

Moderní farmakoterapie pro redukci hmotnosti u pacientů s nadváhou a obezitou

Milan Flekač

Diabetologické centrum, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

XXXI. VÝROČNÍ SJEZD
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI

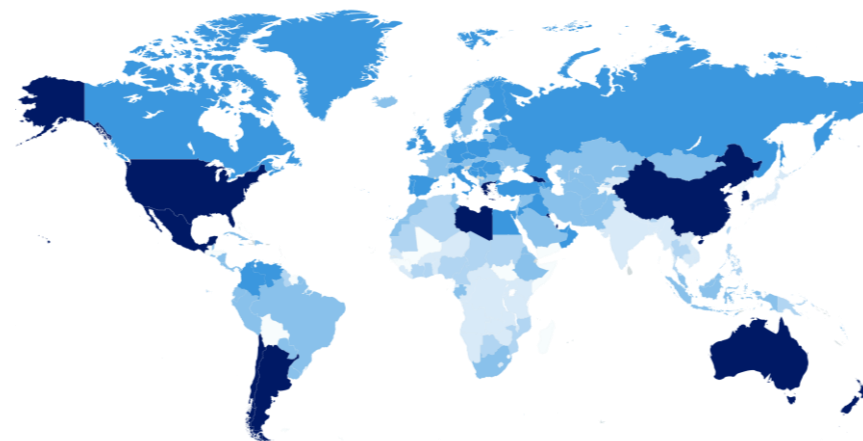


Globální prevalence obezity

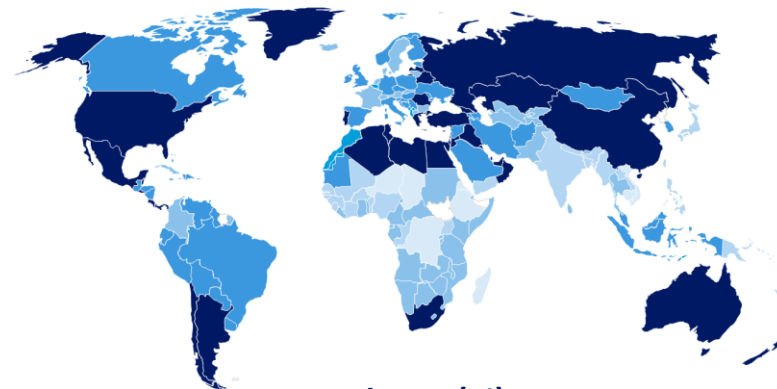
764

miliónů lidí
žije s obezitou

Muži²



Ženy³



Prevalence (%)



1. World Obesity Federation: World Obesity Atlas, 2022. Available from: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf. Accessed October 2022; 2. World Obesity Federation: Men living with obesity. Newest available data. Available from: <https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends&group=M&year=2020>. Accessed October 2022; 3. World Obesity Federation: Women living with obesity. Newest available data. Available from: <https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends&group=F&year=2020>. Accessed October 2022.

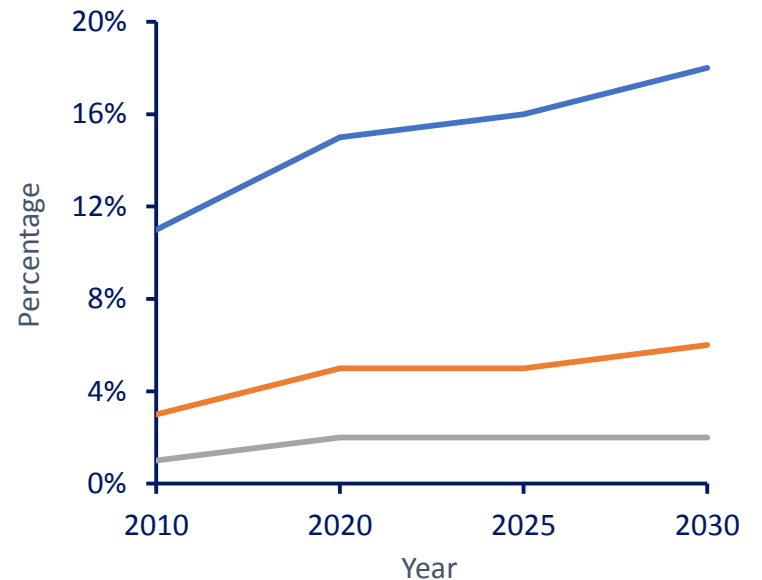
Predikce pro globální prevalenci obezity

1 mld

lidí s obezitou
predikováno pro
rok 2030



Prevalence v čase¹
Předpokládá se, že celosvětová prevalence obezity bude v příštím desetiletí neustále narůstat



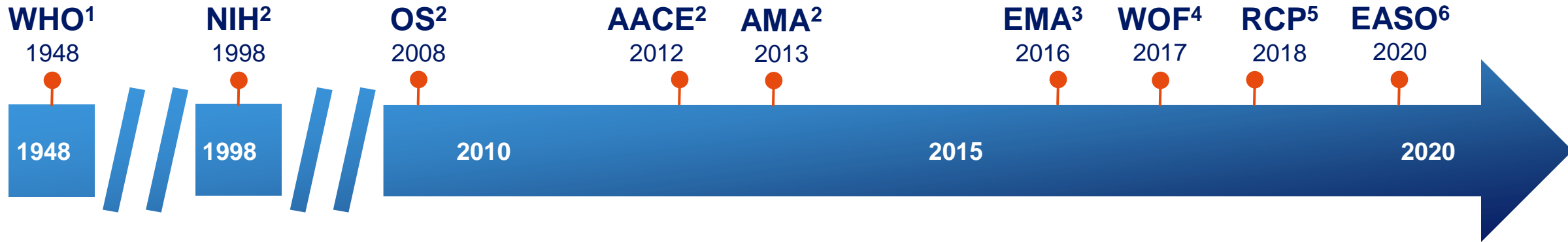
- Obesity (Class I, II and III) BMI ≥ 30kg/m²
- Obesity (Class II and III) BMI ≥ 35kg/m²
- Obesity (Class III) BMI ≥ 40kg/m²

BMI, body mass index; bn, billion.

1. World Obesity Federation: World Obesity Atlas, 2022. Available from: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf. Accessed October 2022.

Obezita je nemoc

Date of recognition



WOF

“Světová federace obezity zaujímá stanovisko, že obezita je chronický, recidivující, progresivní chorobný proces, a zdůrazňuje potřebu okamžitých opatření pro prevenci a kontrolu této globální epidemie”⁴

EMA

“Obezita je považována za chronický klinický stav a je považována za výsledek interakcí genetických, metabolických, environmentálních a behaviorálních faktorů a je spojena se zvýšením morbidity i mortality”³

2/3 české dospělé populace má nadváhu nebo obezitu

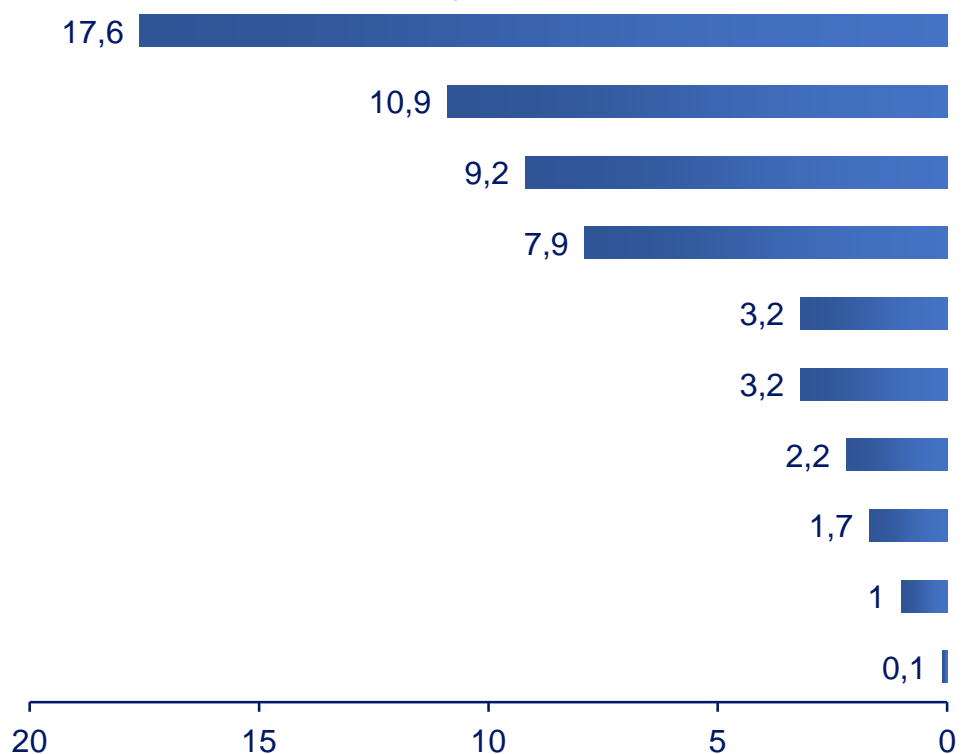
■ PODVÁHA ■ IDEÁLNÍ VÁHA ■ NADVÁHA ■ OBEZITA I. STUPNĚ ■ OBEZITA II. STUPNĚ ■ OBEZITA III. STUPNĚ



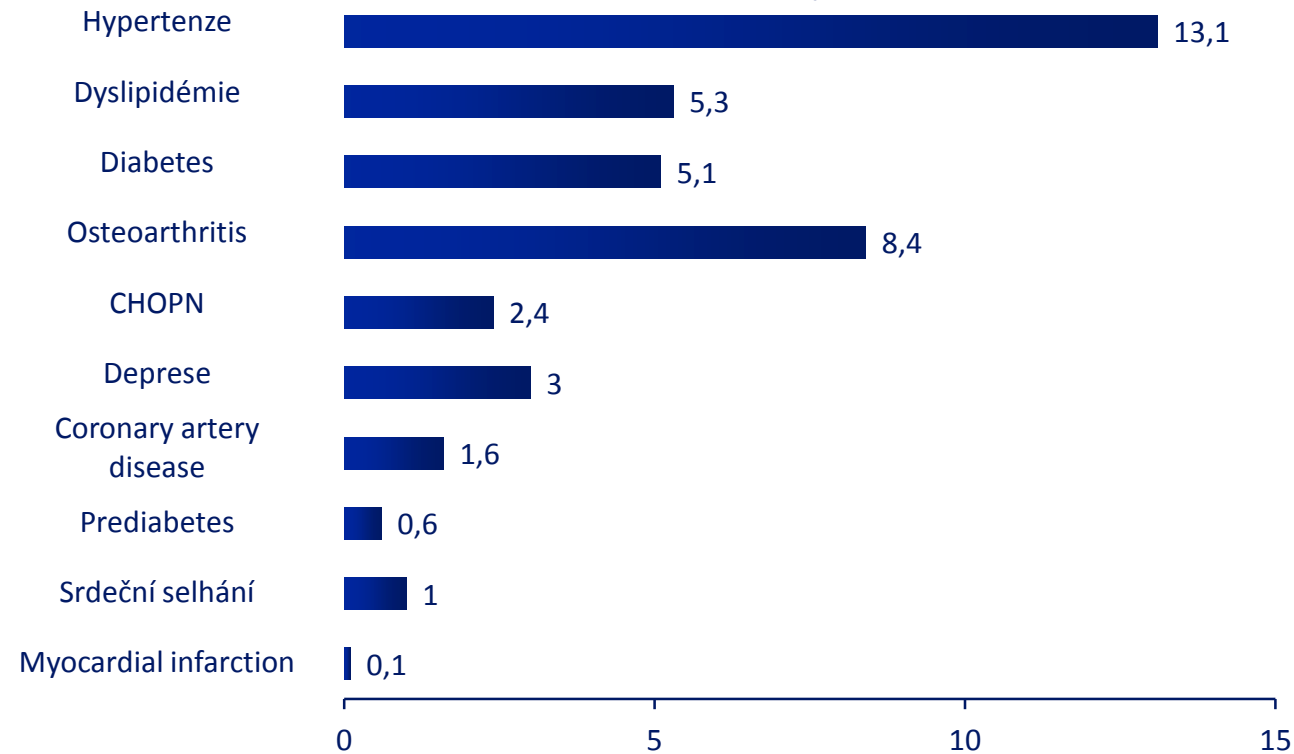
Kategorie BMI	Hodnota BMI [kg/m ²]
Podváha	< 18,5
Ideální váha	18,5–25
Nadváha	25–30
Obezita I. stupně	30–35
Obezita II. stupně	35–40
Obezita III. stupně	> 40

