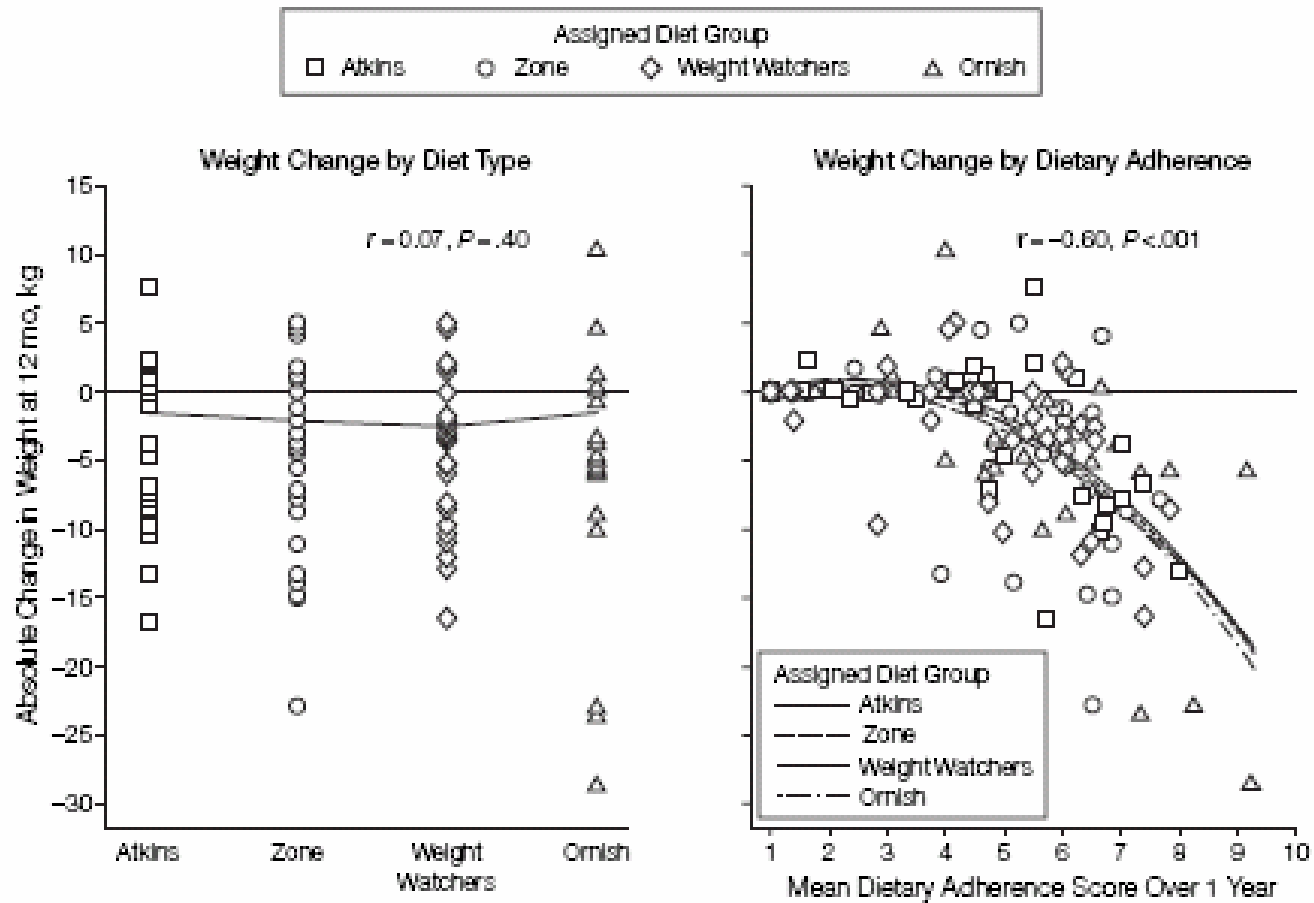
POBRE EN GRASA vs MEDITERRANEA vs POBRE EN CHO



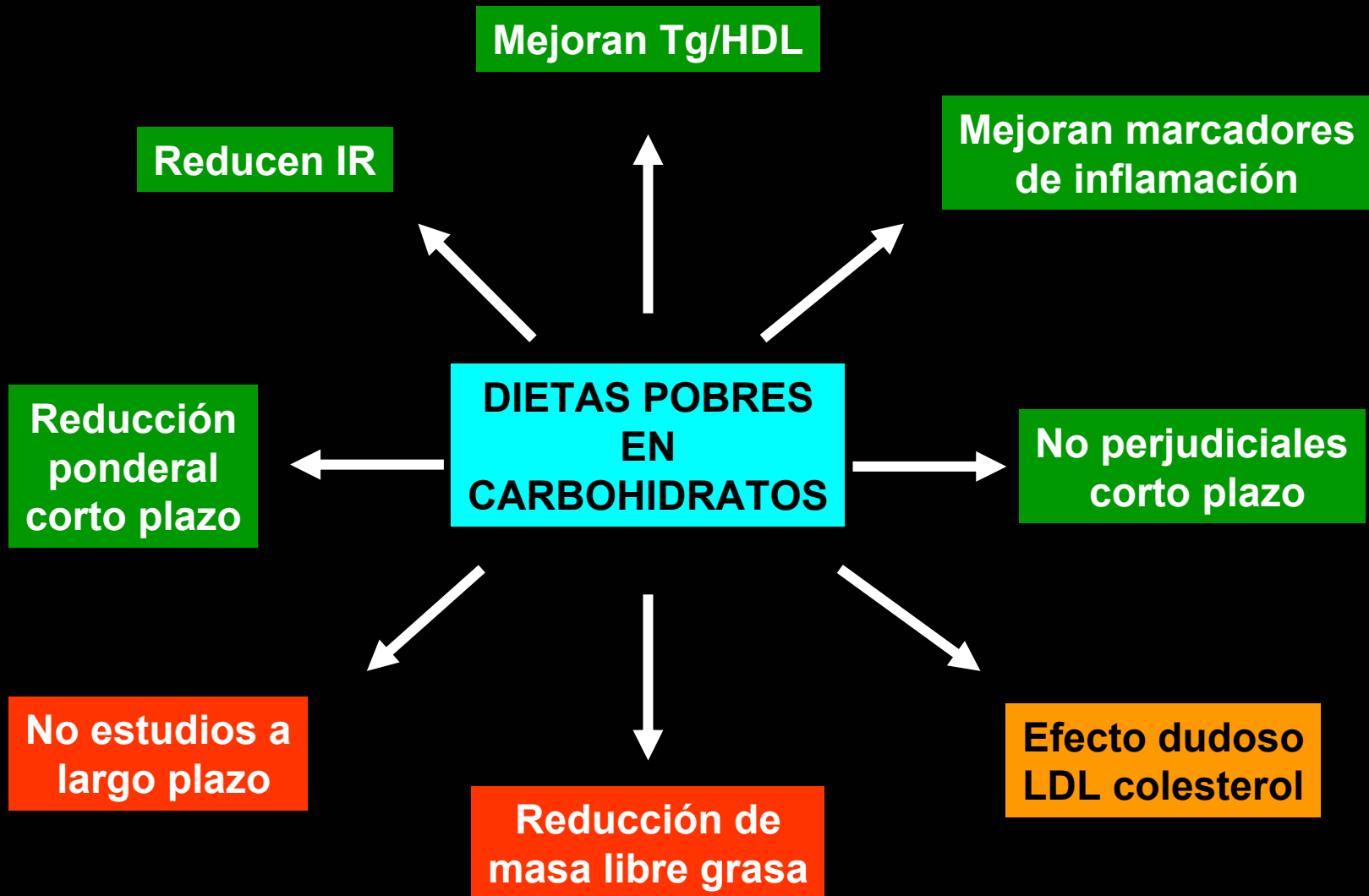
Shai et al. N Engl J Med 2008

LA ADHERENCIA ES DETERMINANTE

Figure 3. One-Year Changes in Body Weight as a Function of Diet Group and Dietary Adherence Level for All Study Participants



Dansinger et al JAMA 2005



EL AUMENTO DEL CONTENIDO PROTEICO REDUCE INGESTA Y HAMBRE

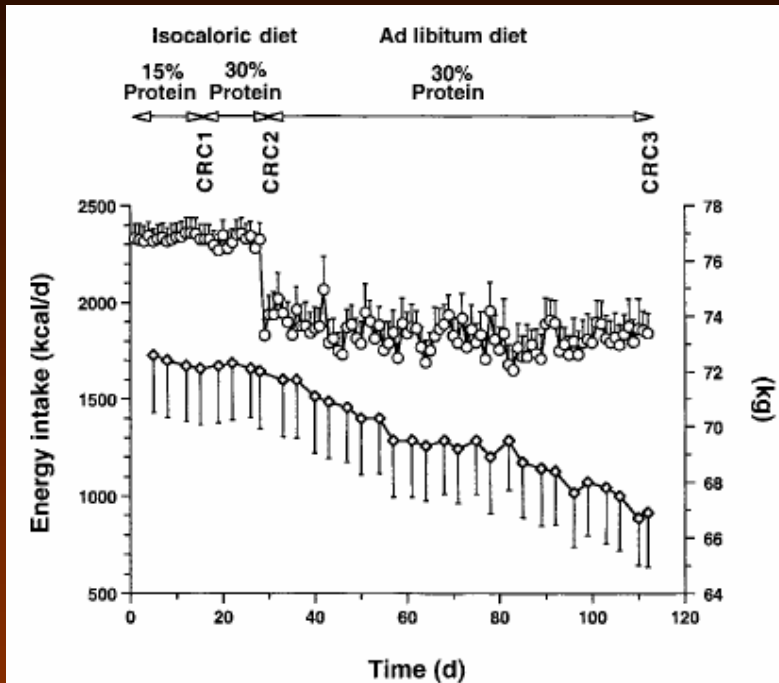


FIGURE 1. Mean total daily energy intake (○) and body weight (◇) for 19 healthy subjects plotted against day of study. The sequence of study diets and timing of visits 1, 2, and 3 to the General Clinical Research Center (CRC1, -2, and -3) are indicated. The bars represent SEs.

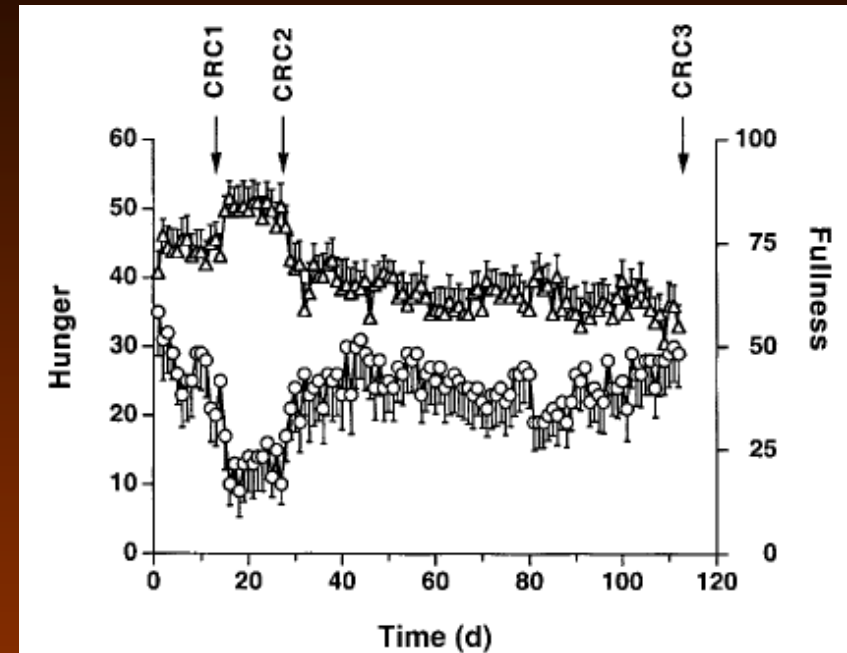


FIGURE 2. Daily visual analogue scale ratings (scores of 0–100) of hunger (○) and fullness (△) for 19 healthy subjects plotted against day of study. The arrows indicate the time of visits 1, 2, and 3 to the General Clinical Research Center (CRC1, -2, and -3). The bars represent SEs.

50-35-15 vs 50-20-30

Ingesta fija de CHO

Weigle et al. Am J Clin Nutr 2005

EL AUMENTO DEL CONTENIDO PROTEICO REDUCE LIGERAMENTE PESO Y GRASA CORPORAL A LARGO PLAZO

TABLE 2

Change from baseline (week 0) in weight and body composition (by dual-energy X-ray absorptiometry) by reported dietary intake and original diet allocation¹

	RLP (n = 30)	RHP (n = 22)	LP (n = 22)	HP (n = 27)
Weight (kg)	3.4 ± 4.4	6.5 ± 7.5	4.4 ± 6.1	4.6 ± 5.5
Total fat (kg)	2.7 ± 3.1	4.7 ± 4.2	3.5 ± 3.8	3.5 ± 3.8
Central fat (g)	1.7 ± 1.5	2.3 ± 2.	2.0 ± 1.8	1.8 ± 1.9
Peripheral fat (kg)	0.9 ± 1.8	2.4 ± 2.1 ²	1.5 ± 2.0	1.4 ± 2.1

¹ All values are $\bar{x} \pm \text{SD}$. RLP, reported low protein; RHP, reported high protein; LP, low protein; HP, high protein. Data were analyzed by repeated-measures ANOVA and univariate ANOVA.

² Significantly different from the RLP groups, $P < 0.05$.

