



# Obesidade x Diabetes

Hospital Vera Cruz

Café da Manhã Científico-maio/2016

**Dra Sylka Rodvalho**

Endocrinologista Corpo Clínico HVC

Prof. PUC Campinas

Doutora Clínica Médica- Unicamp

GLOBAL THREAT  
WAITING AREA

OBESITY

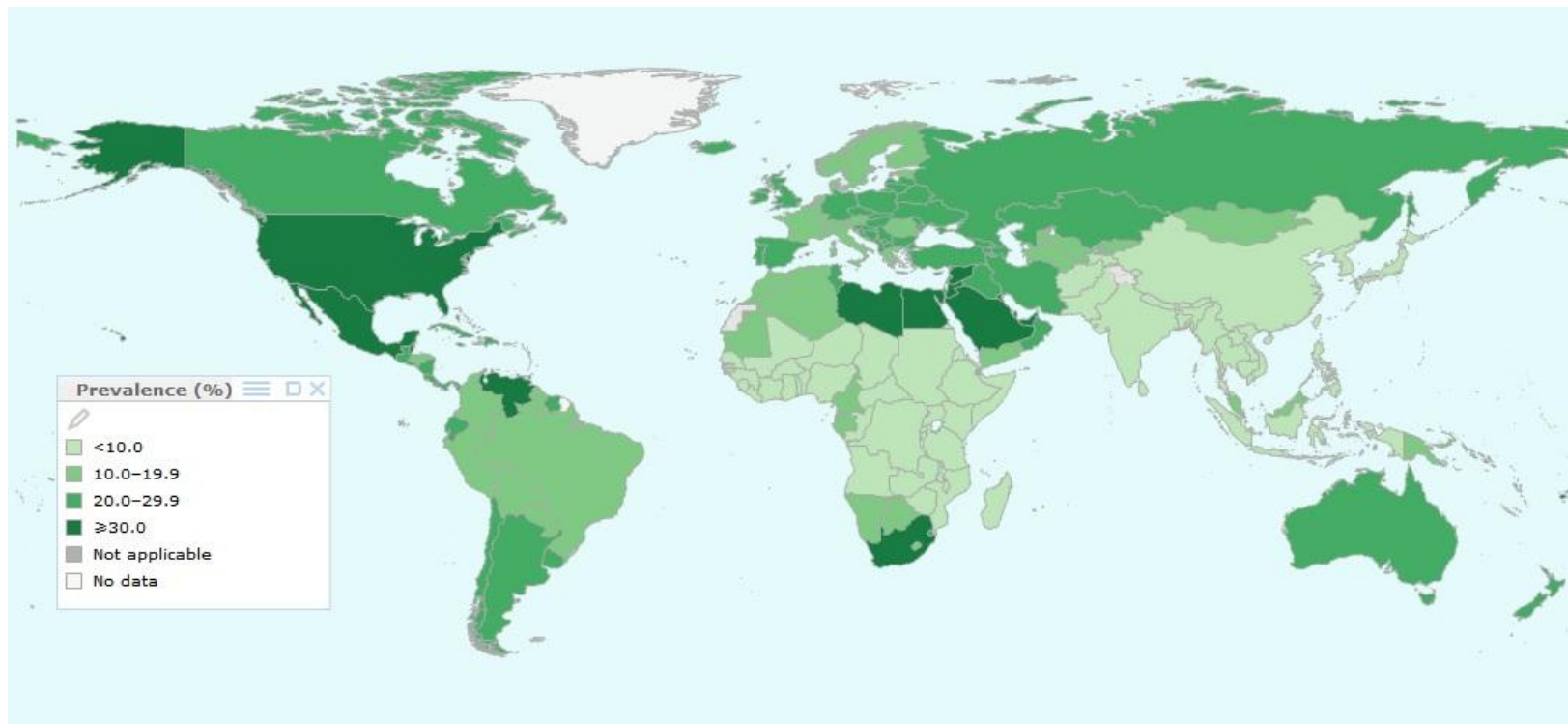
BIRD  
FLU

GLOBAL  
WARMING

© 2006  
JEFF  
FARBER  
FLORIDA  
TODAY

JeffFarber@brevard.gannett.com

# Obesidade: Aspectos Epidemiológicos



Prevalência Mundial da Obesidade em ambos os sexos (IMC  $\geq 30$ ), com idade  $\geq 20$ . WHO 2008.