Nárůst prevalence obezity vede k nárůstu nákladů na léčbu komplikací

Zvýšený podíl komplikací souvisejících s obezitou na 100 000 jedinců %

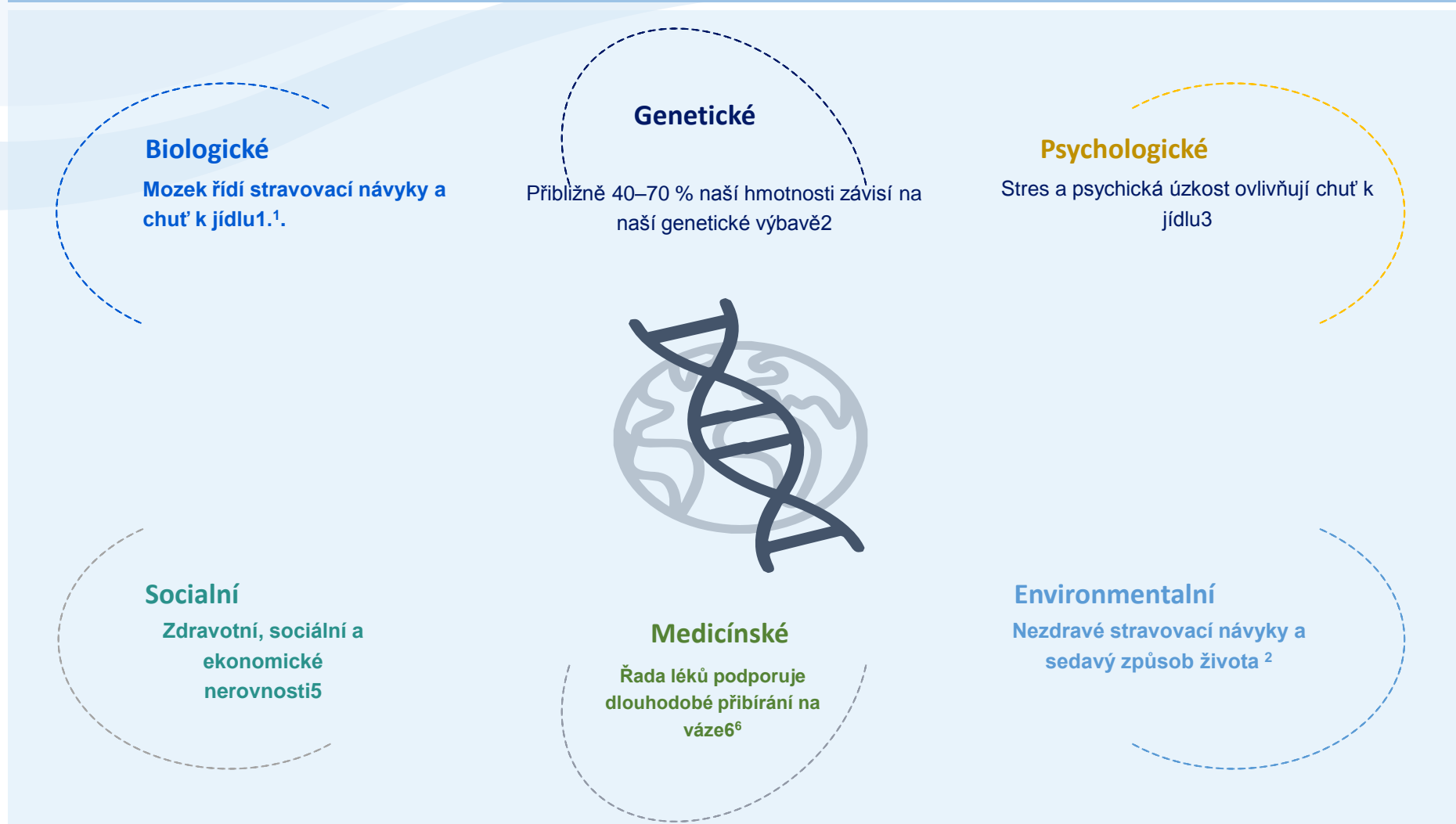


Přírůstkové náklady na 100 000 jednotlivců*, milion amerických dolarů



*Incremental costs were calculated by multiplying incremental costs for each obesity-related complication to the corresponding prevalence in a population of 100,000 individuals without obesity and in a population of 100,000 individuals with obesity, respectively. COPD, chronic obstructive pulmonary disease 1. Li Q et al. J Med Econ 2015;18:1020–1028

Je obezita pouze důsledkem nadměrného příjmu energie a sníženého energetického výdeje?



1. Hall KD, et al. *Am J Clin Nutr.* 2022;115:1243–54; 2. Herrera BM, Lindgren CM. *Curr Diab Rep.* 2010;10:498–505; 3. Sominsky L, Spencer SJ. *Front Psychol.* 2014;5:434; 4. Luppino FS et al. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:220–9; 5. Loring & Robertson. 2014. *The Regional Office for Europe of the World Health Organization*, pp.4; 6. Janssen LK & Juk JL. *Canadian Adult Obesity.* Available from <https://obesitycanada.ca/guidelines/epidemiology>. Accessed July 2022; 7. Lau D et al. *Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: The Science of Obesity.* Available from <https://obesitycanada.ca/guidelines/science>. Accessed November 2022.

Jaké jsou základní pilíře managementu obezity?

Lifestyle doporučení



- Léčebná nutriční terapie
- Fyzická aktivita

Behaviorální intervence: ~5% hmotnostní úbytek



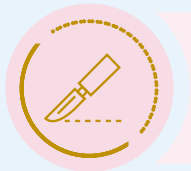
- Modifikace chování
- Kognitivně behaviorální terapie
- Poradenství

Farmakoterapie: ~5–15% hmotnostní úbytek



- Naltrexone/bupropion^{*†}
- Phentermine/topiramate[†]
- Orlistat^{*†}
- Liraglutide 3.0mg^{*†}
- Semaglutide 2.4mg^{*†}

Chirurgická intervence: ~12–30% hmotnostní úbytek



- Endoskopické výkony
- Bariatrická chirurgie

Změny životního stylu jsou základem pro léčbu jakéhokoli chronického onemocnění.

Stejně jako u jiných chronických onemocnění, jako např. pro léčbě art. hypertenze nebo DM je však farmakoterapie nezbytná a je nutno ji brát jako součást dlouhodobé léčebné strategie.







Dieta a cvičení samotné
<5% ztráta hmotnosti

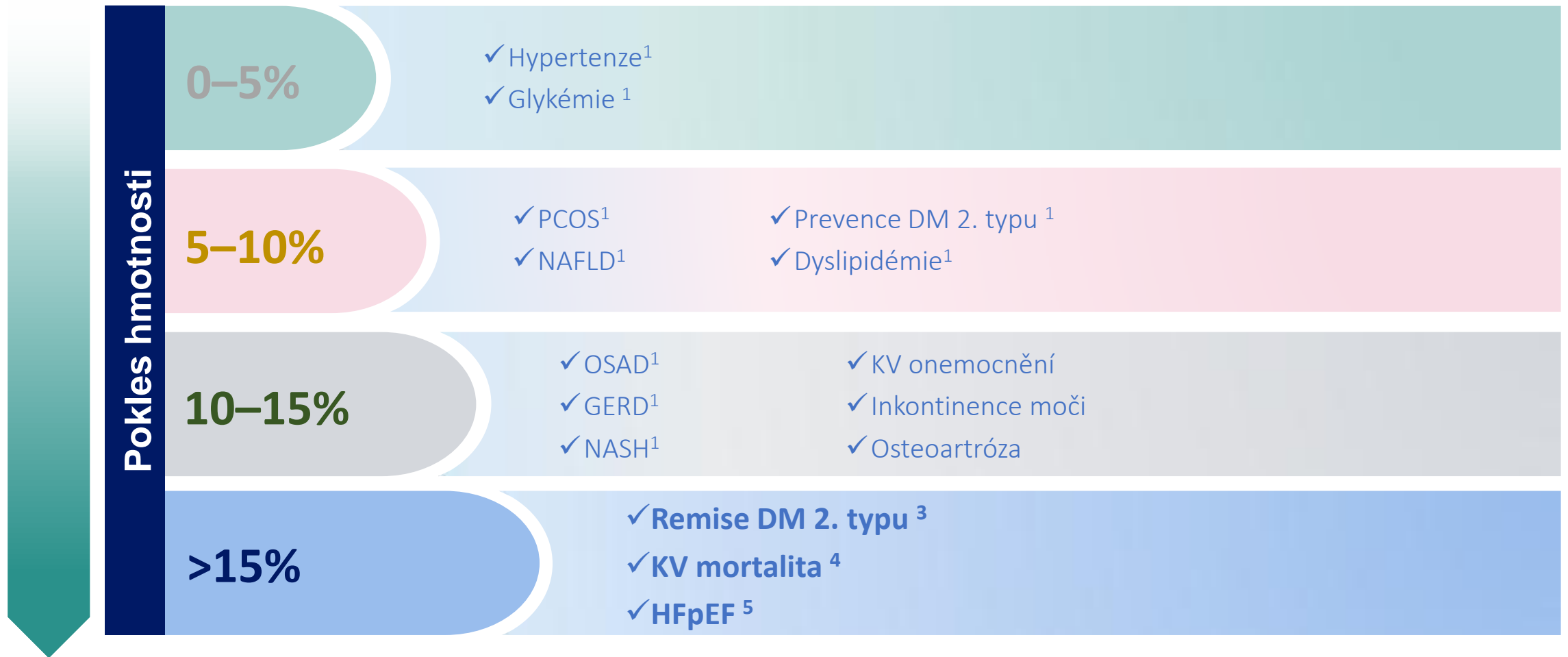


Farmakoterapie nové generace
15--17% ztráta hmotnosti

Stupňovitý přístup k léčbě obezity

	BMI 25–26.9 kg/m ²	BMI 27–29.9 kg/m ²	BMI 30–34.9 kg/m ²	BMI 35–39.9 kg/m ²	BMI ≥40 kg/m ²
Chirurgie 			Když optimální lékařský a behaviorální management nebyl dostatečný	S komplikacemi souvisejícími s obezitou	+
Farmakoterapie 		S komplikacemi souvisejícími s obezitou	+	+	+
Behaviorální terapie 	+	+	+	+	+
	Všichni jedinci mají prospěch ze zdravého, dobře vyváženého stravovacího režimu a pravidelné fyzické aktivity.				