HP: 46-20-34

Duración: 64 semanas

LP: 64-20-17

**HIPERFILTRACION
RENAL**

**PÉRDIDA DE MASA
LIBRE DE GRASA**

HIPERCALCIURIA

**PÉRDIDA INICIAL
DE AGUA**

**ALTO CONTENIDO
PROTEICO**

DIETA POBRE EN CHO

**EXCESIVA INGESTA
DE GRASAS**

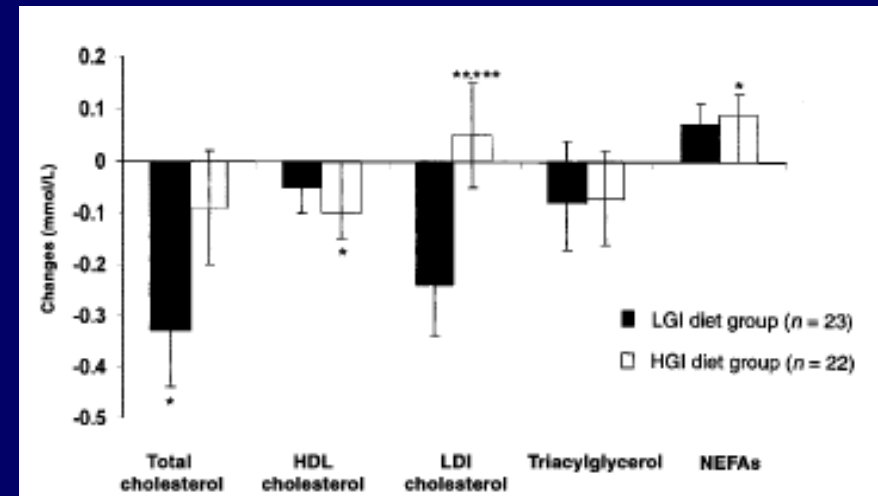
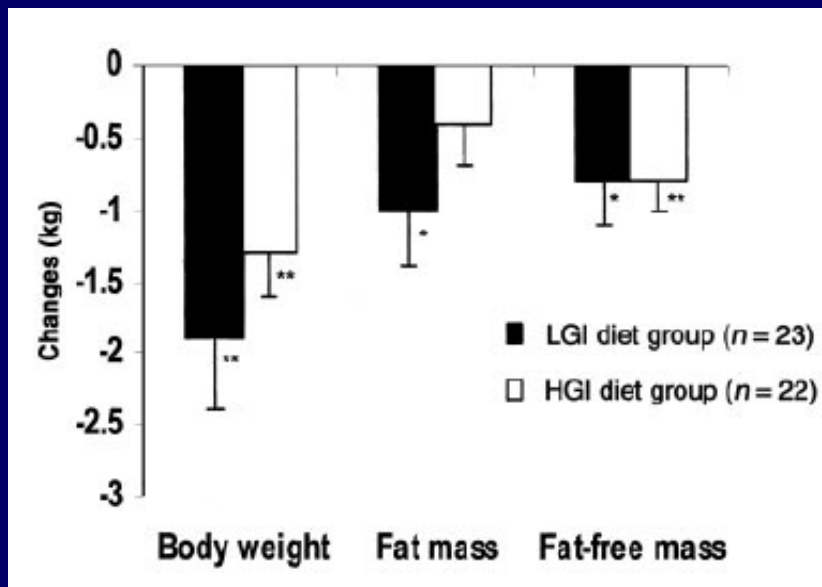
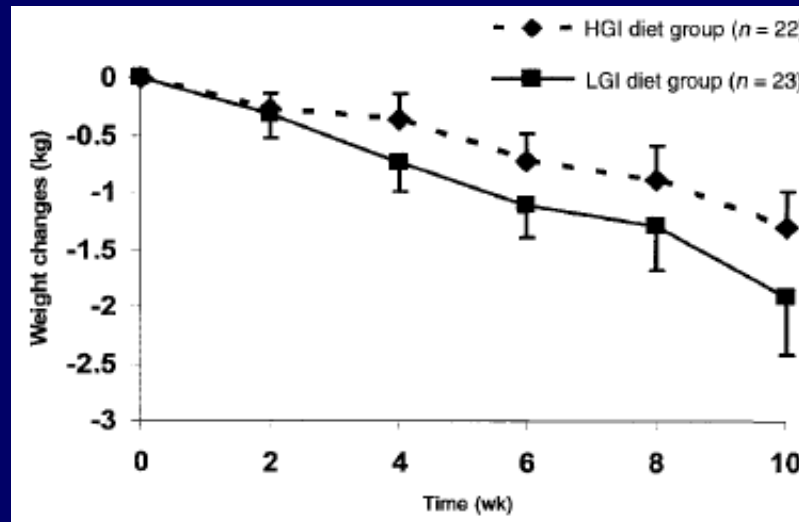
CETOSIS

**AUMENTO DE
HOMOCISTEINA**

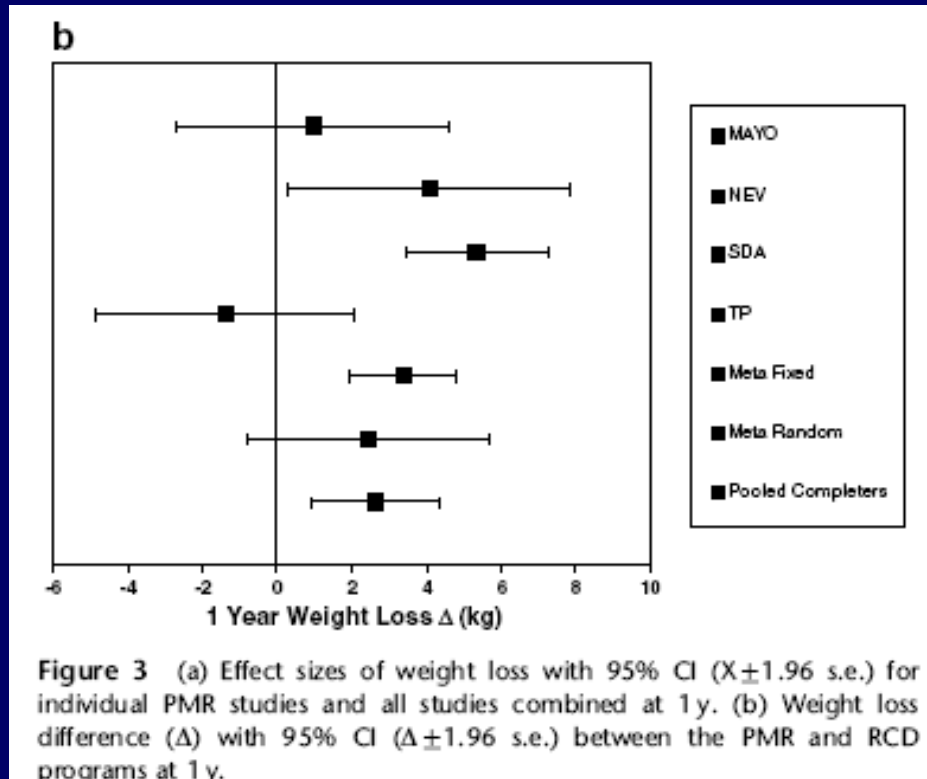
**REDUCCION DE
ACIDO FOLICO**



PESO , C. CORPORAL E ÍNDICE GLUCÉMICO DE LA DIETA



EFECTO DEL REEMPLAZAMIENTO DE UNA TOMA



En general, logran buenos resultados a medio plazo en el mantenimiento del peso perdido.

PROGRAMA DE ALIMENTACIÓN

- . Carbohidratos complejos con bajo índice glucémico ricos en fibra
- . Grasas de predominio insaturado. Reducción de grasa saturada y de grasa trans.
- . Aporte proteico predominante no asociado a tasas elevadas de grasa animal

CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA DIETA MEDITERRANEA

RESTRICCIÓN INDIVIDUALIZADA
EQUILIBRADO EN COMPOSICION
PALATABLE
DE FACIL ADHERENCIA PERSONAL
EN EL MARCO DE TRATAMIENTO INTEGRAL

¿REDUCCIÓN DE CHO Y AUMENTO DE PROTEÍNAS?
¿INCREMENTAR MUFA?
¿VARIABLE SEGÚN CONDICIÓN Y EVOLUCIÓN?
NECESIDAD DE EVALUAR EFECTOS A LARGO PLAZO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO




XENICAL®
orlistat



INDICACION DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

IMC > 30 kg/m²

IMC > 27 con complicaciones asociadas

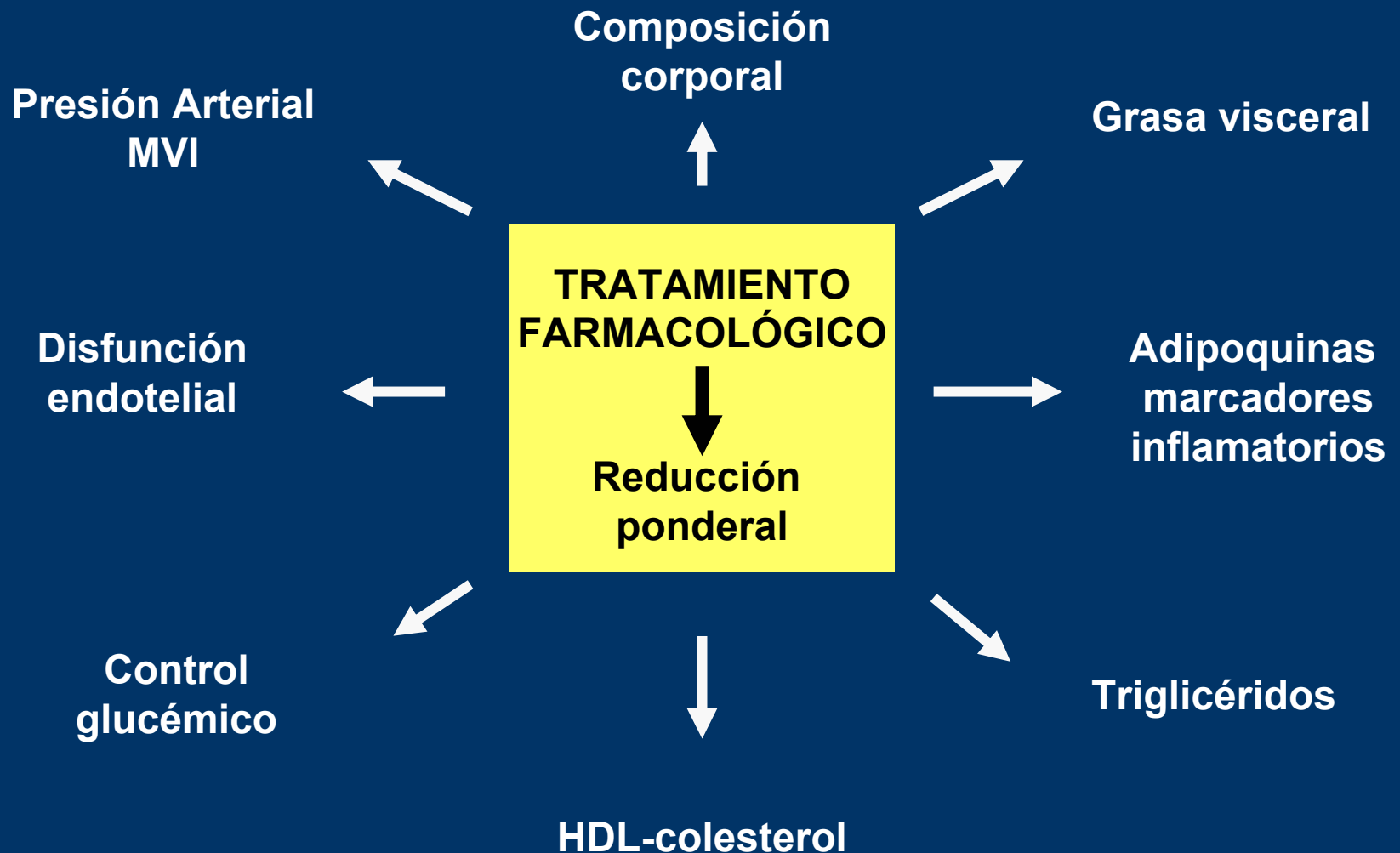
¿Deben plantearse otros criterios?

Masa
grasa

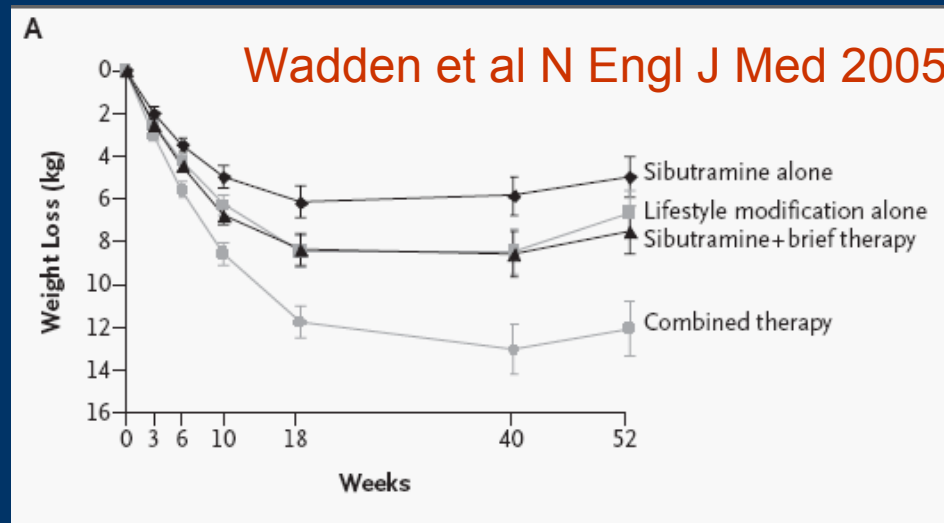
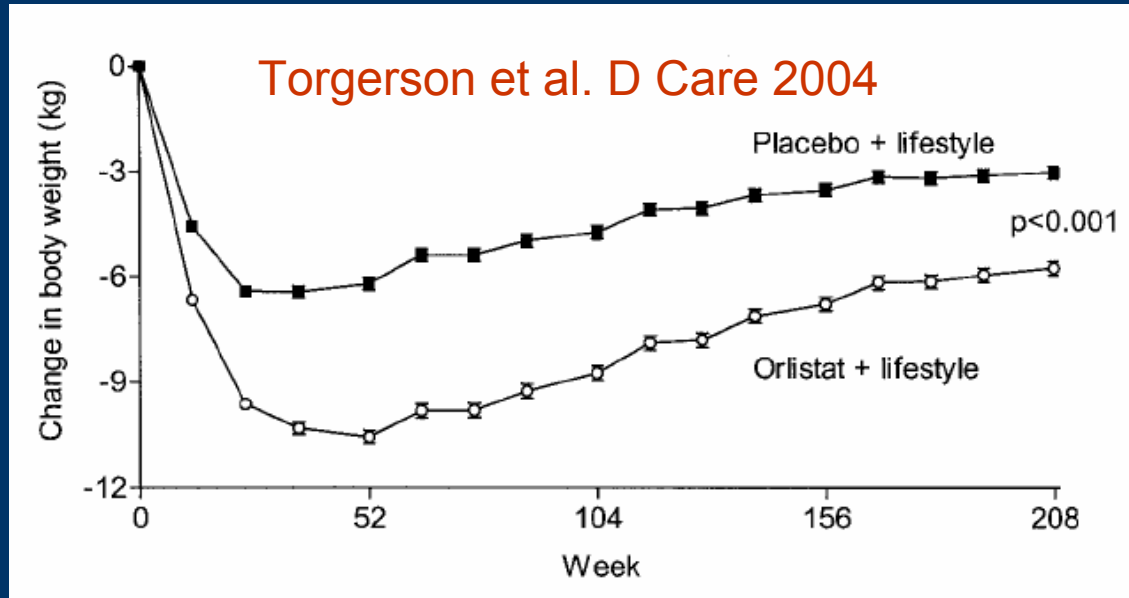
Perímetro
de cintura