## Números Absolutos – 2008

Sobrepeso – 1.5 bilhão de adultos

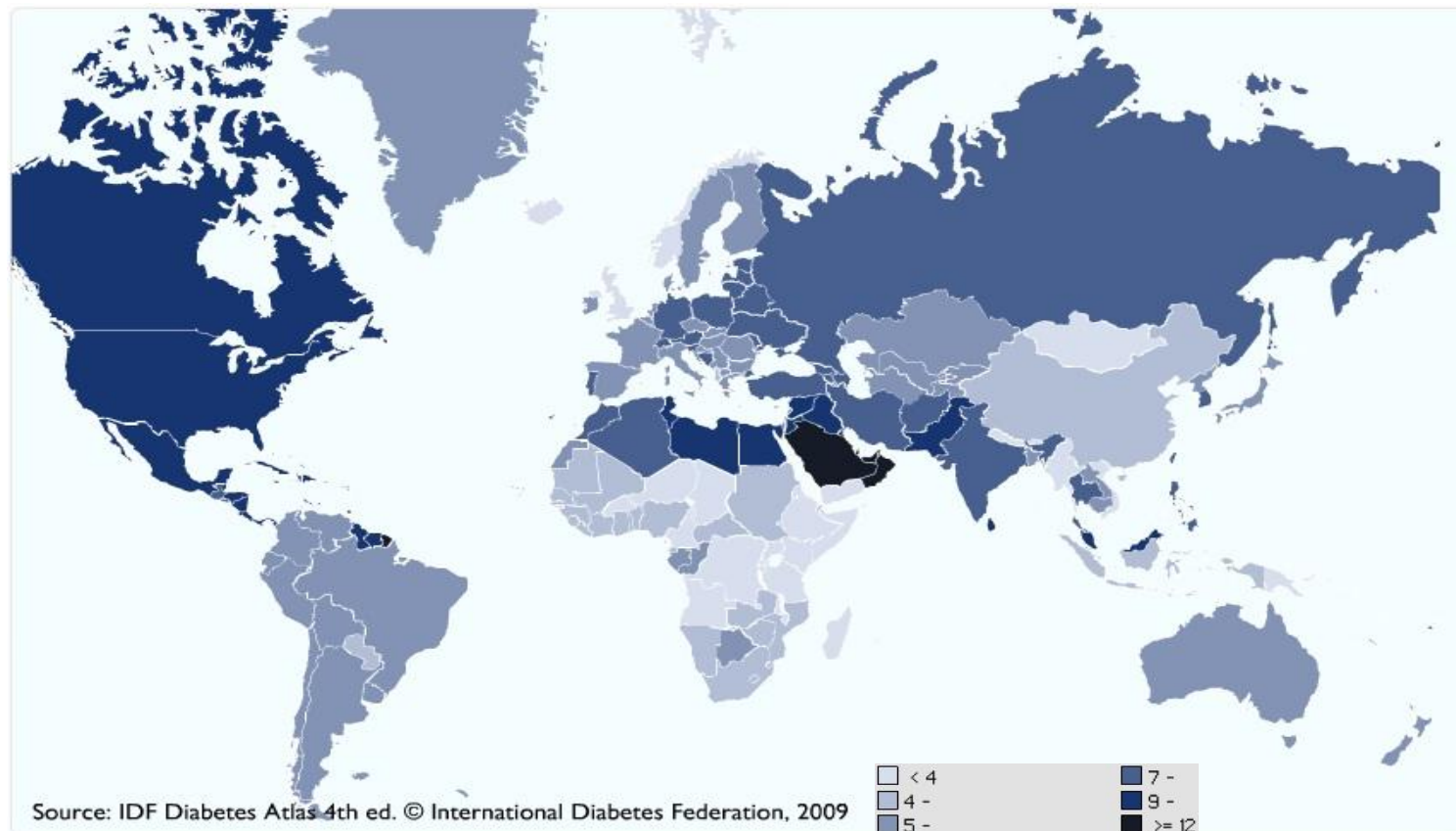
Obesos – 500 milhões

## Projeções – 2015

Sobrepeso – 2.3 bilhões de adultos

Obesos – 700 milhões

## Diabetes Mellitus: Aspectos Epidemiológicos



Prevalência Mundial do Diabetes em ambos os sexos, com idade entre 20 e 79 anos. IDF 2010.