Míra poklesu tělesné hmotnosti ve vztahu ke komplikacím obezity



Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation

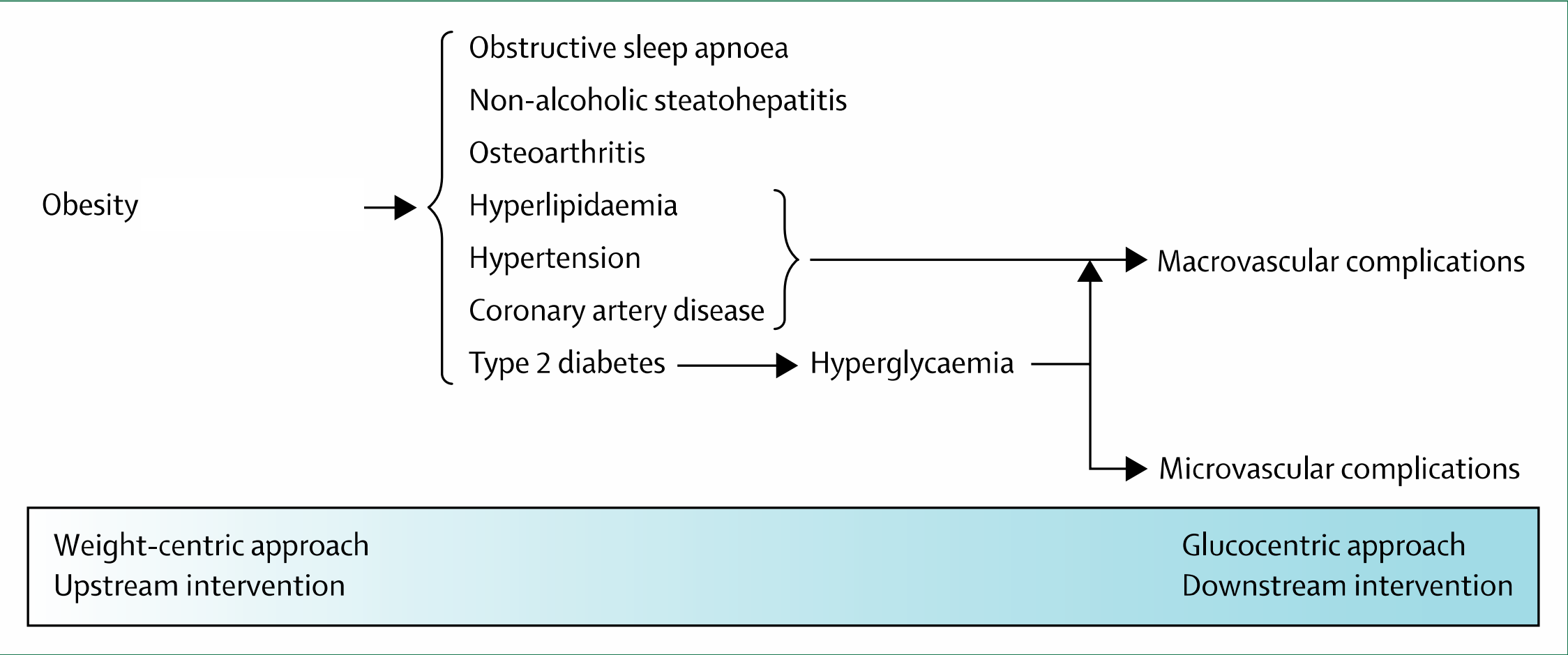
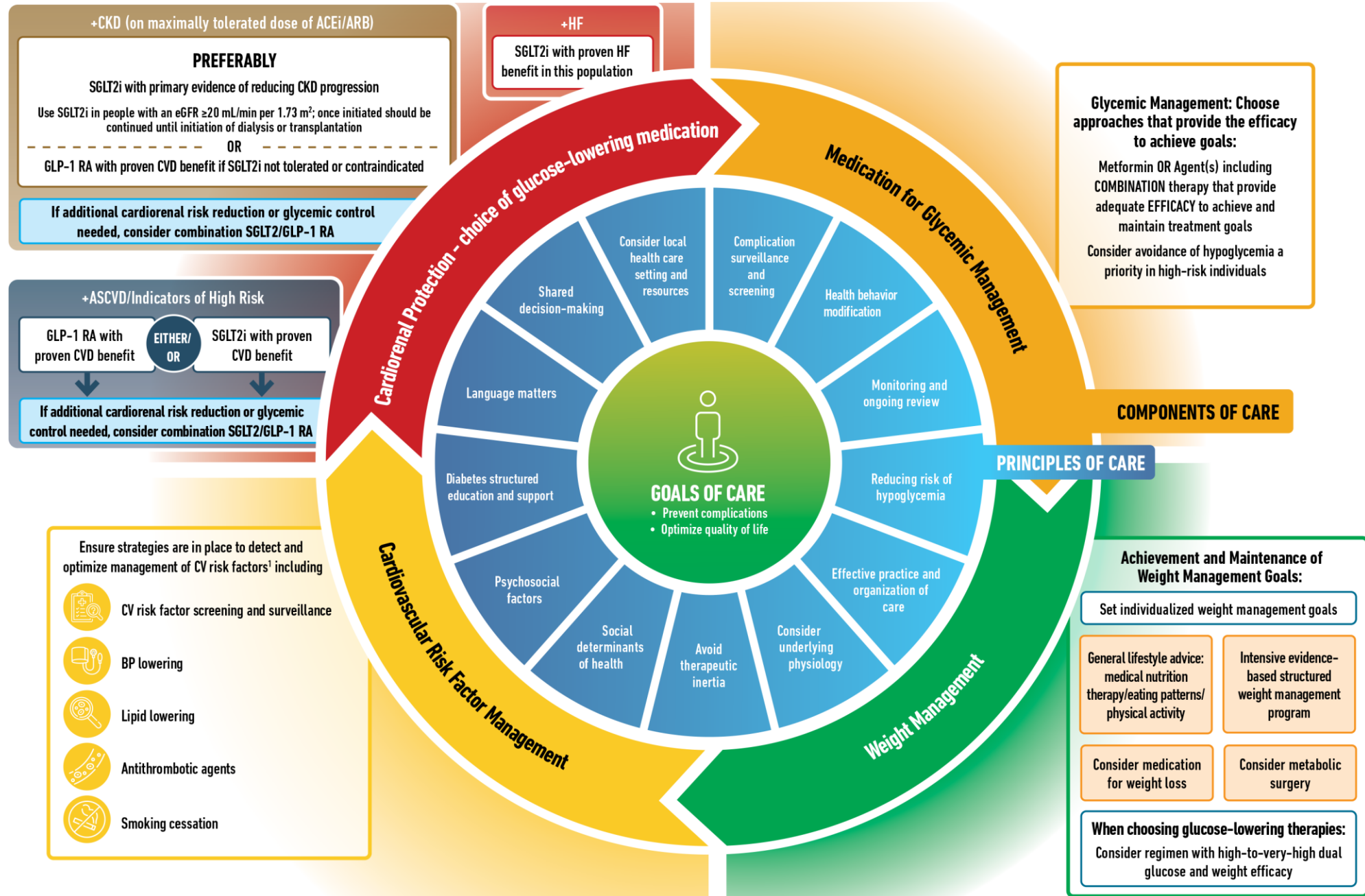
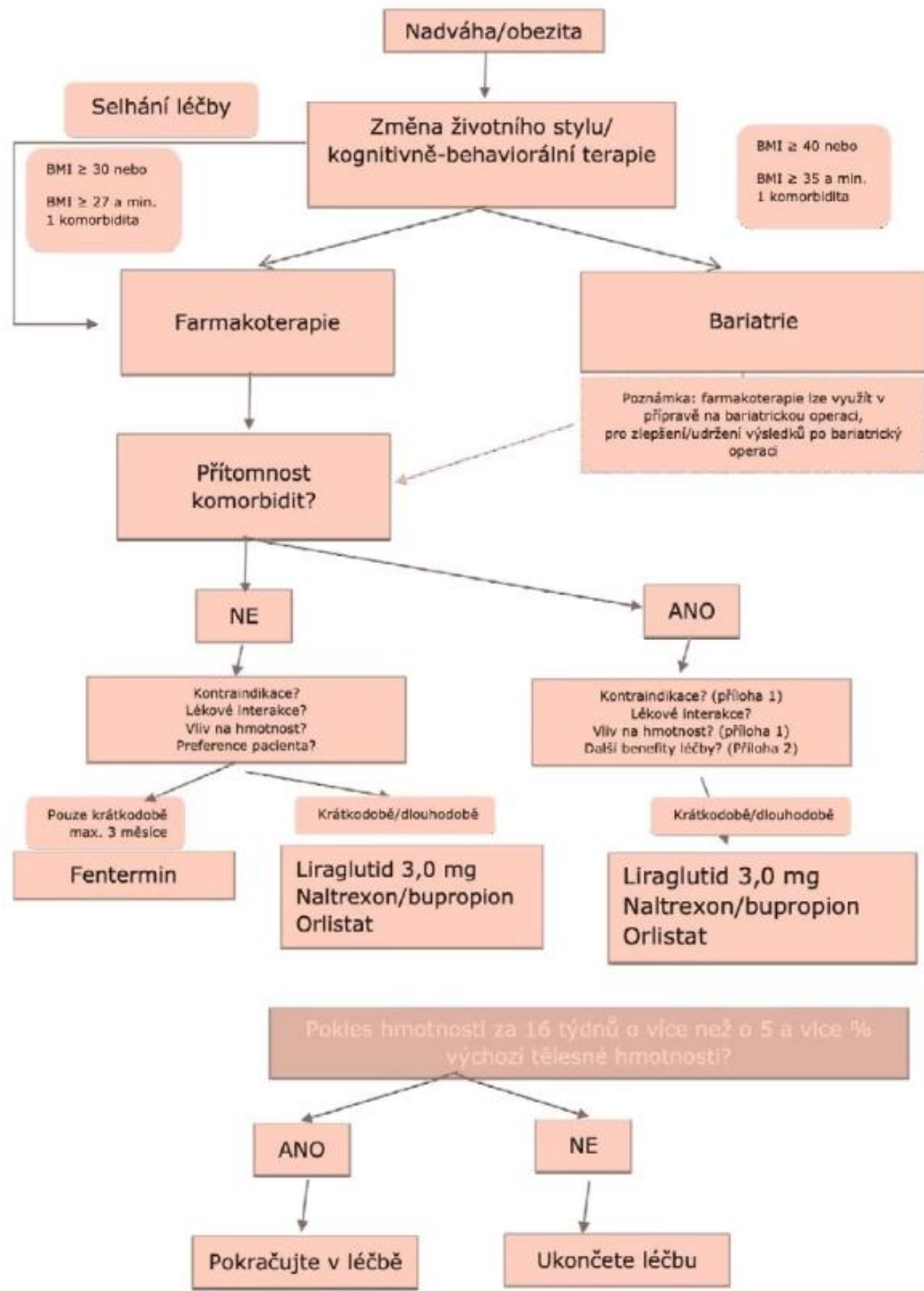