Otras condiciones
asociadas

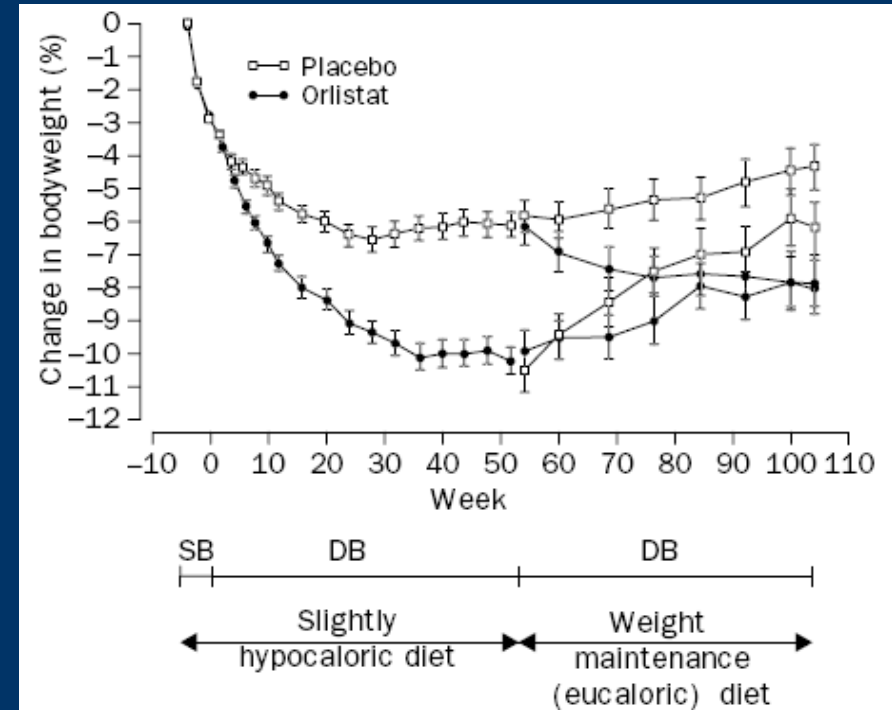
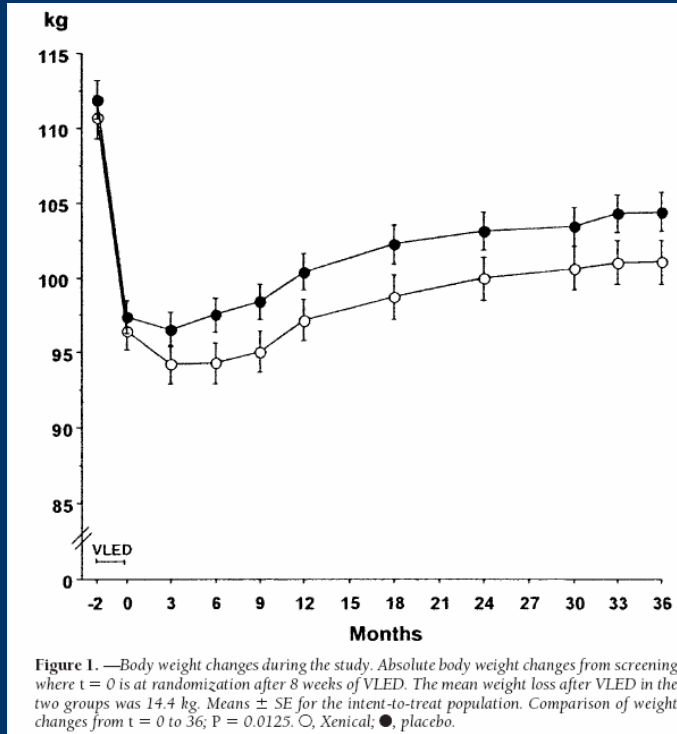
EFFECTOS MEDIADOS POR LA REDUCCIÓN PONDERAL



EFICACIA DE ORLISTAT Y SIBUTRAMINA



ORLISTAT EN EL MANTENIMIENTO DEL PESO PERDIDO

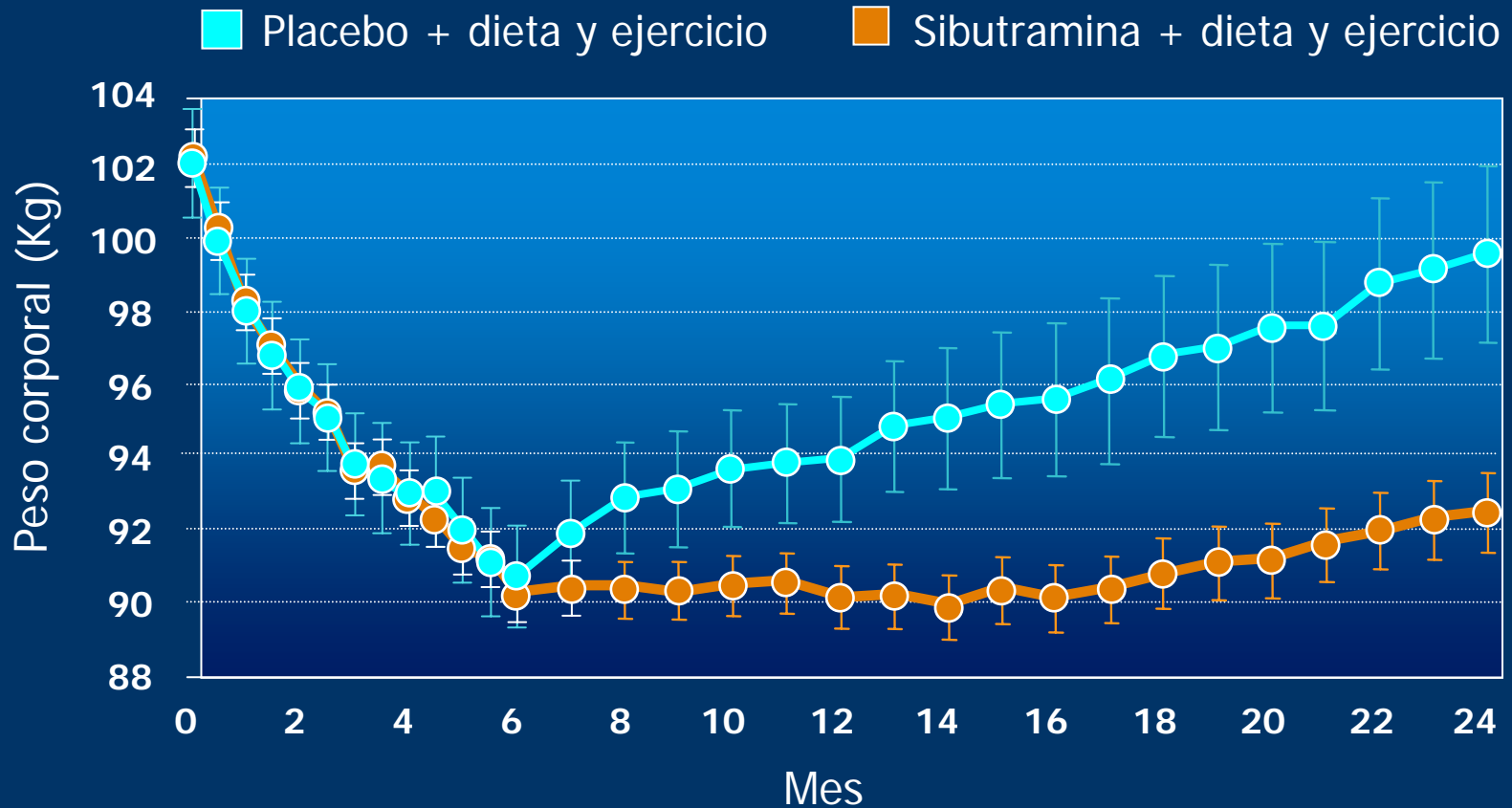


Richelsen et al. D Care 2007

Sjostrom et al. Lancet 1998

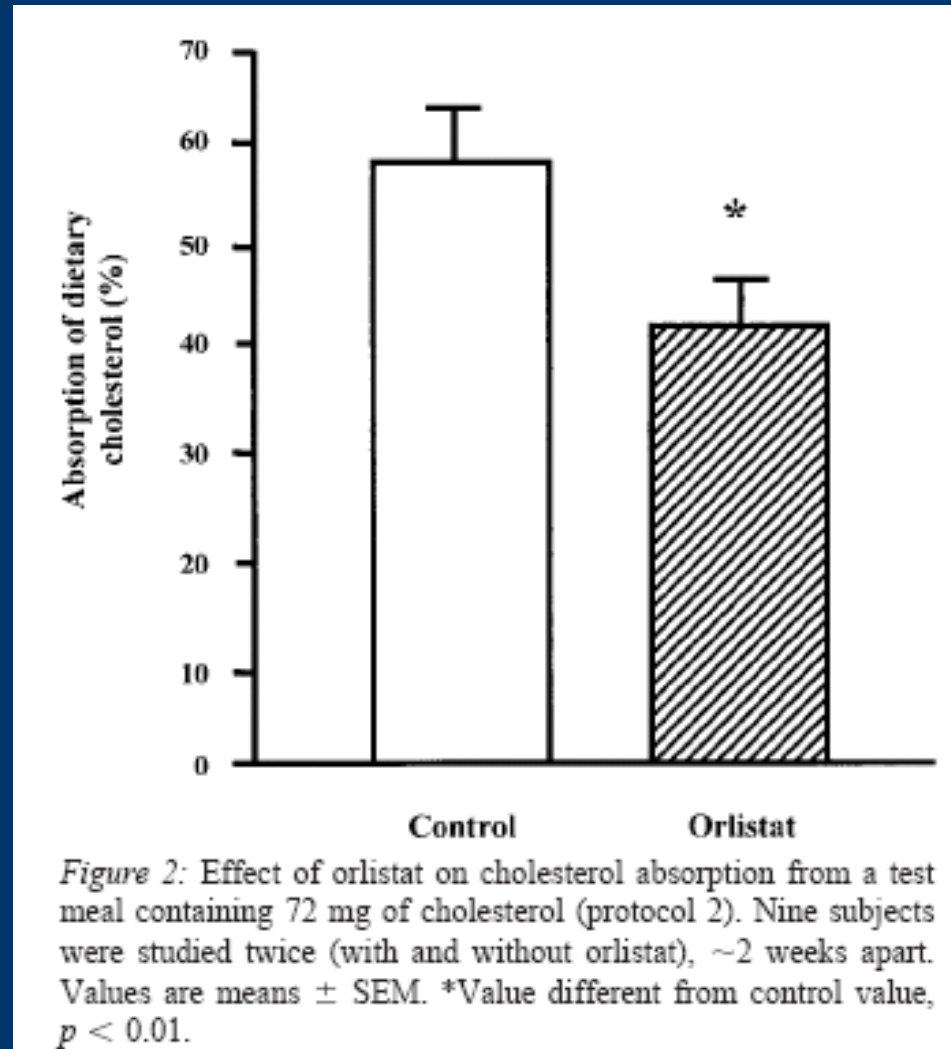
Sibutramina en el mantenimiento del peso