### Números Absolutos – 2010

284 Milhões de adultos

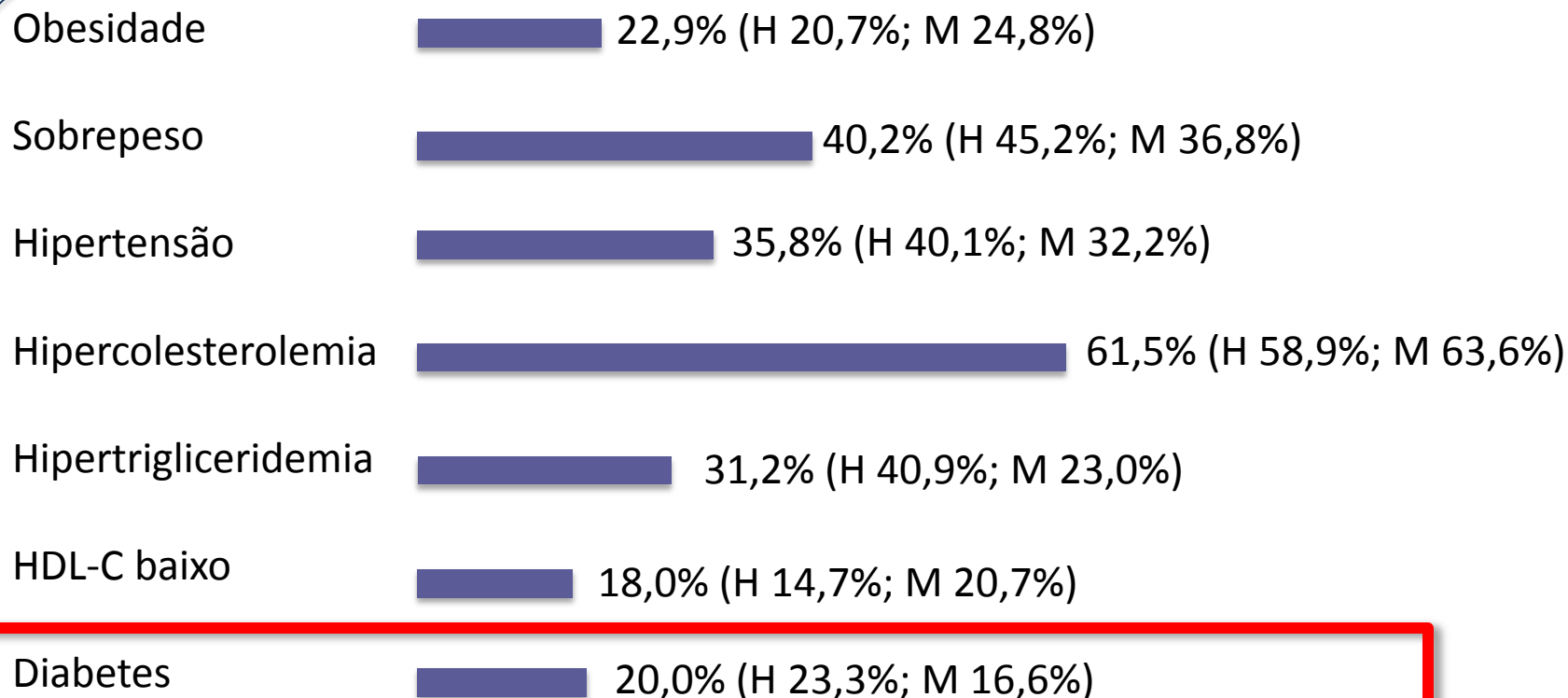
6.4 % População mundial

### Projeções – 2030

439 Milhões de adultos

7.7 % População mundial

# Qual o perfil da população adulta no Brasil? (Estudo ELSA)



IMC $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>; IMC 25 - <30 kg/m<sup>2</sup>; PA $\geq$  140/90 mm Hg; CT> 200 mg/dL; TG $\geq$  150 mg/dL; HDL-C homens< 40 mg/dL mulheres < 50 mg/dL;  
diabetes referido ou um dos testes: glicemia de jejum, TOTG, HbA1c

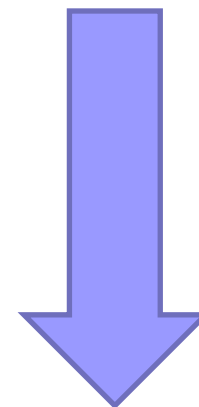
# A prevalência do diabetes está aumentando:

2015



1 em cada 11 adultos tem diabetes

415 milhões<sup>1</sup>



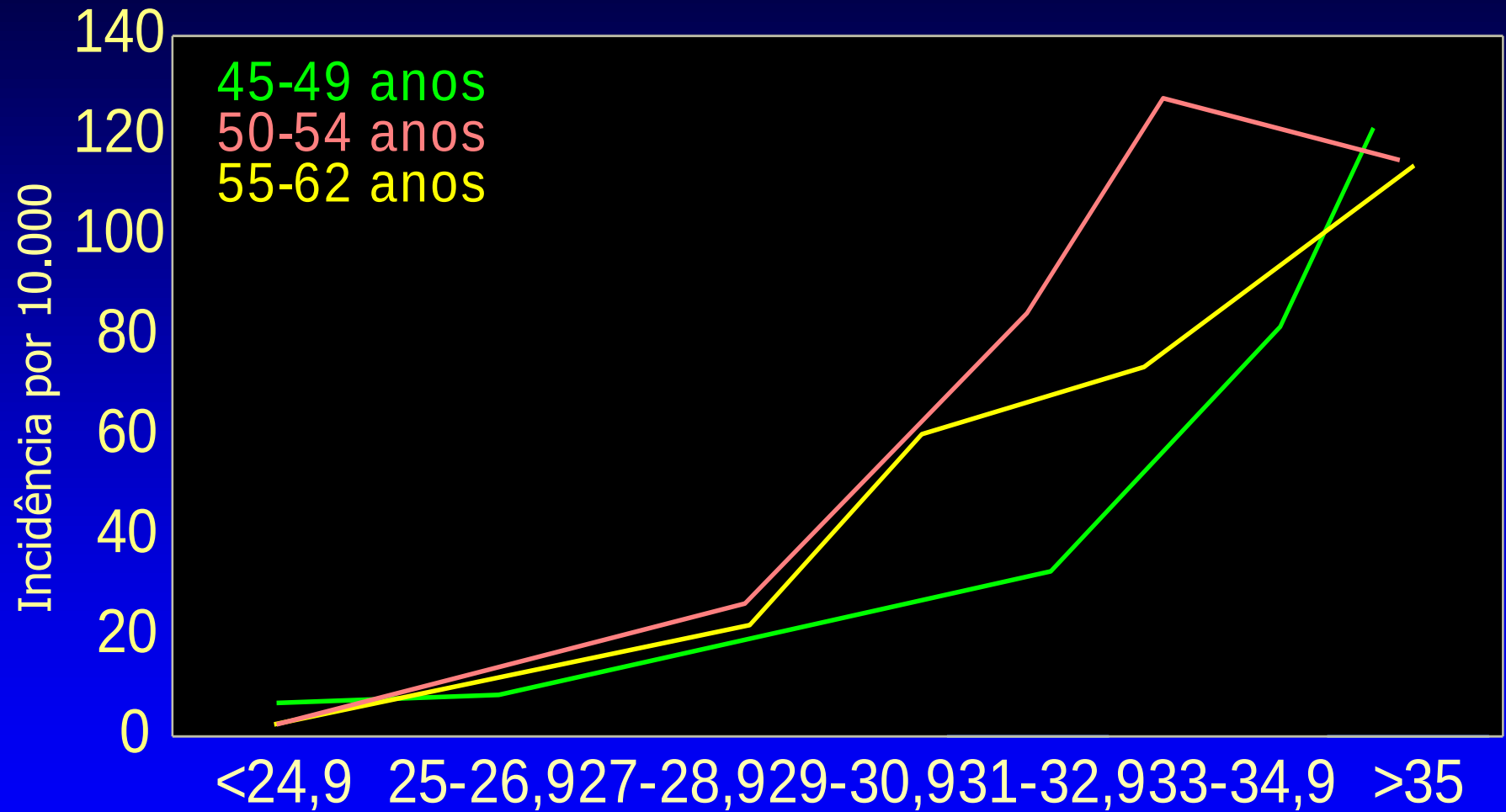
2040



1 em cada 10 adultos terá diabetes

642 milhões<sup>1</sup>

# Prevalência de diabetes de acordo com IMC

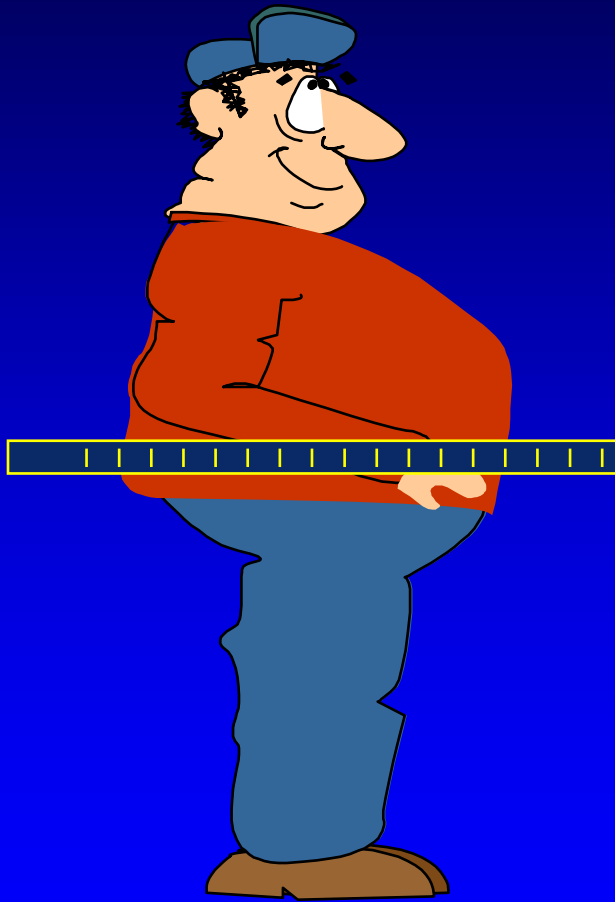


# Comorbidade da obesidade

- Coração
  - Doença arterial coronariana
  - Hipertrofia ventricular E
  - Angina pectoris
  - Fibrilação atrial
  - Arritmia ventricular
  - Insuficiência cardíaca congestiva
- Sistema vascular
  - Hipertensão arterial sistêmica
  - Acidente vascular cerebral
  - Edema de membros inferiores
  - Veias varicosas
  - Doença hemorroidária
  - Doença tromboembólica
- Sistema respiratório
  - Apnéia obstrutiva do sono
  - Asma
  - Hipoventilação alveolar
  - Policitemia secundária
  - Hipertrofia ventricular D
- Sistema digestório
  - Refluxo gastroesofágico
  - Esofagite de refluxo
  - Colelitíase
  - Esteatose hepática
  - Fibrose hepática
  - Cirrose hepática
- Doenças metabólicas/hormonais
  - Diabetes mellitus tipo 2
  - Gota (hiperuricemia)