Figure 1: Illustration of the wide-ranging benefits of an upstream weight-centric approach versus a glucocentric management approach

HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT





Klinické charakteristiky a přidružená onemocnění	Antiobezitika pro dlouhodobou léčbu		
	orlistat	naltrexon/bupropion	liraglutid 3 mg
Prediabetes	až 37% redukce rizika DM2 za 4 roky léčby	chybějí k dispozici data pro prevenci DM2	až 80% redukce rizika DM2 za 3 roky léčby
DM2			
Hypertenze		monitorovat TK a SF kontraindikované u NH	monitorovat SF
Kardiovaskulární onemocnění	koronární ateroskleróza	monitorovat TK a SF	monitorovat SF
	srdeční arytmie	monitorovat TK, SF, rytmus	monitorovat SF a rytmus
	srdeční selhání	chybějí data NYHA I-II chybějí data	NYHA I-III NYHA IV
Porucha funkce ledvin	lehká (50–79 ml/min)	chybějí data v SPC; pozor na hyperoxalurii a oxalátovou nefropatii	
	středně těžká (30–49 ml/min)		max. 2 tablety/den
	těžká (≤ 30 ml/min)		zhodnotit eGFR; max. 2 tablety/den
Nefrolitiáza	kalciumoxalátové kameny	max. 2 tablety/den	není doporučeno
Porucha funkce jater	lehká	chybějí data v SPC	nedostatečná data; snížit dávku
	středně těžká		kontraindikované
	těžká		kontraindikované
Deprese		nedostatečná data	
Úzkost			
Psychotické chování		nedostatečná data	nedostatečná data
Záchvatovitě přejídání		nedostatečná data, potenciální benefit (ze studií s bupropionem); vyhnout se použití u <i>anorexia nervosa</i> a bulimie.	nedostatečná data
Záchvatovitá onemocnění/epilepsie			onemocnění v předchozí anamnéze
Pankreatitida			monitorovat symptomy; kontraindikované, je-li pankreatitida v anamnéze/podezření/akutní
Léčba opioidy			kontraindikované
Těhotenství/kojení		kontraindikované	kontraindikované
Alkoholismus/závislosti		může zvyšovat riziko záchvatů (křečí), duševní poruchy nebo může snížit toleranci alkoholu kontraindikované u pacientů podstupujících akutní vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů	

Účinná látka	fentermin 15 mg	orlistat 60 mg a 120 mg	naltrexon/bupropion 8 mg/90 mg	liraglutid 3 mg
Velmi časté nežádoucí účinky (incidence \geq 1/10)	Účinky na CNS: <ul style="list-style-type: none"> • psychotické reakce • psychózy • deprese • nervozita • agitovanost • poruchy spánku • insomnie a vertigo Účinky na KV systém: <ul style="list-style-type: none"> • tachykardie • palpitace • hypertenze • bolest na hrudi 	Poruchy GIT: <ul style="list-style-type: none"> • bolest břicha/nevolnost • únik stolice při flatulenci • nucení na stolicí • mastná/olejovitá stolice • průjem • flatulence • častější defekace Účinky na CNS: <ul style="list-style-type: none"> • bolest hlavy Infekce horních cest dýchacích: <ul style="list-style-type: none"> • virózy U pacientů s DM2: <ul style="list-style-type: none"> • hypoglykémie 	Poruchy GIT: <ul style="list-style-type: none"> • nauzea • zácpa • zvracení Účinky na CNS: <ul style="list-style-type: none"> • bolest hlavy 	Poruchy GIT: <ul style="list-style-type: none"> • nauzea • zvracení • průjem • zácpa
Kontraindikace	Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné sympatomimetické aminy či pomocné látky Hypersenzitivita na arašídý nebo sóju Plicní arteriální hypertenze Těžká arteriální hypertenze Současné nebo předchozí kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění Hypertyreoidismus	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocné látky Chronický malabsorpční syndrom Cholestáza Kojení	Hypersenzitivita na léčivé látky nebo pomocné látky Nekontrolovaná hypertenze Aktuální záchvatové onemocnění nebo epileptické záchvaty v anamnéze Nádor CNS Při odvykání alkoholu nebo užívání benzodiazepinů Bipolární porucha, i v anamnéze Souběžná léčba bupropionem či naltrexonem	Hypersenzitivita na léčivé látky či pomocné látky Pankreatitida v anamnéze/ akutní pankreatitida U dětí a dospívajících Těhotenství a kojení

Co je GLP-1 RA liraglutid?



Lidský endogenní **GLP-1**

$T_{1/2} = \sim 2$ mins

funguje jako **fyziologický** regulátor chuti a příjmu potravy

Má z 97% podobnou sekvenci aminokyselin jako lidský hormon GLP-1



Váže se na albumin a má delší plazmatický poločas

Liraglutid

$T_{1/2} = 13$ h

C-16 fatty acid (palmitoyl)



Účinek GLP-1 je multiorgánový

GLP-1 je uvolňován v:

Mozek



L-buňky trávicího traktu



GLP-1R účinkuje v:



Mozek



Plíce



Srdce (AV uzel)



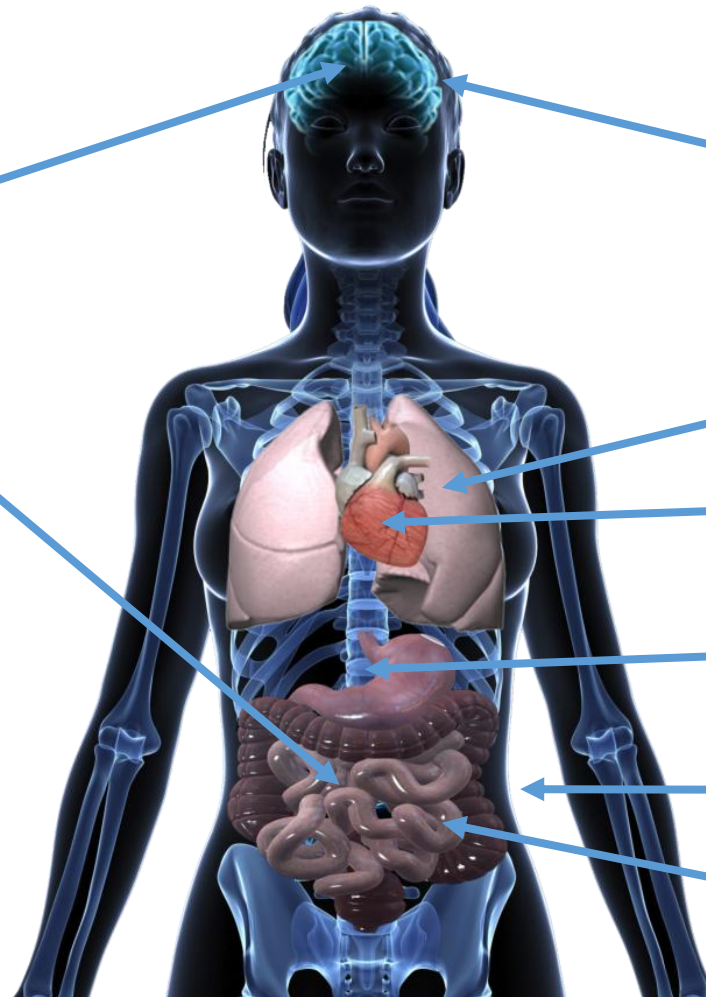
Slinivka



Ledviny



GIT



AV, atrioventricular; GI, gastrointestinal; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor

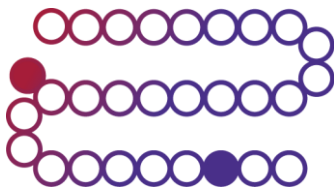
Merchenthaler *et al.* *J Comp Neurol* 1999;403:261–80; Baggio, Drucker. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57; Ban *et al.* *Circulation* 2008;117:2340–50;

Vrang *et al.* *Prog Neurobiol* 2010;92:442–62; Pyke *et al.* *Endocrinology* 2014;155:1280–90

GLP- 1 RA liraglutid funguje jako regulátor chuti a příjmu potravy

GLP-1 analog

Saxenda® má z 97 % podobnou sekvenci aminokyselin jako lidský hormon GLP-1.



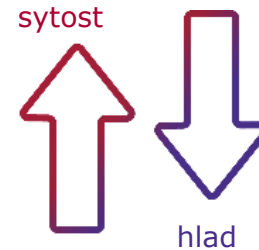
Mozek

Saxenda® ovlivňuje specifické neurony v hypotalamu zodpovědné za příjem potravy.



Sytost a hlad

Saxenda® reguluje chuť k jídlu zvýšením pocitu plnosti a sytosti, zatímco snižuje pocit hladu.



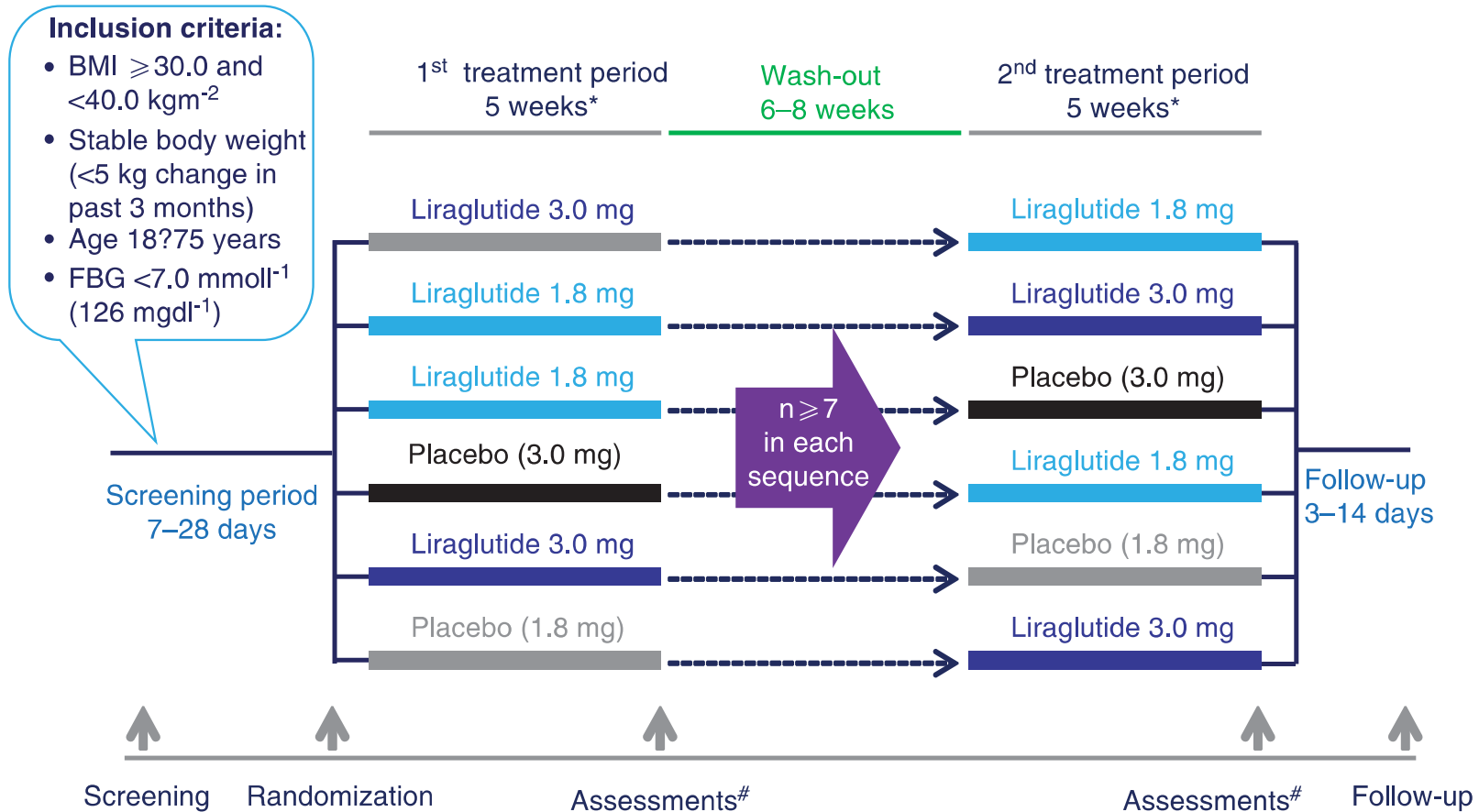
Výsledek

Dochází ke snížení příjmu potravy.



Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults

J van Can¹, B Sloth², CB Jensen², A Flint², EE Blak¹ and WHM Saris¹



*a window of +5 days was allowed

#Day 1: Start of 24-hour chamber stay

Day 2: End of chamber stay. 5-hour meal test followed by *ad libitum* lunch meal

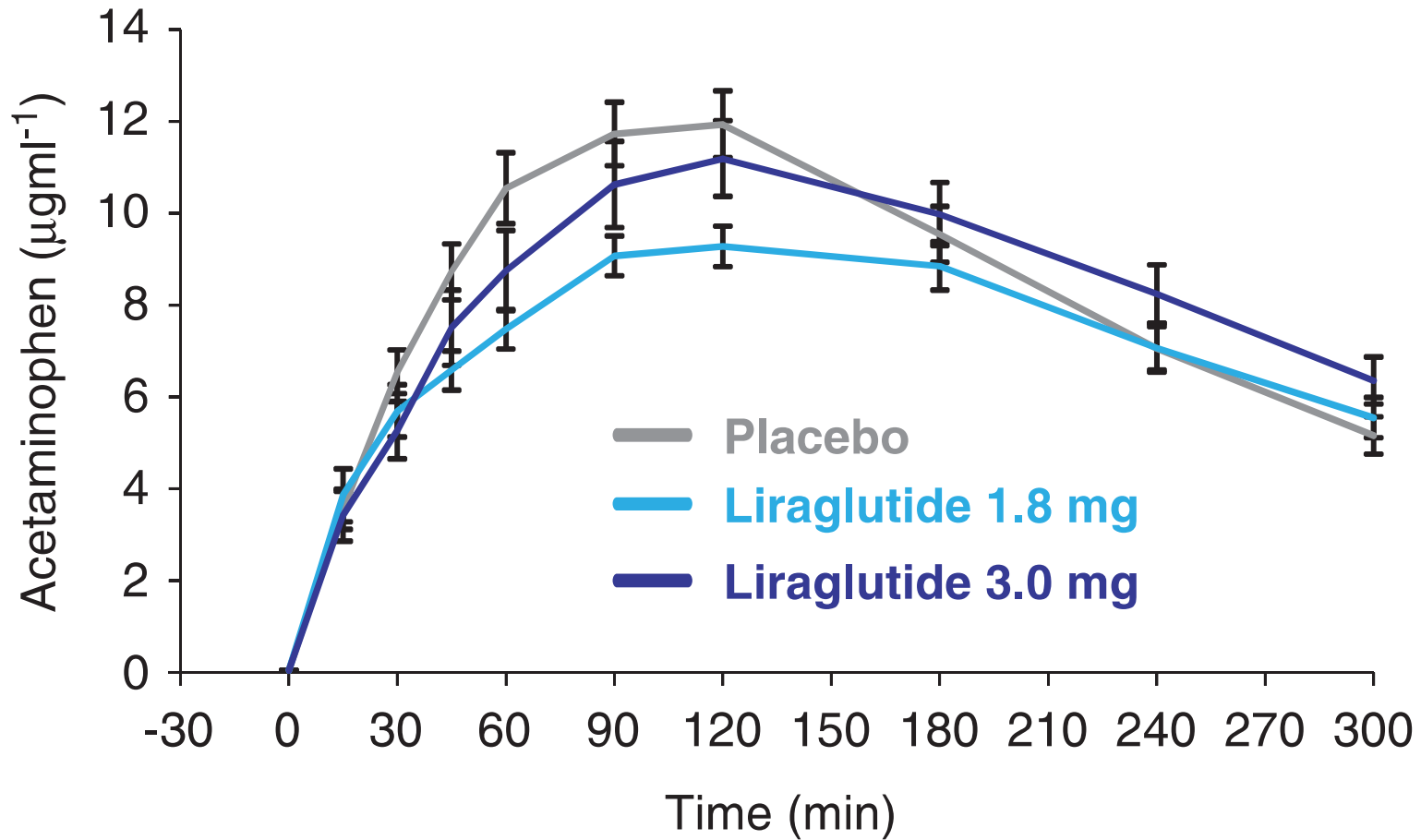
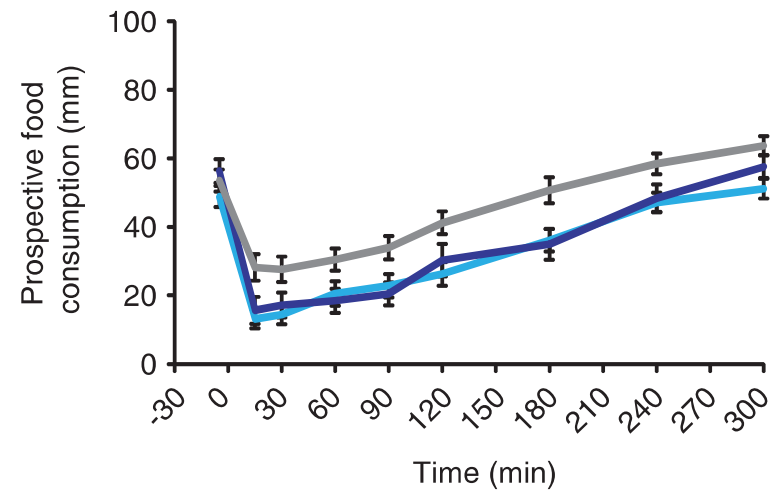
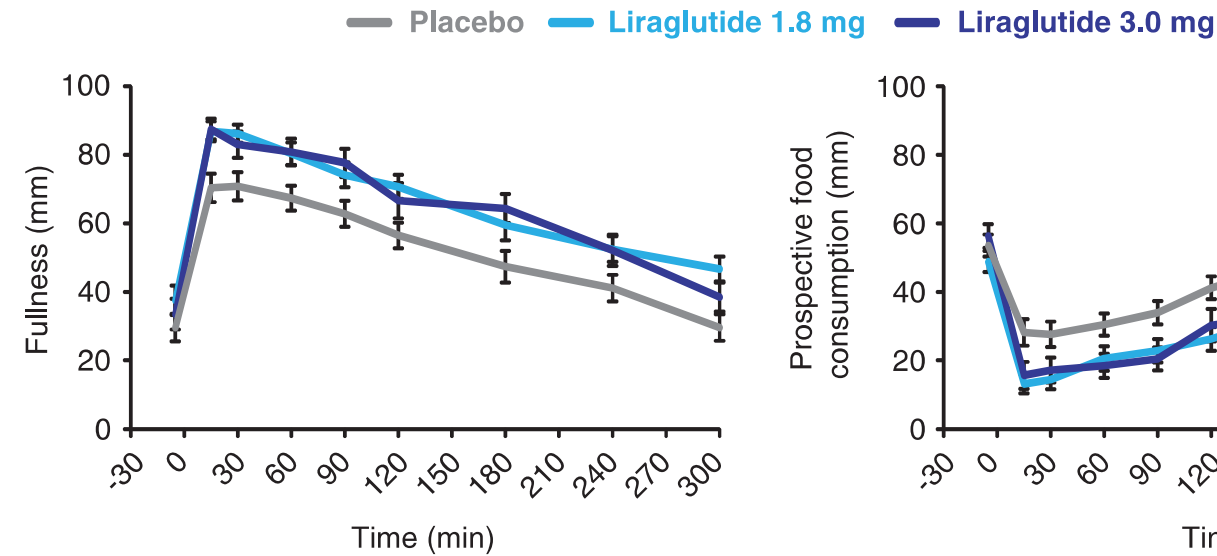
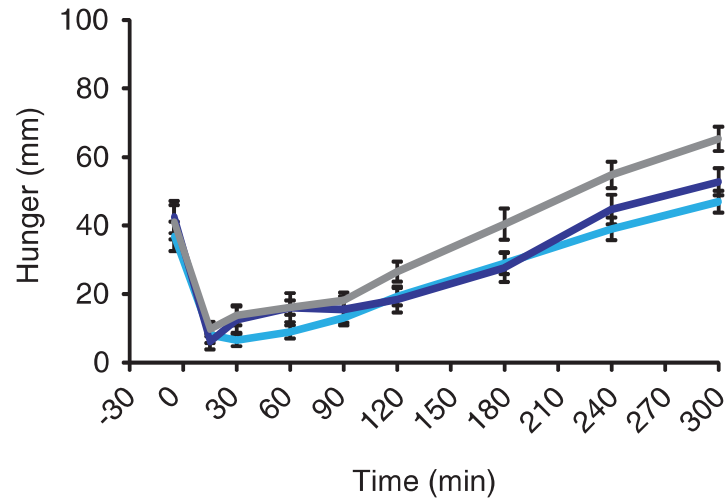
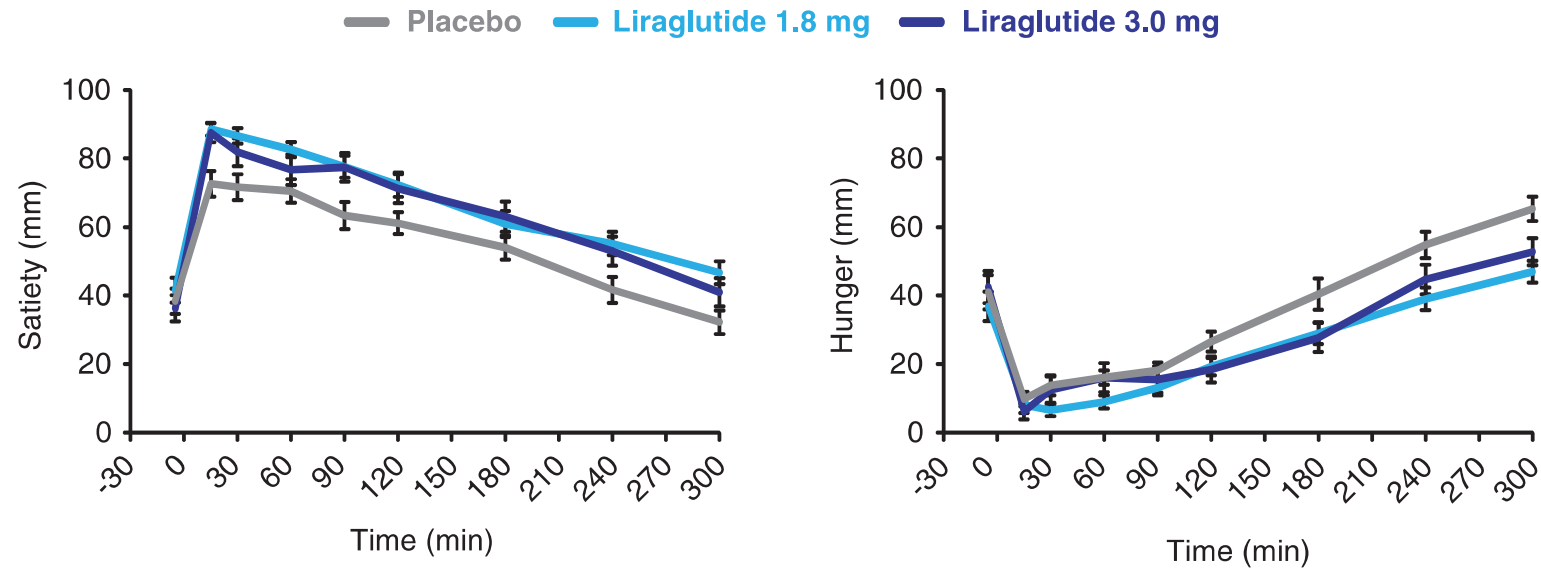


Figure 2. Effect of liraglutide and placebo on gastric emptying. Data are presented as mean \pm s.e.