Pérdida de peso y mantenimiento de peso

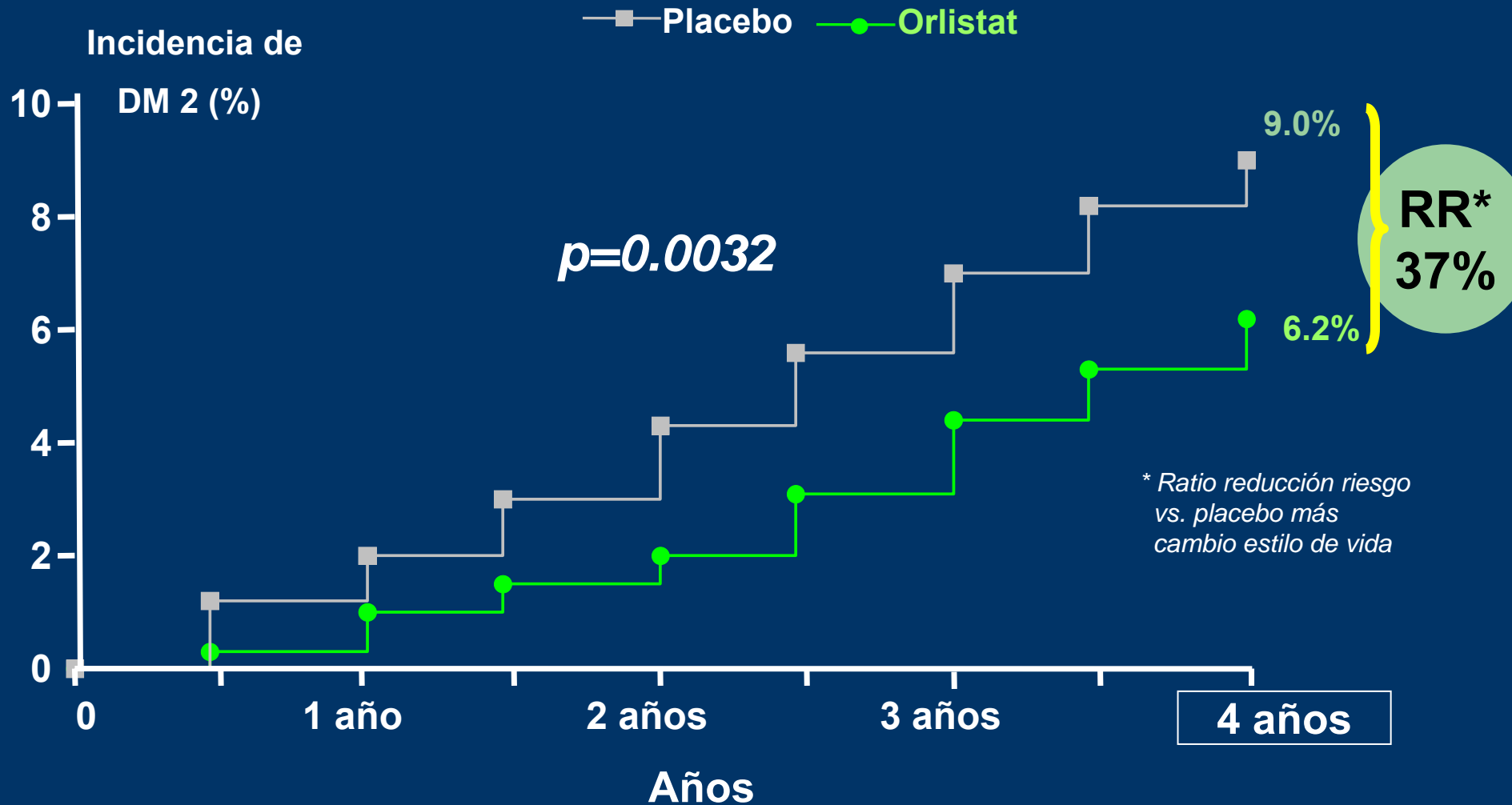


**¿TIENEN EFECTOS
MAS ALLÁ DE LA
PÉRDIDA DE PESO?**

ORLISTAT REDUCE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL



ORLISTAT previene la aparición de la diabetes



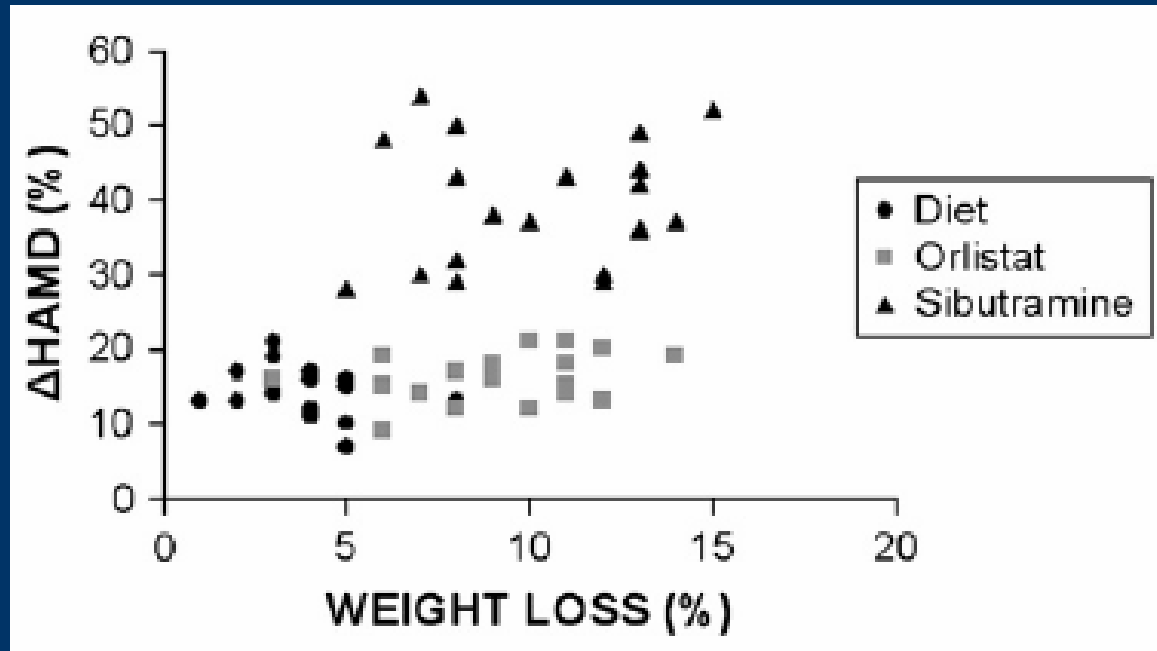
ORLISTAT Y NASH

Table 2 Baseline histological features and changes after 6 months of treatment with orlistat

Patient no.	Fat extension before	Fat extension after	Inflammation before	Inflammation after	Fibrosis before	Fibrosis after	Weight change (%)
1	Severe	Severe	A2	A0	F2	F0	- 2.9
2	Severe	Mild	A2	A1	F2	F1	- 4.5
3	Mild	Normal	A4	A2	F2	F3	- 8.4
4	Mild	Normal	A2	A2	F1	F1	- 2.4
5	Severe	Mild	A2	A0	F2	F0	- 8.2
6	Severe	Severe	A2	A1	F2	F1	- 2.3
7	Moderate	Mild	A1	A1	F1	F0	- 5.5
8	Severe	Severe	A2	A1	F2	F1	+ 3
9	Severe	Mild	A2	A1	F1	F0	- 16.3
10	Severe	Moderate	A2	A2	F2	F1	- 3.3
11	Severe	Severe	A3	A2	F3	F1	- 7.3
12	Mild	Normal	A1	A0	F1	F1	- 6.3
13	Moderate	Mild	A1	A0	F1	F0	- 4.1
14	Severe	Mild	A2	A0	F2	F2	- 6.9

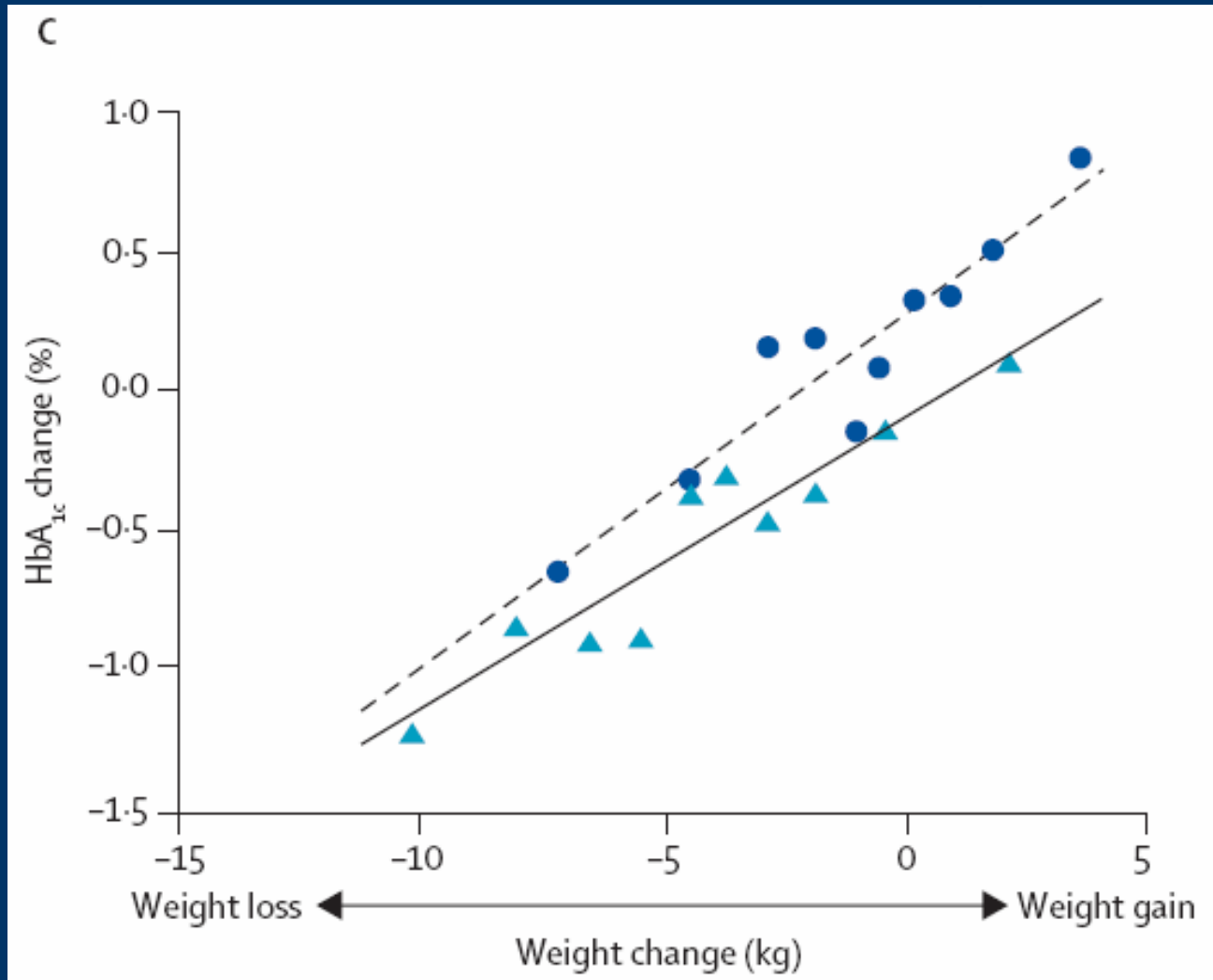
Note. Fat extension: normal, <10%; mild, <30%; moderate, 30–60%; severe, >60%. Fibrosis scale: 0 = none, F1 = portal, F2 = portal + septa, F3 = bridging, F4 = cirrhosis. Portal and periportal inflammatory activity (A): 0 = normal, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe.

SIBUTRAMINA MEJORA DEPRESION



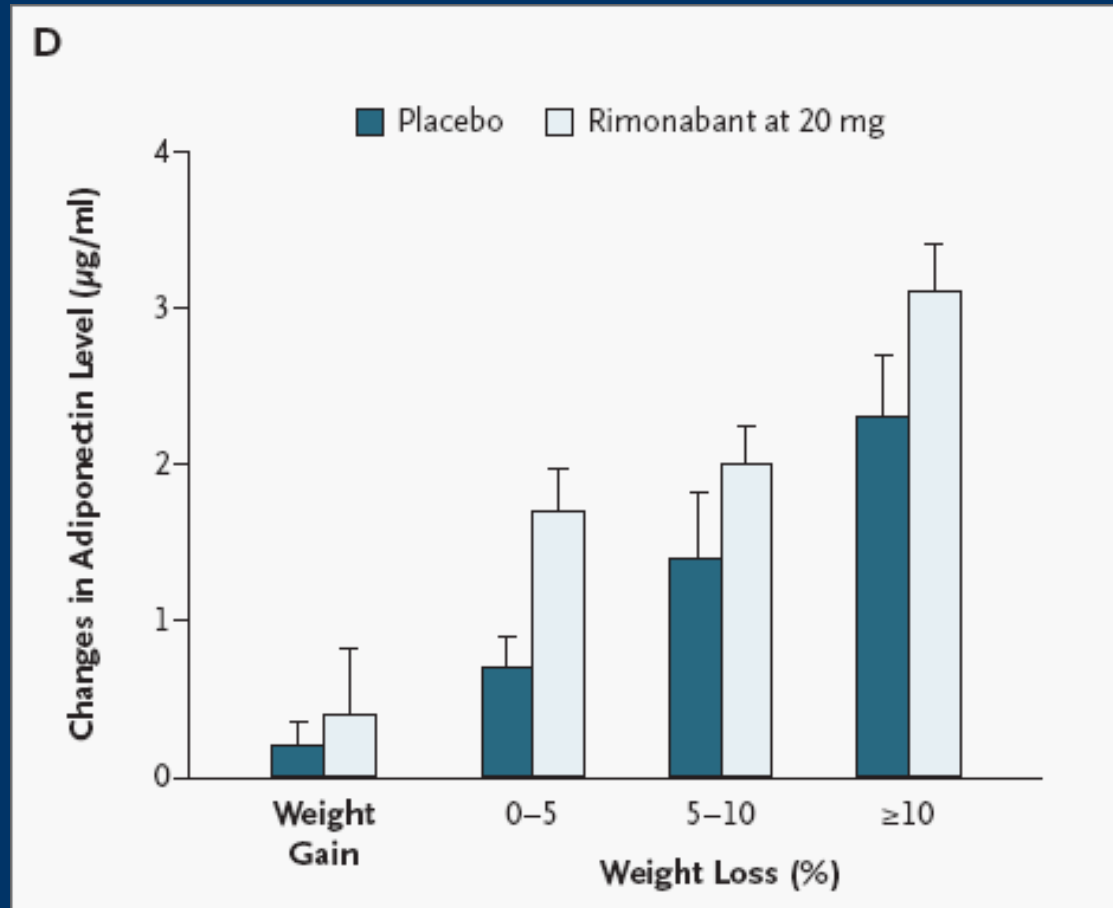
Kiortsis et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007

El descenso de HbA_{1c} para una determinada variación ponderal es superior bajo tratamiento con Rimonabant



Scheen et al Lancet 2006

La elevación de adiponectina tras Rimonabant ocurre en cualquier segmento de pérdida de peso