  - Hiperlipidemias
- Rins
  - Proteinúria
  - Trombose de veia renal
- Pele
  - Estrias
  - Acanthose nigricans
  - Hirsutismo
  - Intertrigo
  - Calo plantar
  - Papilomas múltiplos
- Doenças osteomusculares
  - Osteoartrose de joelhos
  - Osteoartrose de coluna
  - Esporão de calcâneo
  - Agravamento de defeitos posturais
- Neoplasia
  - endométrio
  - vesícula
  - mama
  - próstata
  - cólon
  - diagnóstico de nódulos
- Função sexual e reprodutora
  - ↓ performance obstétrica
  - Risco de toxemia
  - Risco de hipertensão
  - Risco, diabetes mellitus
  - Parto prolongado
  - Cesárea mais frequente
  - Irregularidade menstrual
  - Ciclos anovulatórios
  - Fertilidade diminuída
- Função psico-social
  - ↓ auto-imagem
  - Sentimento inferioridade
  - Isolamento social
  - Suscetibilidade neuroses
  - Perda de mobilidade
  - Mais faltas ao emprego
  - Aposentadoria precoce
  - Mais licenças médicas
- Outras comorbidades
  - Aumento do risco
    - cirúrgico
    - anestésico
    - hérnias
  - Propensão a acidentes
  - ↓ outros diagnósticos