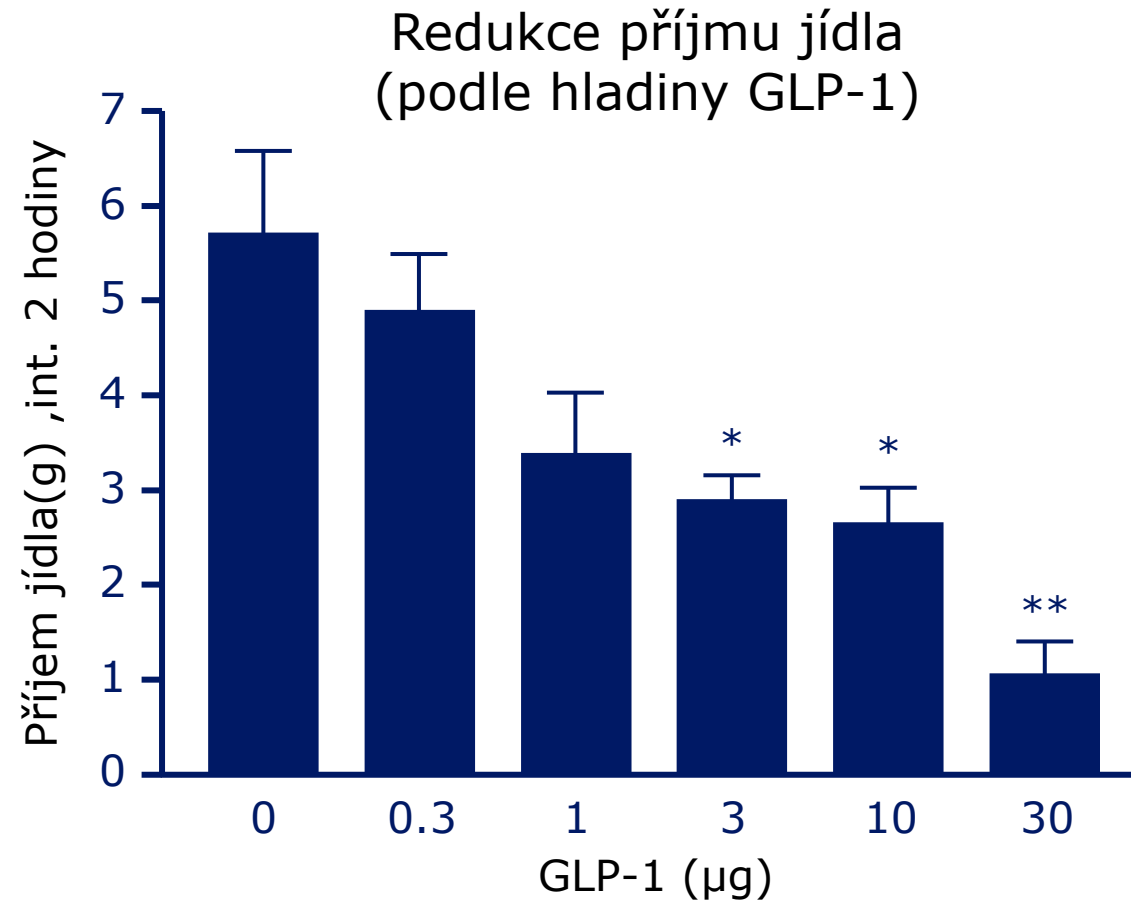
Působení GLP-1 v CNS jako signálu sytosti

A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding

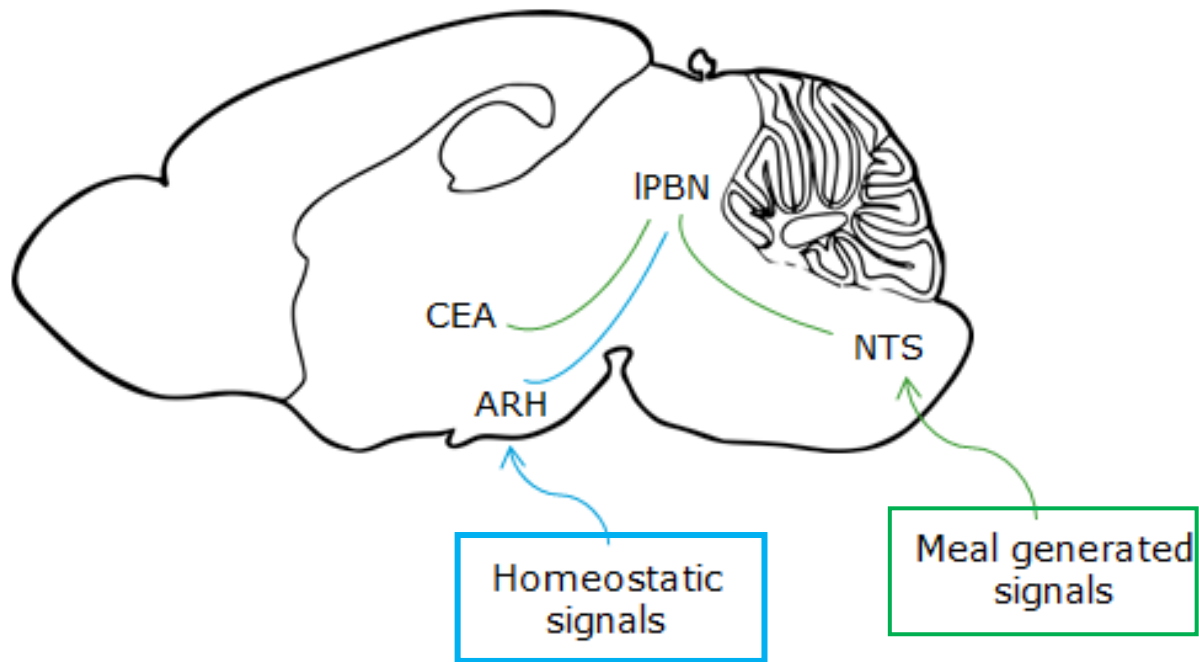
**M. D. Turton, D. O'Shea, I. Gunn, S. A. Beak,
C. M. B. Edwards, K. Meeran, S. J. Choi, G. M. Taylor,
M. M. Heath, P. D. Lambert, J. P. H. Wilding,
D. M. Smith, M. A. Ghatel, J. Herbert* & S. R. Bloom†**

Endocrine Unit, Department of Medicine, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, Du Cane Road, London W12 0NN, UK

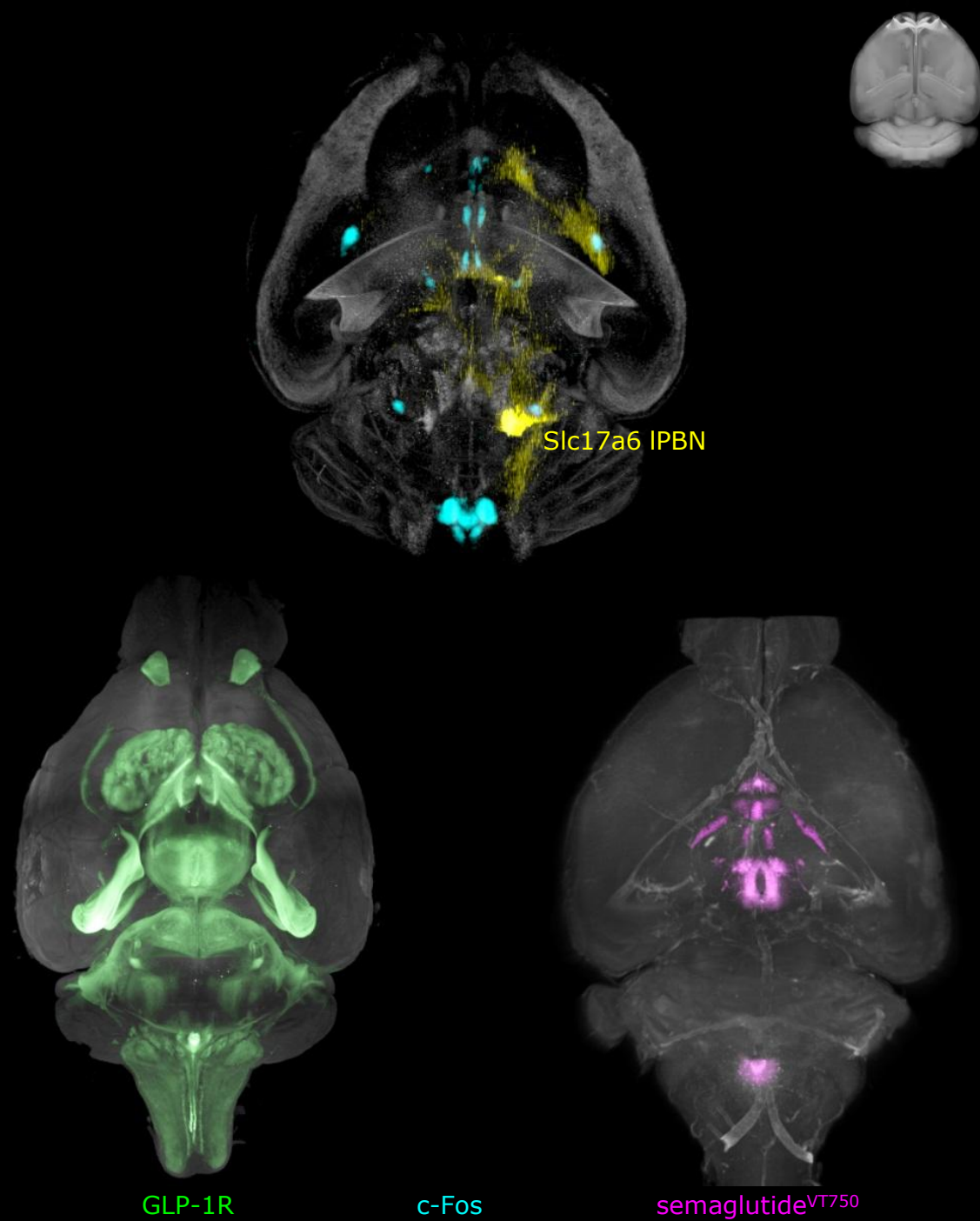
* Department of Anatomy, University of Cambridge, Downing Street, Cambridge CB2 3DY, UK