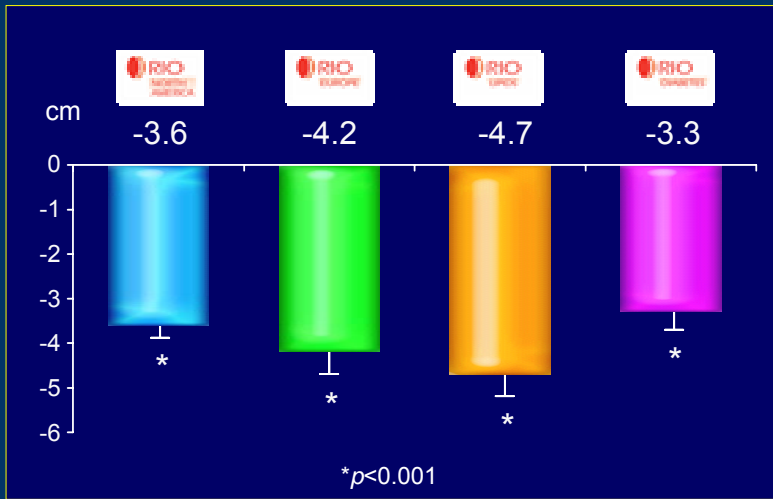


Despres et al. N Engl J Med 2005

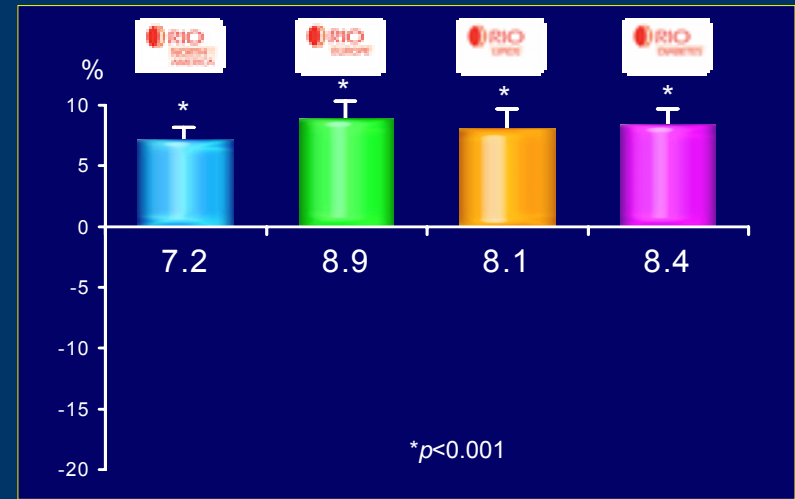
RIO~Program: Placebo-subtracted change for metabolic syndrome parameters

ITT, LOCF

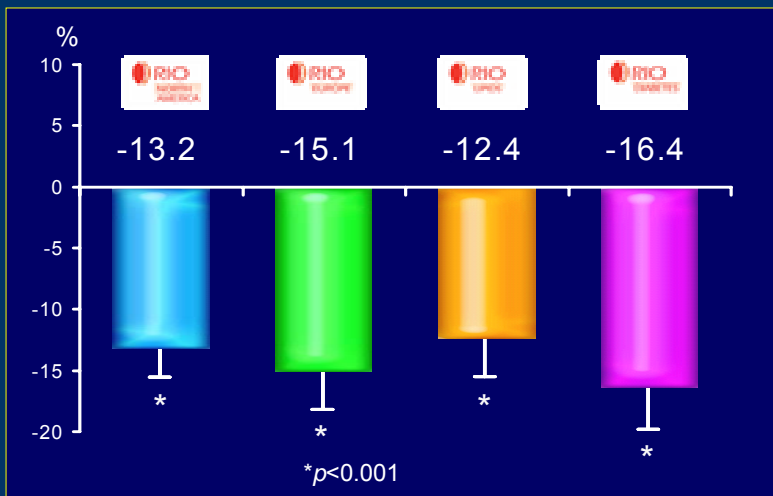
Waist circumference (cm)



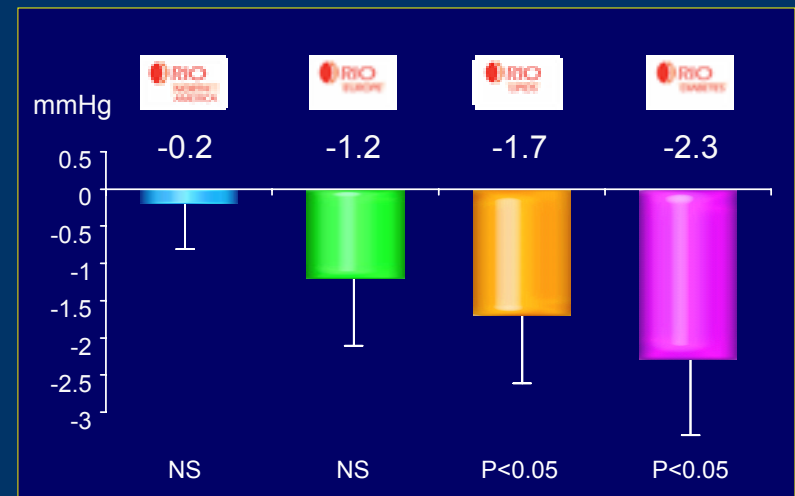
HDL-cholesterol (%)



Triglycerides (%)

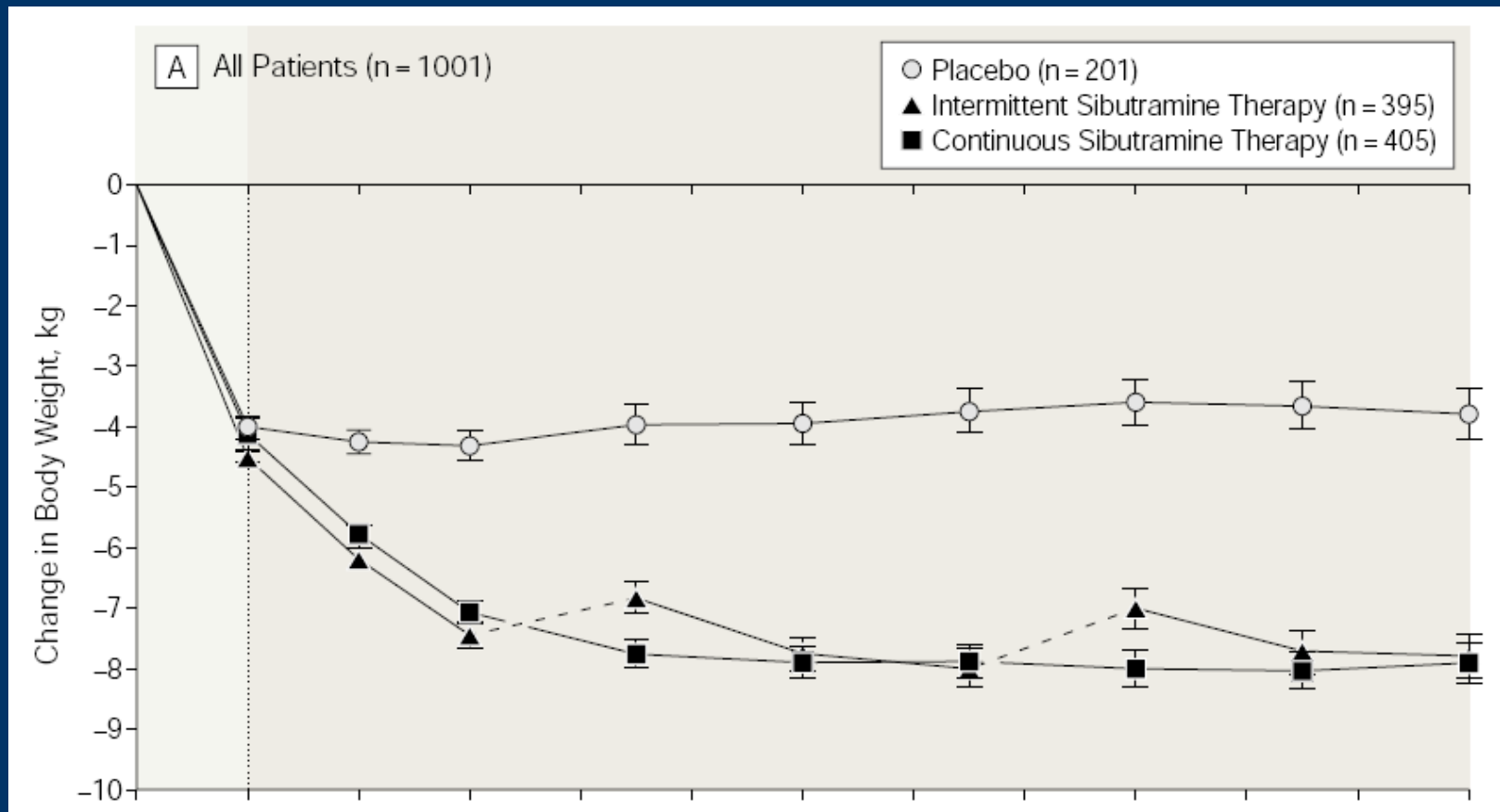


SBP (mmHg)



Mean (+ SEM)

TRATAMIENTO INTERMITENTE



Wirth et al. JAMA 2001

COMBINACIÓN OLISTAT+SIBUTRAMINA

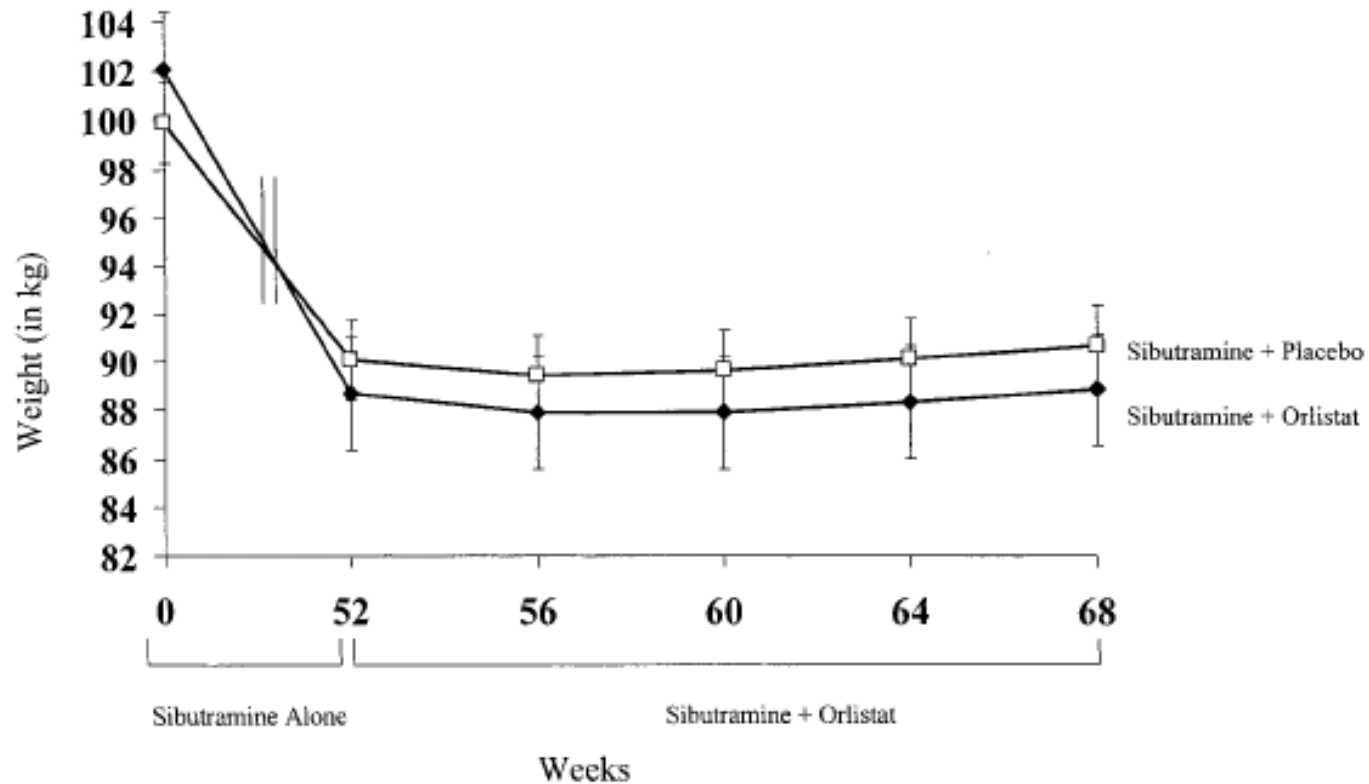
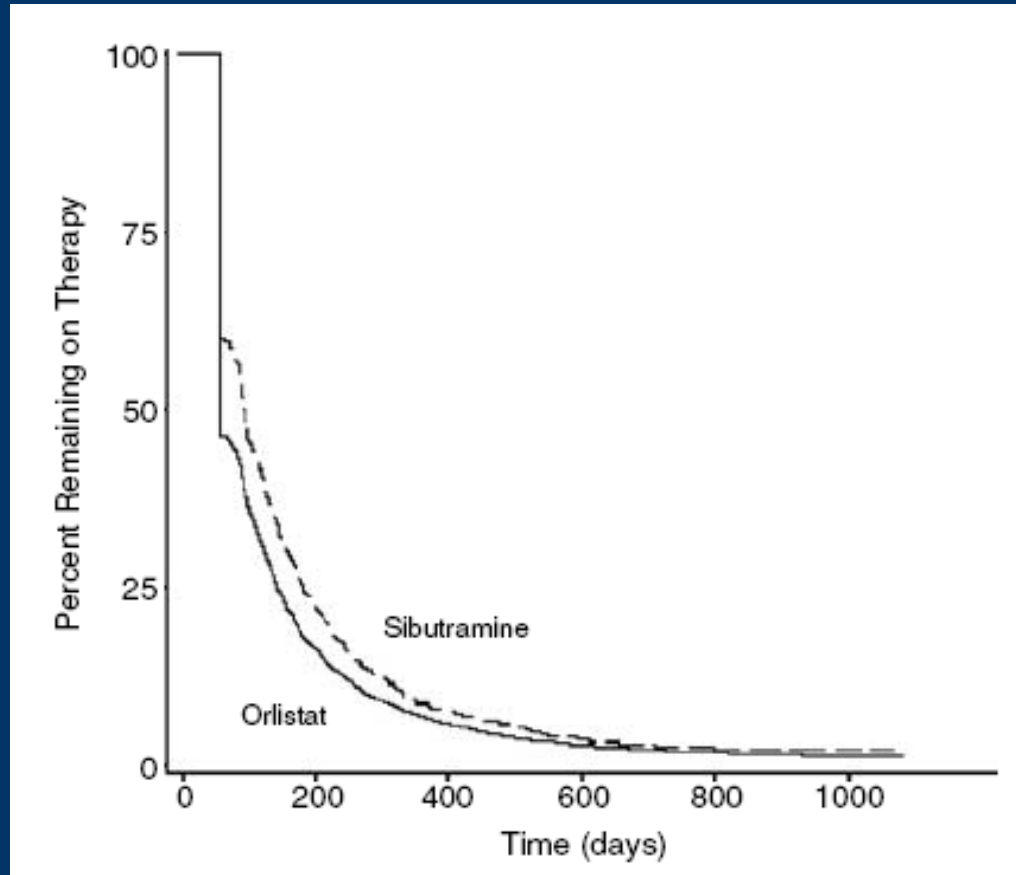


Figure 1. Change in body weight during the 16-week continuation trial for patients assigned to sibutramine plus placebo ($N = 17$) or sibutramine plus orlistat ($N = 17$).