# OBESIDADE E FATORES DE RISCO



**DIABETES MELLITUS TIPO 2**

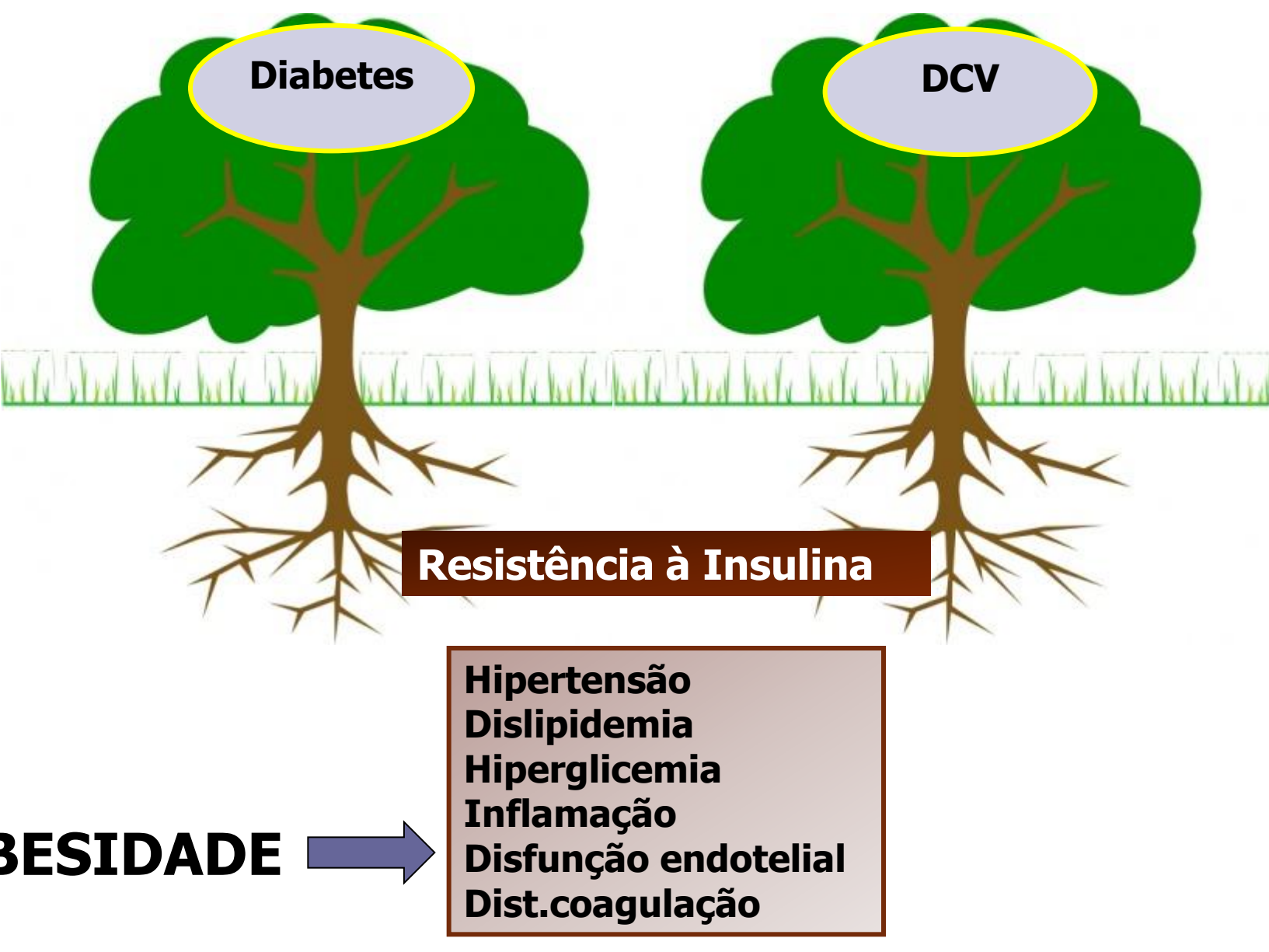
**DISLIPIDEMIA**

**HIPERTENSÃO ARTERIAL**

**SINDROME DOS OVÁRIOS  
POLICÍSTICOS**

**NEOPLASIAS MALIGNAS**

**N.A.F.L.D. ( “ESTEATOSE  
HEPÁTICA” )**



**Diabetes**

**DCV**

**Resistência à Insulina**

**Hipertensão  
Dislipidemia  
Hiperglicemia  
Inflamação  
Disfunção endotelial  
Dist.coagulação**

**OBESIDADE**



# Mortalidade no Brasil 2010



Diabetes está entre as principais causas de mortalidade no Brasil

| Ordem | Causa                                       |
|-------|---------------------------------------------|
| 1ª    | Doenças Cerebrovasculares                   |
| 2ª    | Doenças Isquêmicas do Coração               |
| 3ª    | Diabetes Mellitus                           |