souvisí s působením v hypotalamu a zadním mozku

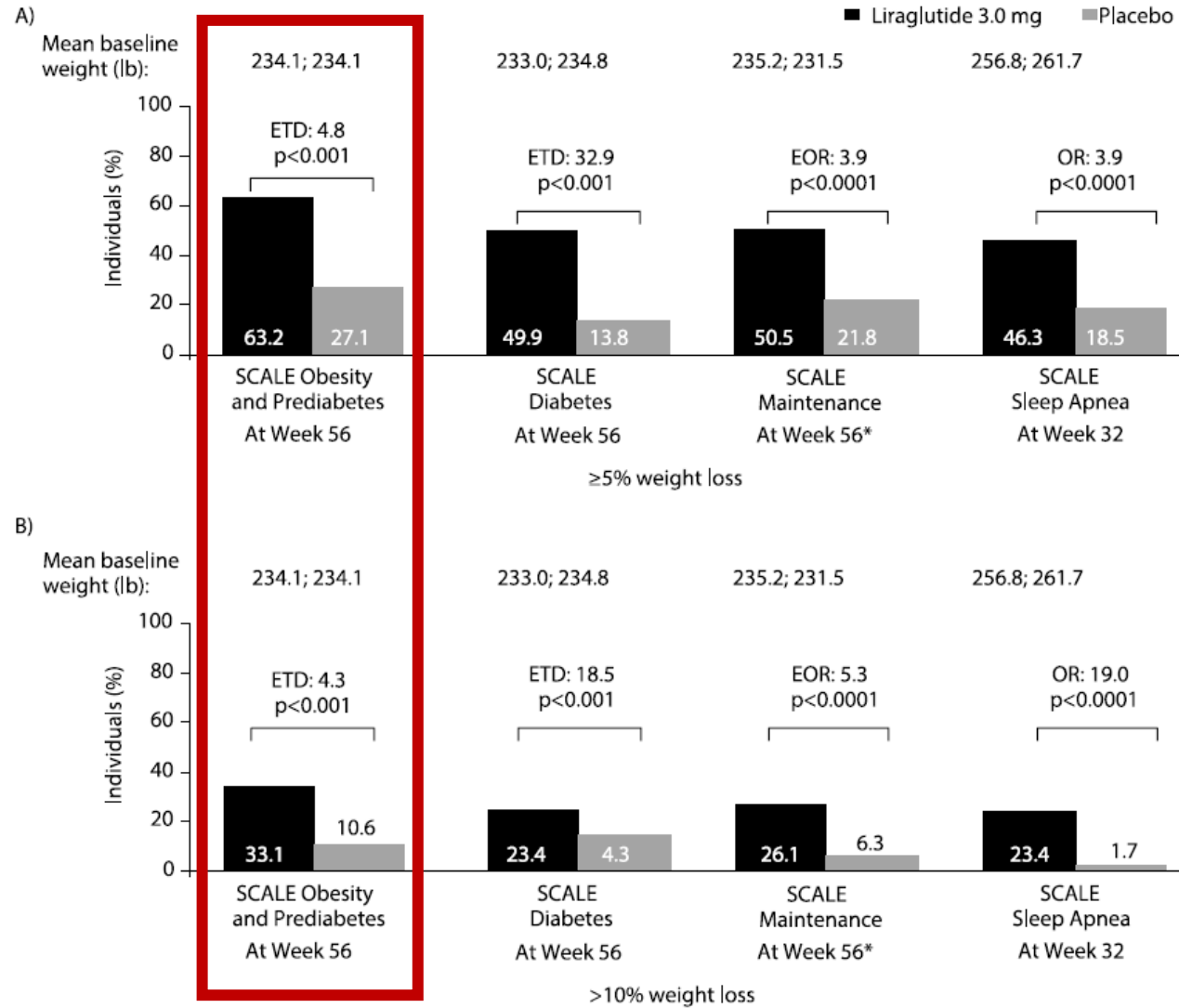


Campos et al. *Cell Metab* 2016;23:811–20.
Allen brain atlas (www.brain-map.org)



Program klinických studií SCALE (liraglutid)

Podíl osob s redukcí hmotnosti $\geq 5\%$



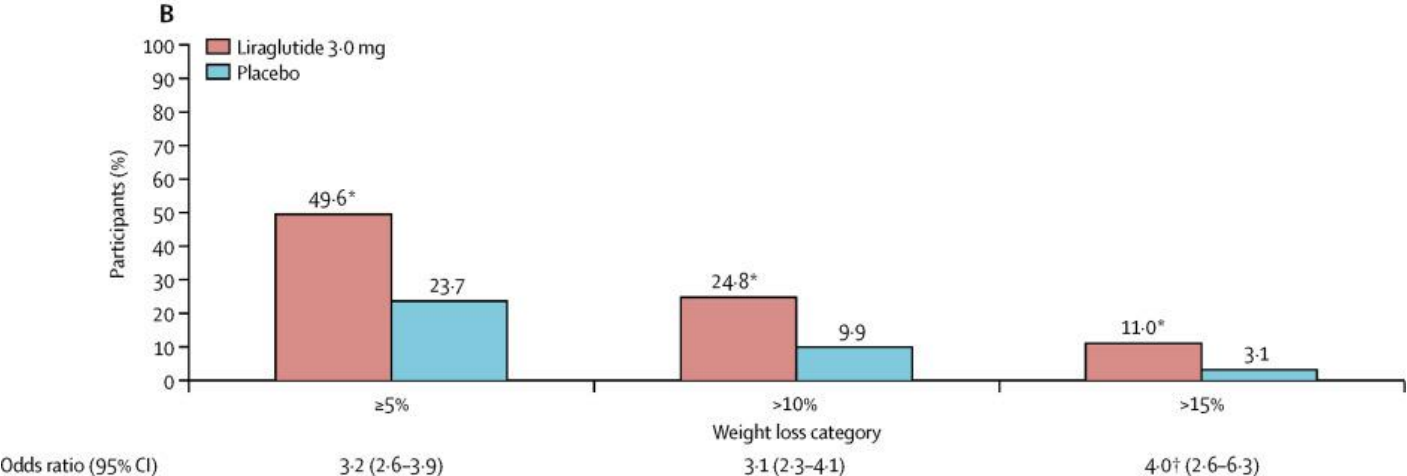
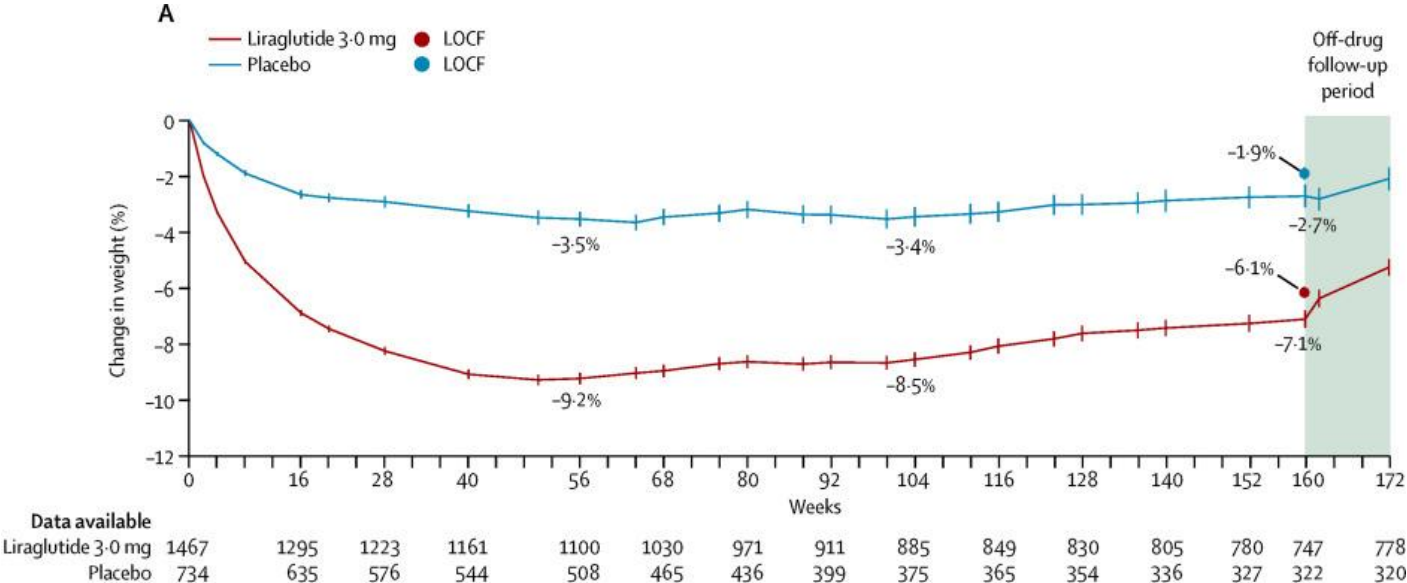
Podíl osob s redukcí hmotnosti $\geq 10\%$

Figure 1. Proportion of individuals losing $\geq 5\%$ (a) and $>10\%$ (b) body weight with liraglutide treatment in randomized, placebo-controlled, phase 3 trials.

*SCALE Maintenance observed additional weight loss after the run-in period. EOR, estimated odds ratio; ETD, estimated treatment difference; OR, odds ratio. Data from: SCALE Obesity and Prediabetes [56]; SCALE Diabetes [58]; SCALE Maintenance [59]; SCALE Sleep Apnea [60].