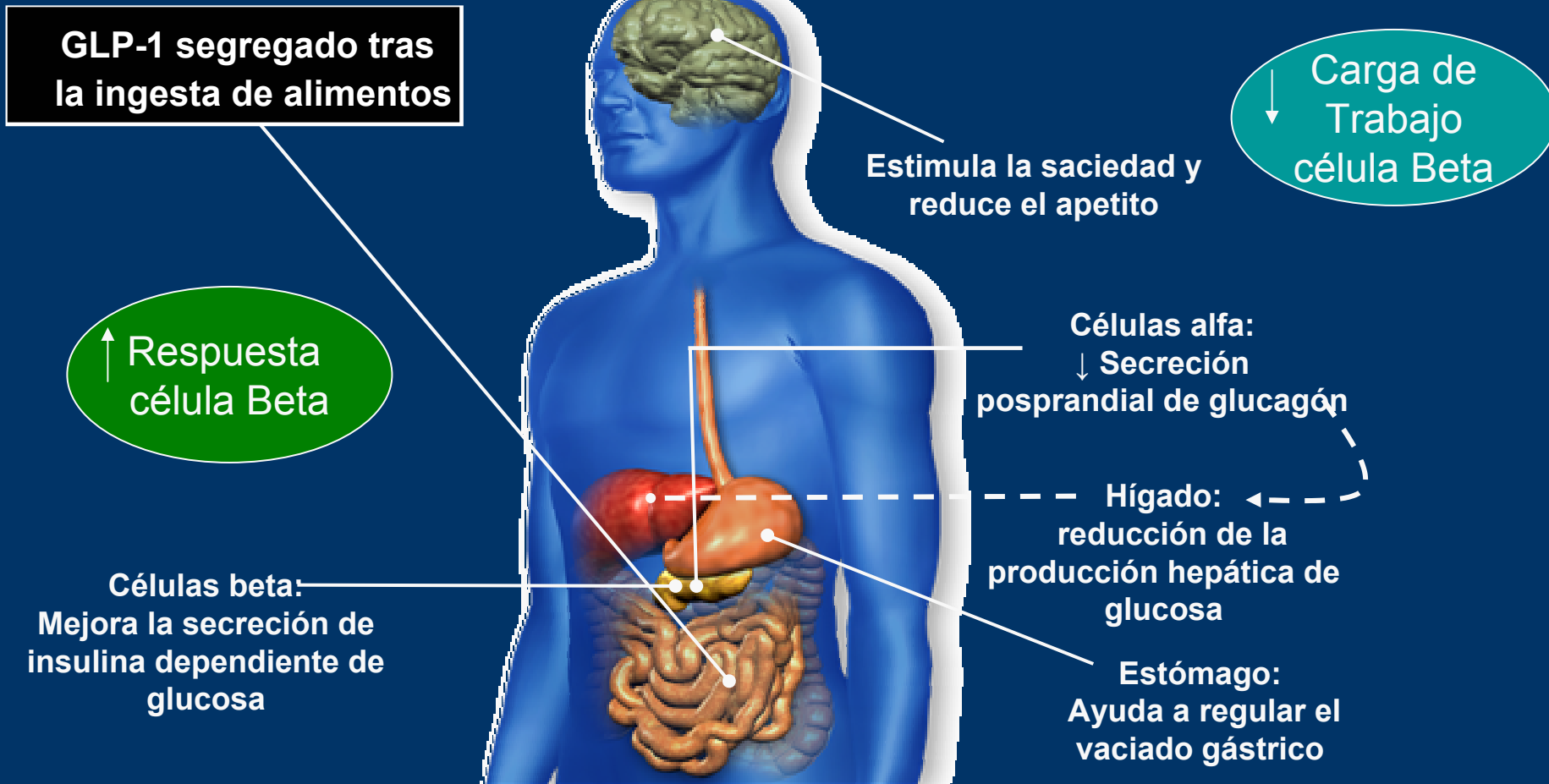
Wadden et al. Obes Res 2000

ADHERENCIA A ORLISTAT Y SIBUTRAMINA

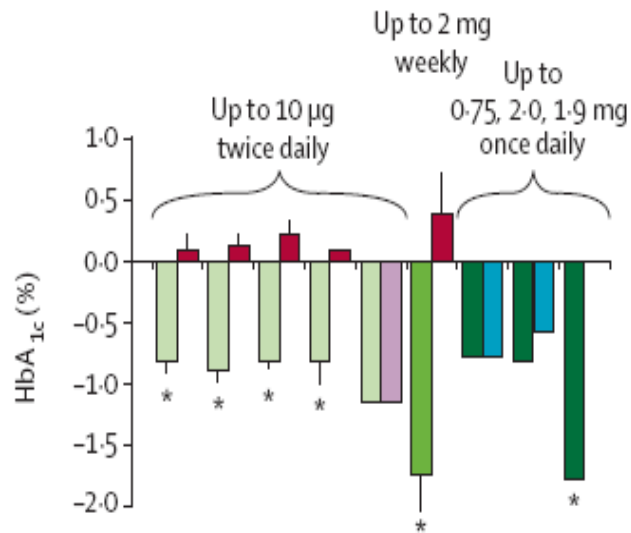


Padwal et al. Int J Obes 2007

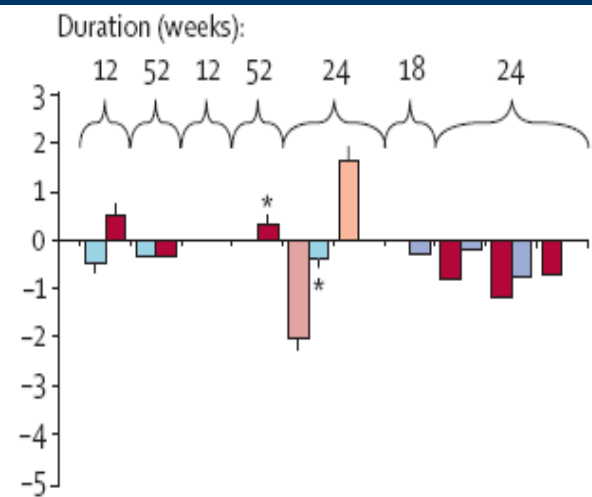
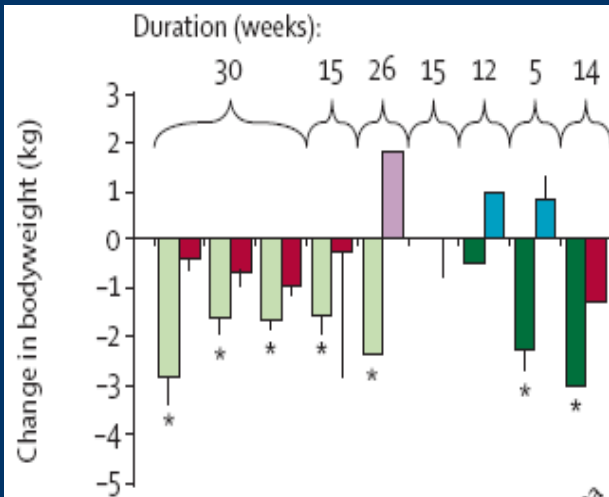
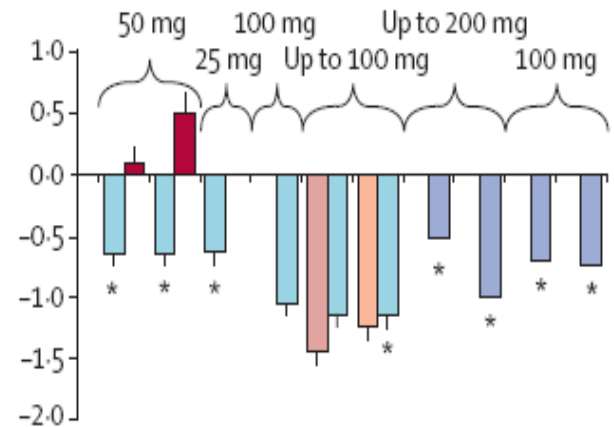
Efectos del GLP-1 en humanos: Descripción del papel Glucorregulador de las Incretinas



Incretin mimetics



DPP-4 inhibitors



Exenatide (twice daily)

Exenatide LAR (once weekly)

Liraglutide (once daily)

Placebo

Insulin glargine

Vildagliptin

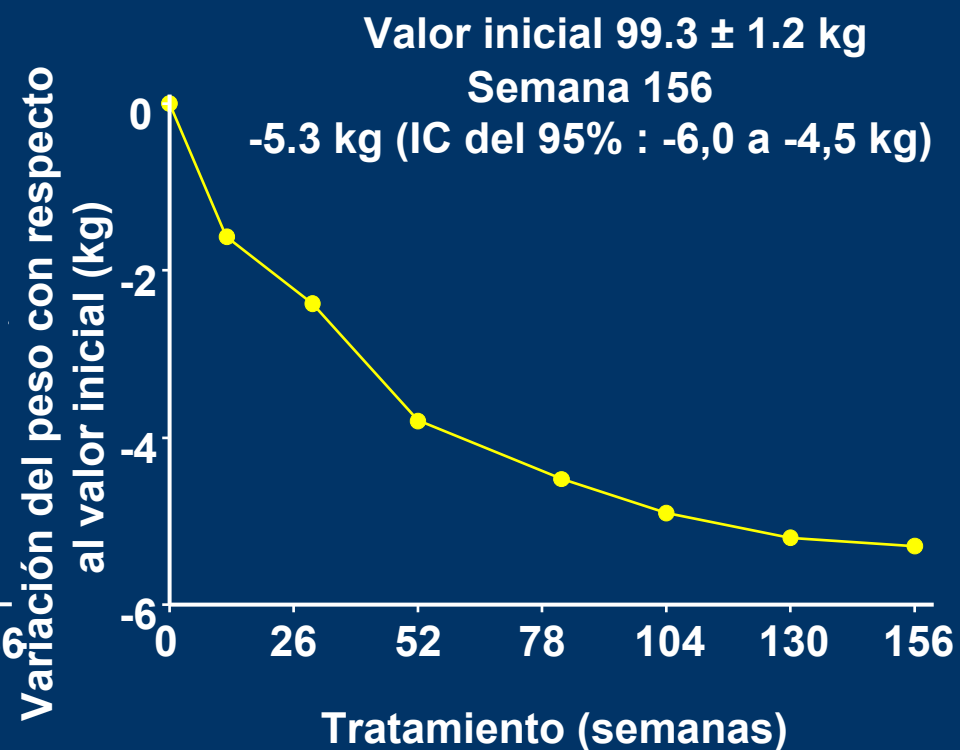
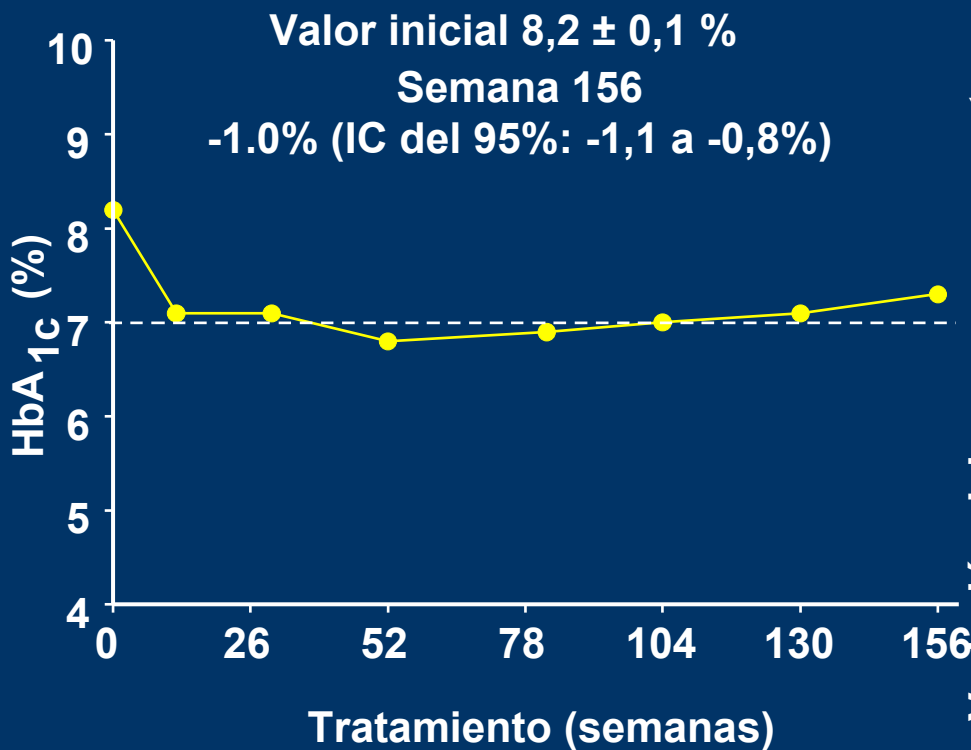
Sitagliptin

Metformin

Glimepiride

Rosiglitazone

Variación en la HbA_{1c} y en el peso a lo Largo de 3 años de tratamiento con Exenatida

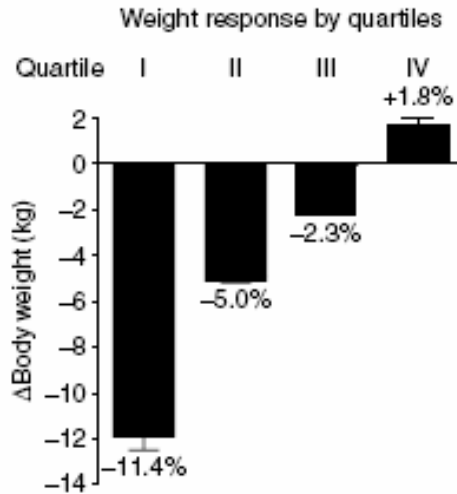


N=217; Media \pm EE.