| 4ª    | Agressões                                   |
| 5ª    | Pneumonia                                   |
| 6ª    | Doenças Hipertensivas                       |
| 7ª    | Acidentes de Transporte                     |
| 8ª    | Doenças Crônicas das Vias Aéreas Inferiores |
| 9ª    | Insuficiência Cardíaca                      |
| 10ª   | Câncer de Pulmão                            |

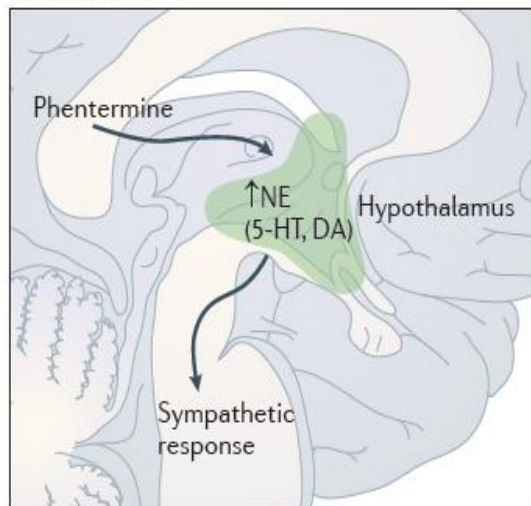
# Medicamentos contra obesidade

- **Catecolaminérgicos: ↓ fome**  
**Femproporex**  
**Anfepramona**  
**Mazindol**
- **Serotoninérgicos: ↑ saciedade**  
**alguns antidepressivos (fluoxetina, sertralina)**
- **Serotoninérgicos + Catecolaminérgicos**  
**Sibutramina**
- **Inibidores da absorção de gorduras**  
**Orlistate**