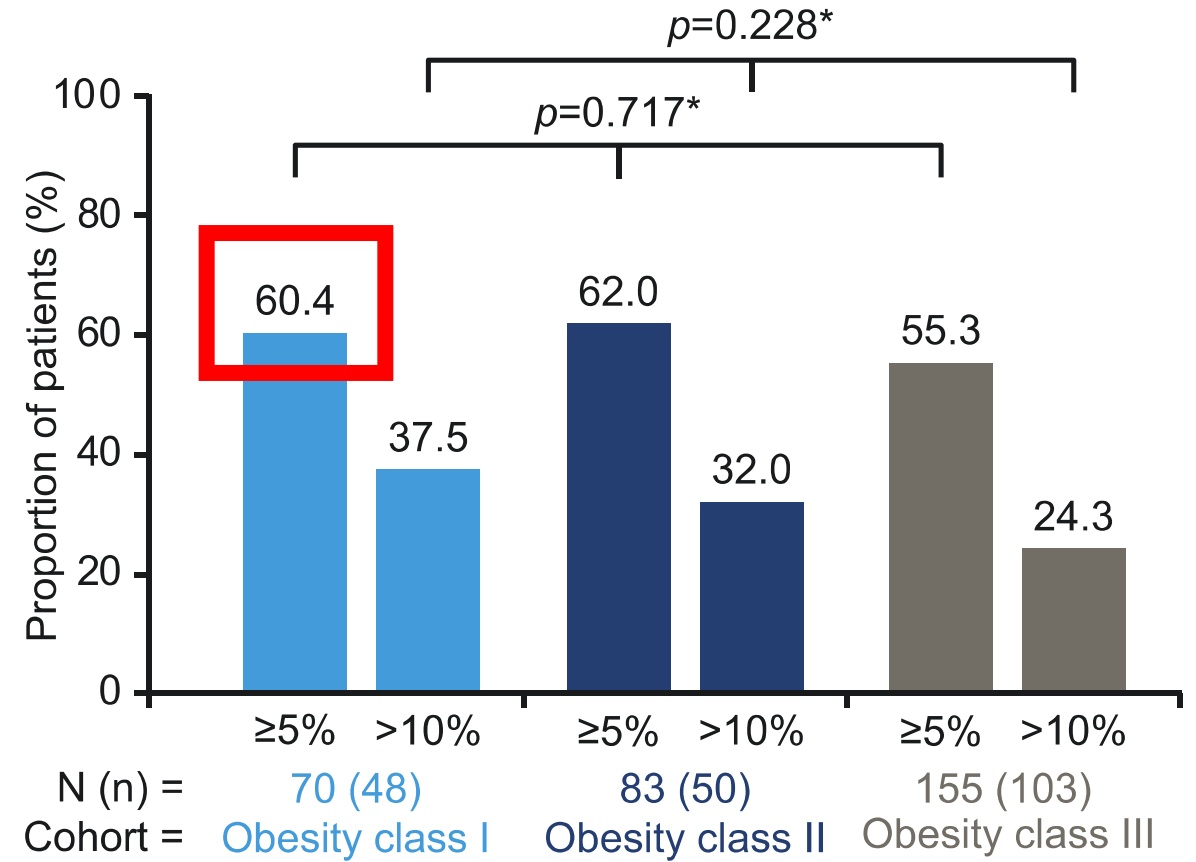
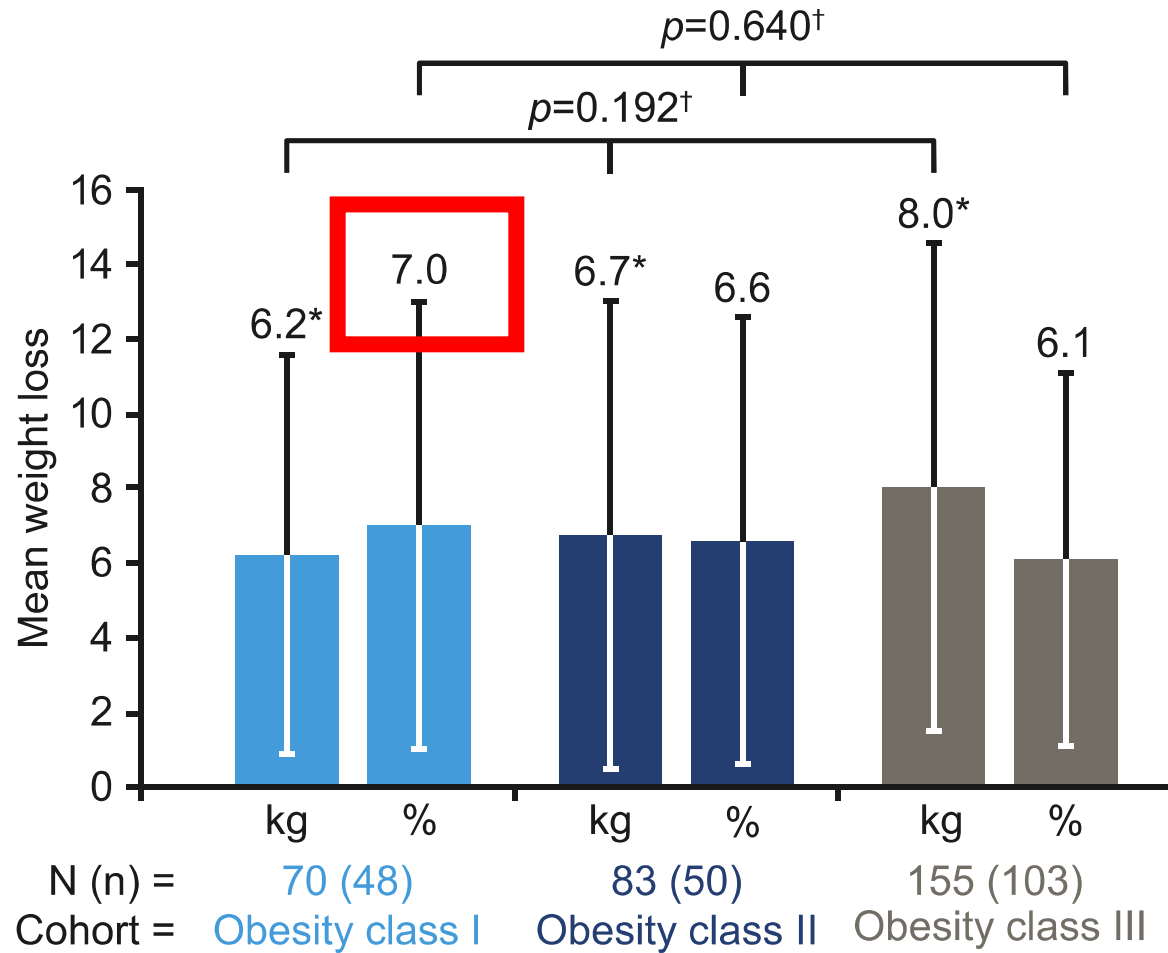
3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial

Carel W le Roux, Arne Astrup, Ken Fujioka, Frank Greenway, David CW Lau, Luc Van Gaal, Rafael Violante Ortiz, John P H Wilding, Trine V Skjøth, Linda Shapiro Manning, Xavier Pi-Sunyer, for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group*



Weight loss and persistence with liraglutide 3.0 mg by obesity class in the real-world effectiveness study in Canada

Sean Wharton¹ | Christiane L. Haase² | Elham Kamran¹ | Aiden Liu³ |
 Johanna Mancini⁴ | Drew Neish⁴ | Arash Pakseresht² | G Sarah Power⁵ |
 Rebecca A. G. Christensen¹



Ideal anti-obesity drugs
for ORCVD prevention

	GLP-1RAs*	Conventional anti-obesity drugs**	Biguanide derivatives†
Degree of weight loss	+++ 14.9 % (semaglutide, STEP-1)	++ ~10 %	+ ~3 %
Maintenance of once reduced body weight	+	+	+
Evidence of CV protection	+++ MACE ↓ CV death ↓ (in patients with diabetes)	?	+ (?)

Sawami et al. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:176

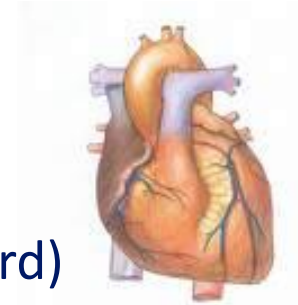
*Mainly semaglutide and liraglutide. **Orlistat, phentermine-topiramate, and naltrexone-bupropion. †Mainly metformin. CV, cardiovascular; GLP-1RAs, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; MACE, major adverse cardiovascular events; ORCVD, obesity-related cardiovascular disease; STEP, Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity

Předpokládané účinky GLP-1 na KV systém



Ledviny

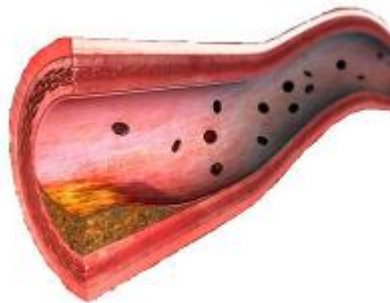
- Zvýšení diurézy
- Zvýšení exkrece Na při objemovém a solném přetížení



Srdce (myokard)

- Zvýšení vychytávání glukózy (na inzulínu nezávislé)
 - Syntéza NO
 - Aktivita p38 MAP kinázy
 - GLUT-1 translokace
- Aktivace anti-apoptotických kináz

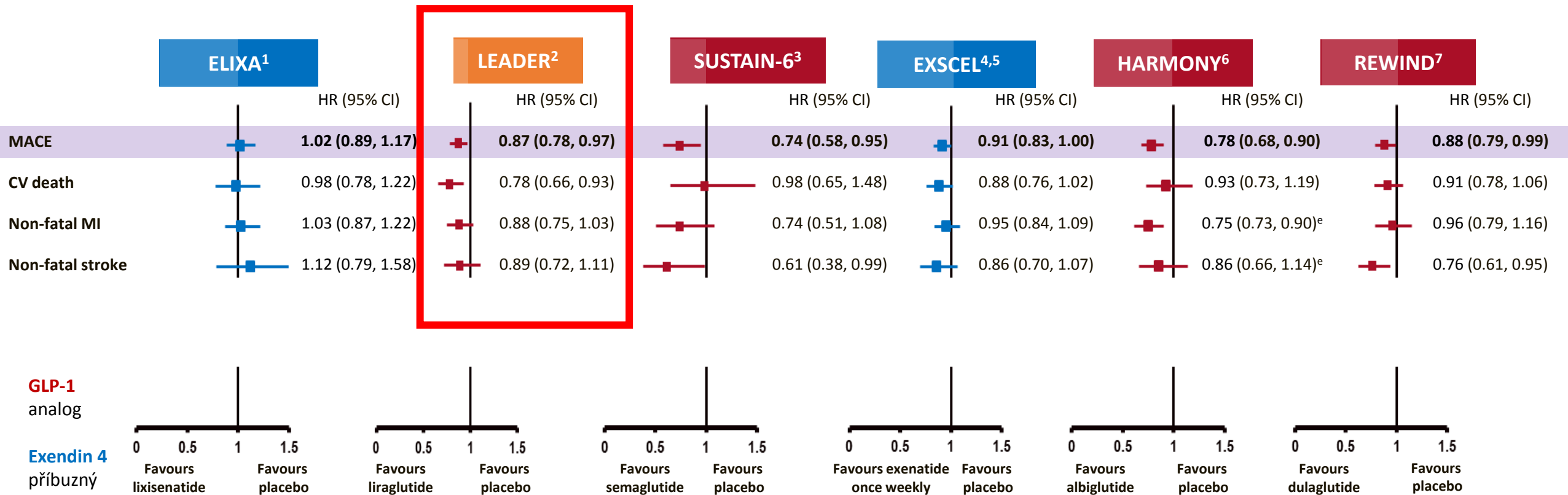
GLP-1



Cévní systém

- Vazodilatace závislá na NO
- Redukce TNF α indukované sekrece PAI-1

Výsledky primárního cíle **MACE**: studie s GLP-1 RA



Studie LEADER: liraglutid v dávce 1,8 mg 1x denně snižoval KV mortalitu a celkovou mortalitu u osob s DM 2. typu a anamnézou KV onemocnění (jediný GLP1RA).

¹Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57; ²Marso SP, et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22; ³Marso SP, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44; ⁴Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1228–39; ⁵Bethel MA, et al. Presented at ADA 78th Scientific Sessions; June 22–26, 2018; Orlando, FL, USA. Poster 522-P; ⁶Hernandez AF, et al. *Lancet* 2018;392:1519-29; ⁷Gerstein HC, et al. *Lancet* 2019; 394:121-30.

Shrnutí

- obezita je komplexní onemocnění s významnou hereditární složkou nikoliv jen „lifestyle disease“
- rizika spojená s obezitou významně ovlivňují mortalitu osob
- nárůst rizika komplikací obezity s rostoucím BMI
- management obezity jako primární cíl terapie obézních osob s DM
- farmakoterapie obezity: v současnosti účinná a bezpečná součást léčby s potenciálem dlouhodobého efektu