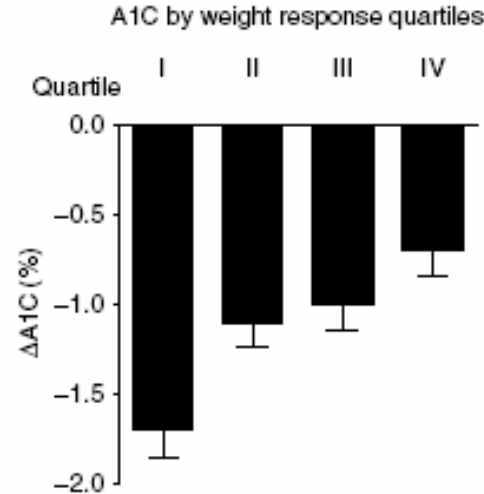
Klonoff DC, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-286.

EXENATIDA REDUCE PESO Y HbA1c

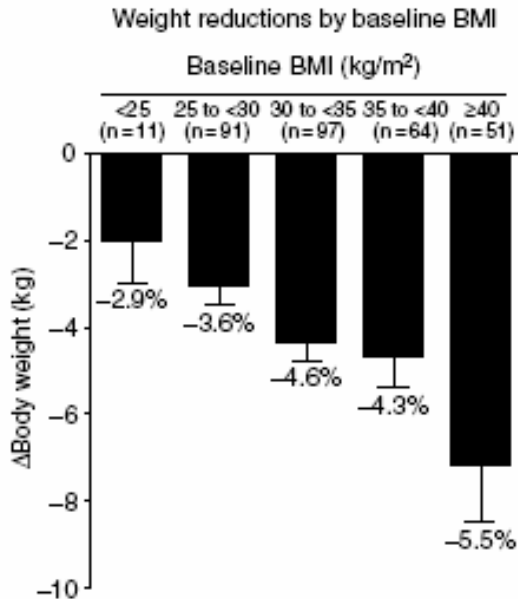
B



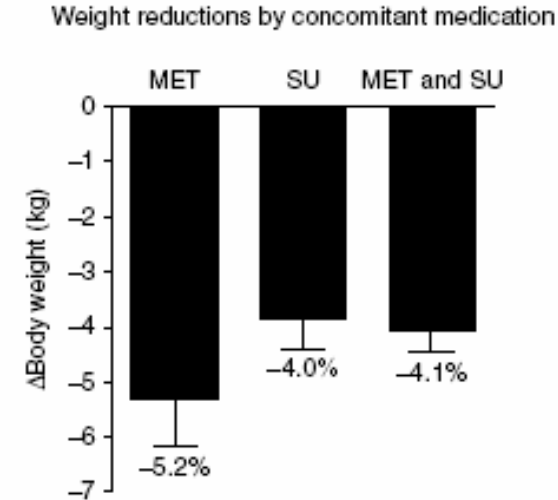
C



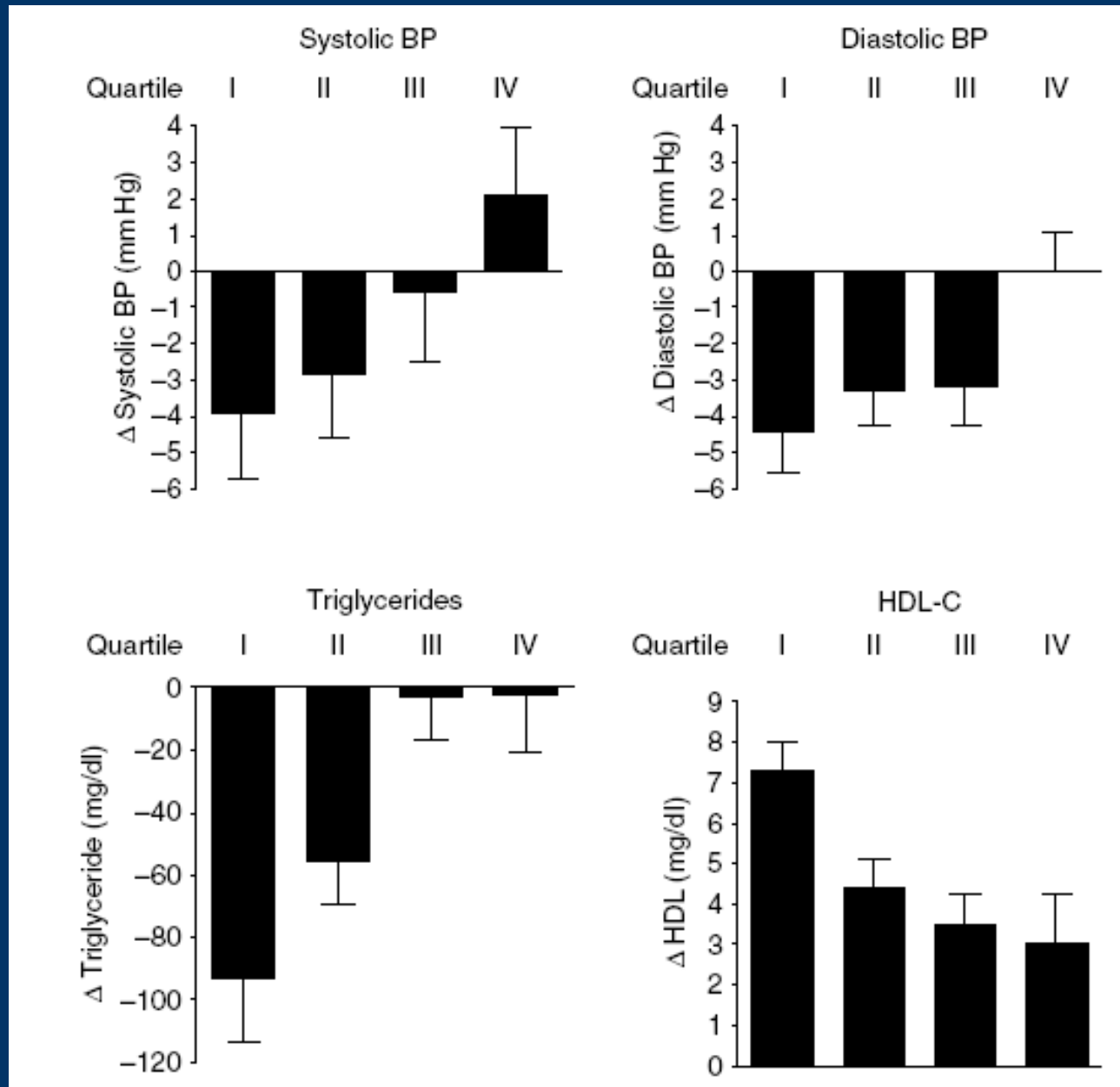
D



E

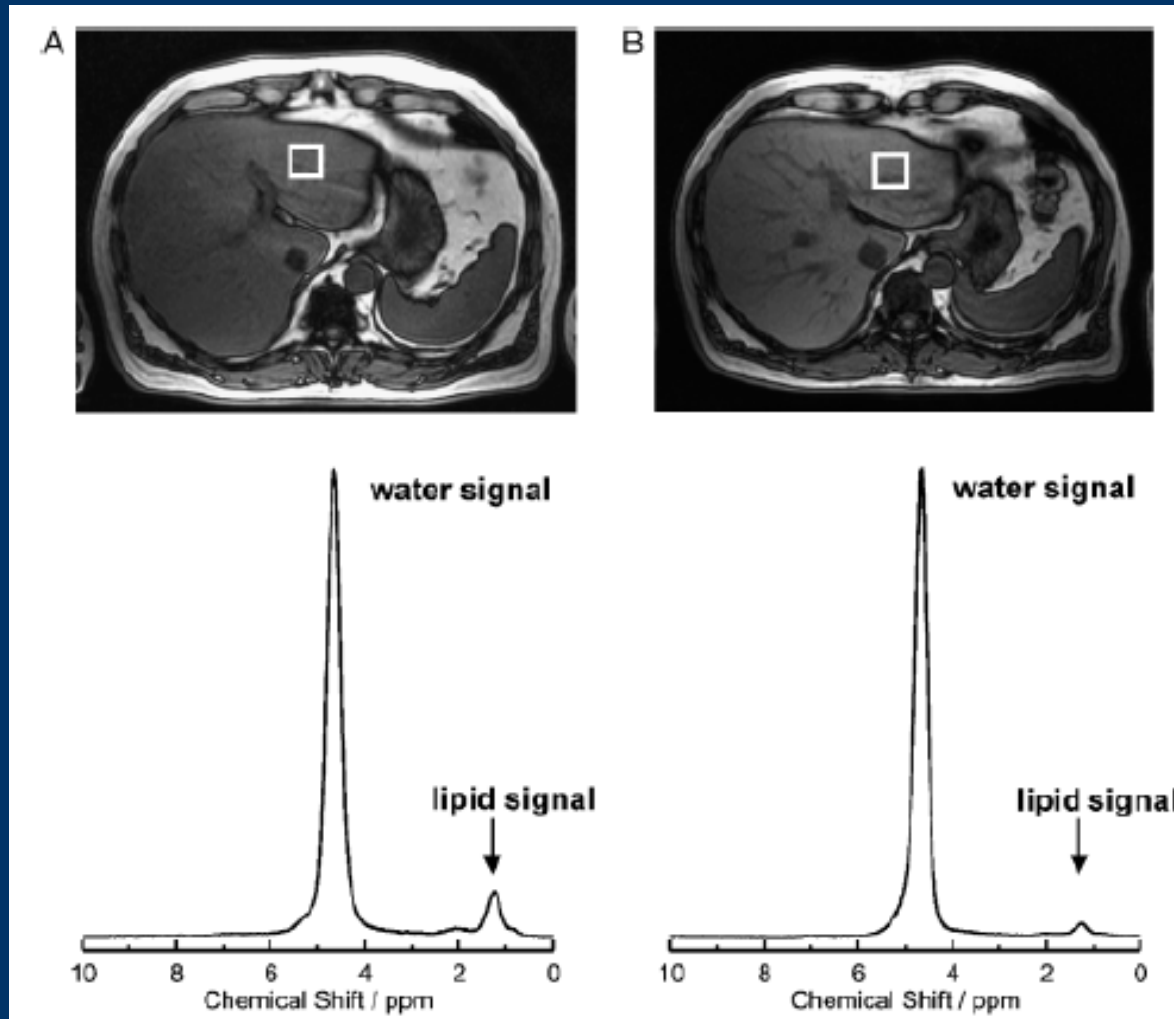


EXENATIDA REDUCE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR



Blonde et al. Diabetes Obes Metab 2006

EXENATIDA Y ESTEATOSIS HEPATICA



Tushuizen et al. Liver Intern 2006

PERFIL DE EFECTOS SECUNDARIOS

AGONISTAS GLP-1

ORLISTAT

RIMONABANT

SIBUTRAMINA

Gastrointestinales

Psicológicos

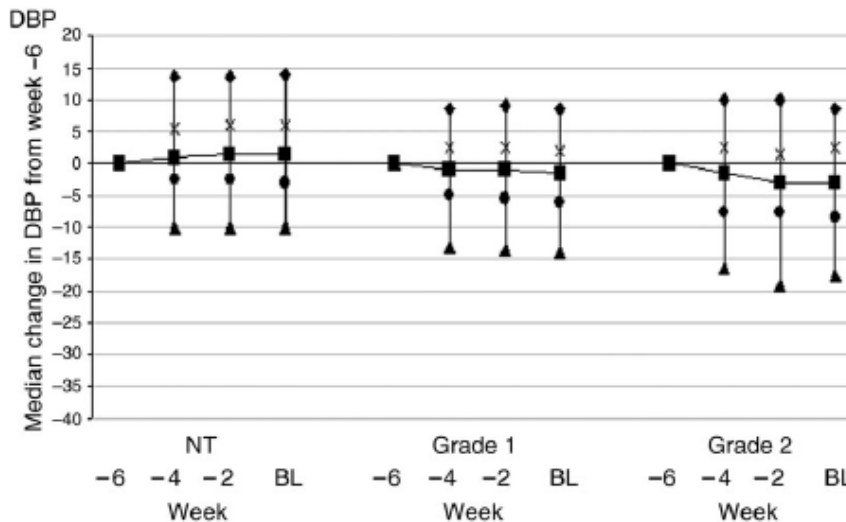
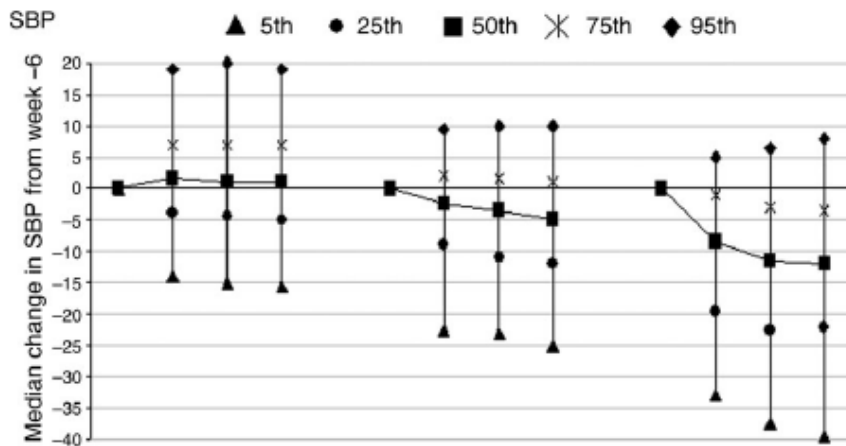
Cardiovasculares

Manchado
Diarrea

Naúseas

S. Depresivos
Ansiedad
Mareo

Taquicardia
Hipertensión



Number of subjects at each visit by grade of hypertension:

Week	-6	-4	-2	Baseline
NT	2707	2670	2674	2707
Grade 1	7750	7605	7620	7750
Grade 2	229	221	221	229

Estudio SCOUT

Torp Pedersen et al
Eur Heart J 2007

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad psiquiátrica grave o tratamiento psicotropo:

SIBUTRAMINA Y RIMONABANT

Enfermedad inflamatoria intestinal:

ORLISTAT

Hipertensión descontrolada, cardiopatía isquémica o arritmia:

SIBUTRAMINA

Gastroparesia:

EXENATIDA

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Alcanza pérdidas de 10% de peso corporal en 30-50% de pacientes

Mejora la composición y distribución de grasa corporal

Mejora el perfil lipídico *

Mejora la tolerancia hidrocarbonada y previene sus alteraciones *

Mejora la presión arterial *

Reduce la esteatosis y fibrosis hepática *

Reduce la inflamación que acompaña a la obesidad

Posee efectos favorecedores del mantenimiento ponderal

Posee efectos adicionales e independientes de la pérdida de peso

Tolerancia aceptable

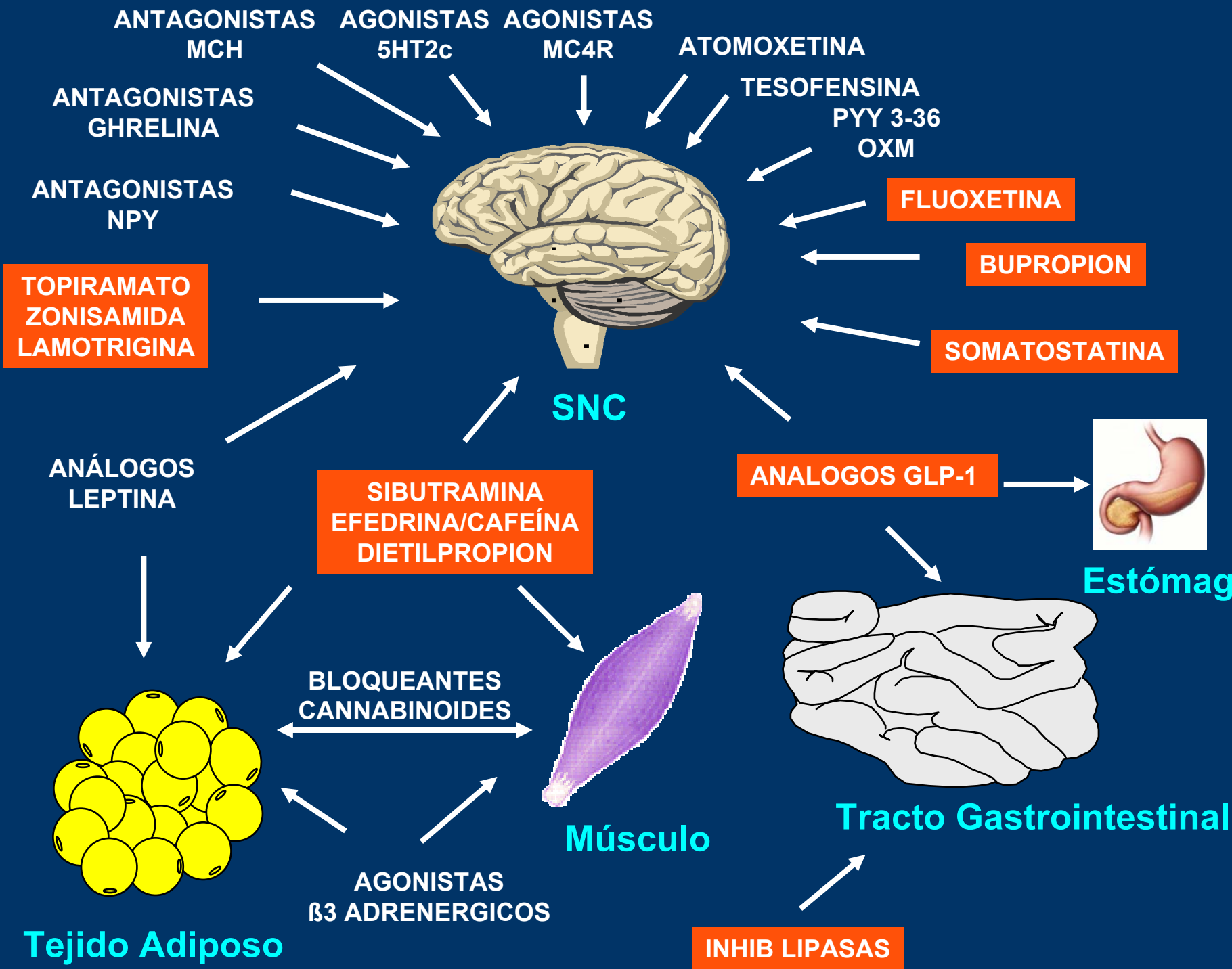
Reversibilidad rápida de efectos

¿¿REPLANTEAMIENTO DE PARAMETROS DE EFICACIA??

FARMACOS EN DESARROLLO

Table 1 Anti-obesity agents under clinical trial

Product	Company	Status	Action
Axokine	Regeneron	Phase III discontinued	CNTF agonist
ATL-962	Alizyme	Phase III	Lipase inhibitor
BVT-933	Biovitrum	Phase II	5HT2c agonist
Org-12962	Akzo-Nobel	Phase II	5HT2c agonist
APD356	Arena	Phase II	5HT2c agonist
Ecopipam	S-Plough	Phase II	Dopamine D2 antagonist
GW-320659	GlaxoSmithKline	Phase II	Adrenergic uptake inhibitor
HMR-1426	Sanofi-Aventis	Phase II	Gastric emptying inhibitor
Leptin analogue	Amgen	Phase II	Leptin stimulator
P57	Phytopharm Pfizer	Phase II	Appetite suppressant
GI-181771	GlaxoSmithKline	Phase II	CCK A agonist
N-5984	Kyorin	Phase II	Beta3 agonist
Pramlintide	Amylin	Phase II	Amylin analogue
AZ-40140	Asahi GlaxoSmithKline	Phase I	Beta3 agonist
MLN-4760	Millennium Abbott	Phase I	Peptidase inhibitor
PNU-22394	Pharmacia	Phase I	5HT2c agonist





**LUCHAR CONTRA LA
OBESIDAD**

**TODOS LOS RECURSOS
MATERIALES Y PERSONALES
DE EFICACIA DEMOSTRADA
Y DE FORMA COORDINADA**

¡MUCHAS GRACIAS!



DIETAS POBRES EN CARBOHIDRATOS VS POBRES EN GRASAS

Inducen mayor pérdida ponderal en los primeros 6 meses

Al año de estudio los resultados en términos de peso se equiparan

Mejoran a corto plazo resistencia insulínica, HDL-Col y triglicéridos

Muestran peor evolución de LDL-Colesterol

Mejoran las características físicas de las lipoproteínas

Ocasionan mayor pérdida de masa libre de grasa

No se dispone de datos de seguridad ni eficacia a largo plazo

No hay datos que indiquen que son perjudiciales en periodo limitado

En general los resultados son dependientes de la adherencia

DIETAS DE ALTO CONTENIDO PROTEICO

Inducen mayor pérdida ponderal a corto plazo

Facilitan el ahorro de masa magra

Tienen mayor poder saciante

Pueden generar mayor gasto energético

Es dudoso si mejoran el perfil de riesgo cardiovascular

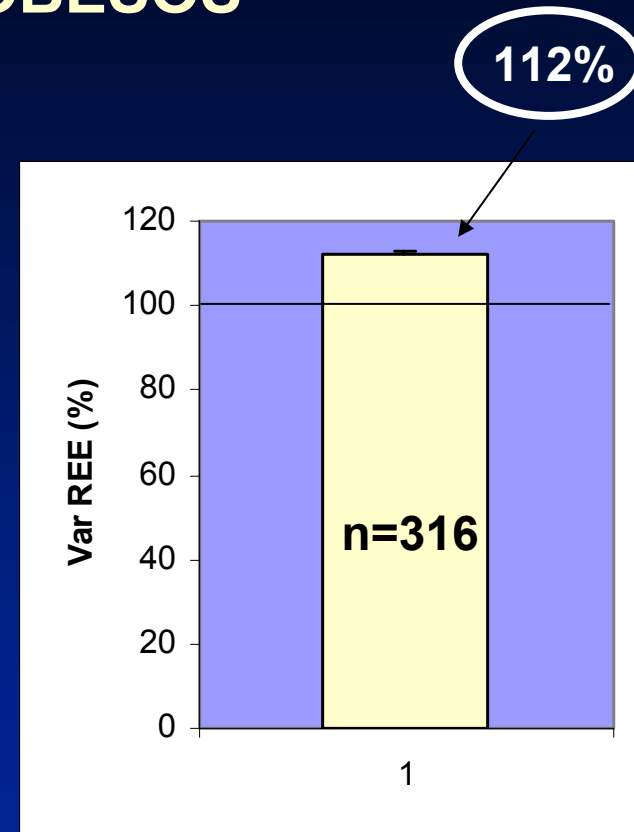
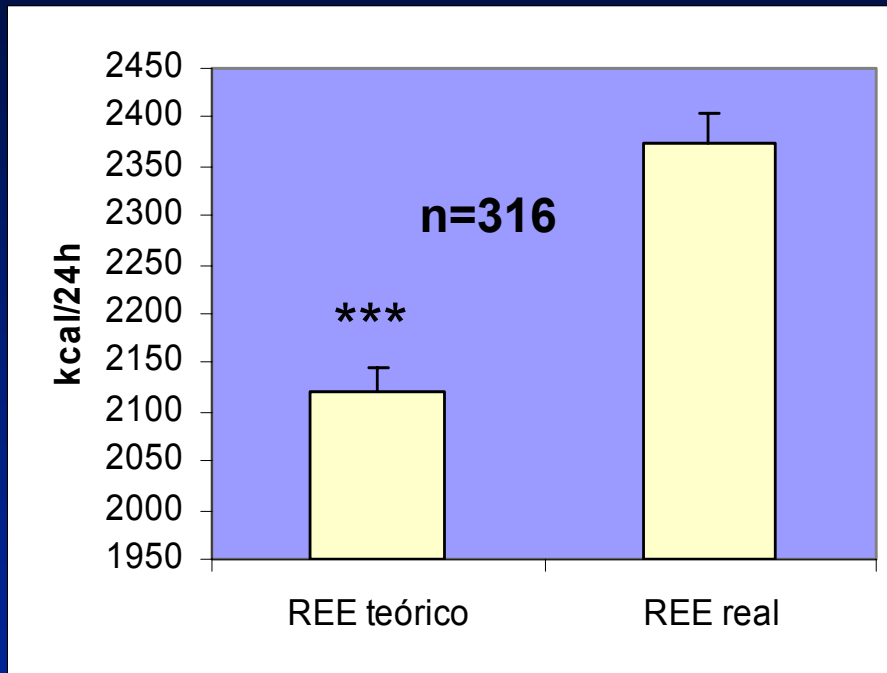
Pueden deteriorar la función renal si existe alteración previa

No se dispone de datos suficientes de seguridad ni eficacia a largo plazo

CALORIMETRÍA INDIRECTA

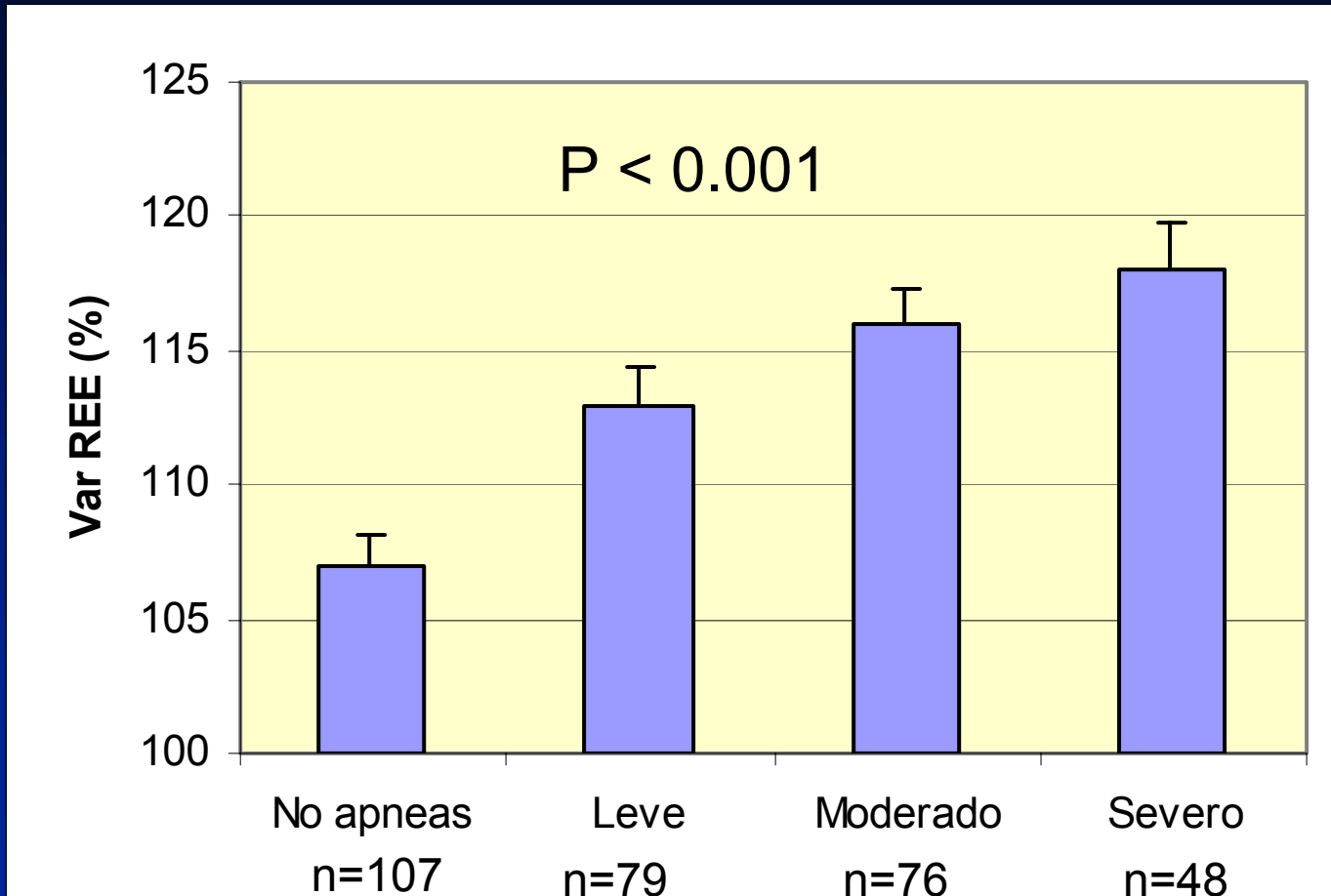


EL REE REAL ES SUPERIOR AL REE TEORICO EN PACIENTES OBESOS



55% de pacientes
con IMC > 35
tienen REE > 110%

LA DESVIACION DE REE REAL SOBRE REE TEORICO AUMENTA CON LA SEVERIDAD DEL SAOS



SIBUTRAMINA Y MASA VENTRICULAR