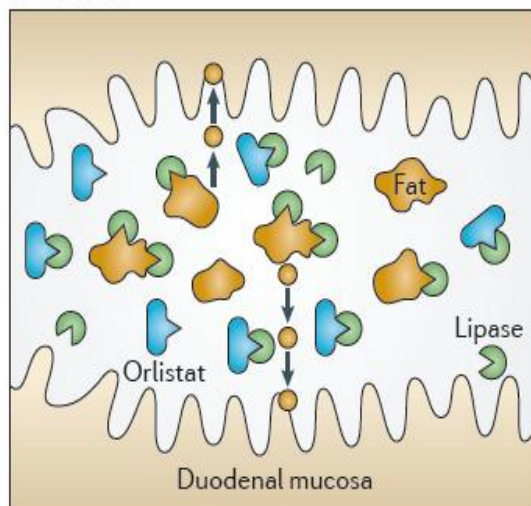
# Novas drogas no tratamento da obesidade

- **Qnexa** : Combinação em várias dosagens:  
*fentermina*: libera NA e DA  
*topiramato*: anticonvulsivante
- **Contrave** : Combinação em dose fixa :  
*bupropiona*: inibe a recaptação de serotonina  
*naltrexone*: antagonista não seletivo de recp. de opioide  
tto de dependência de álcool e opioide
- **Locarserina -Belviq**: agonista do receptor 5HT2c (serotonina)

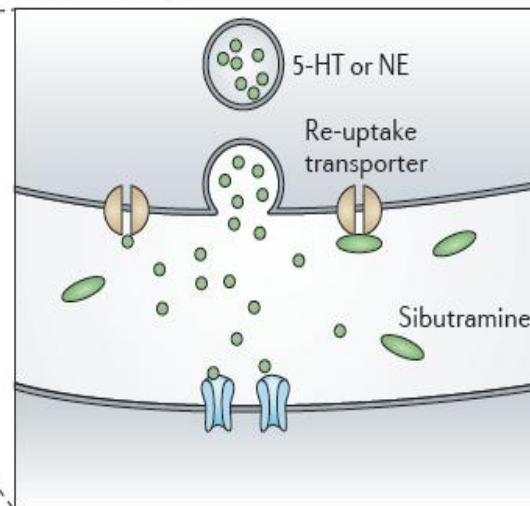
**a Phentermine**



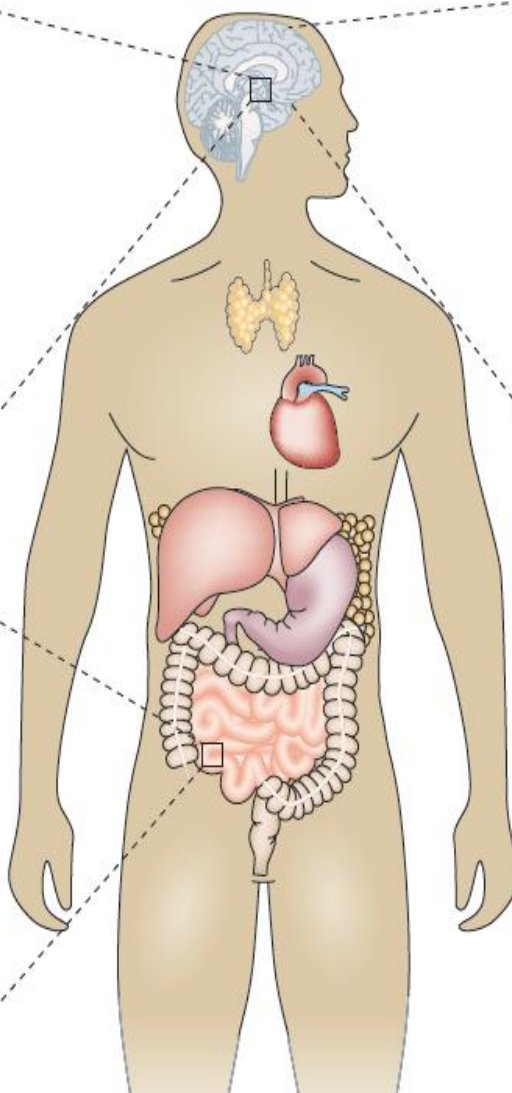
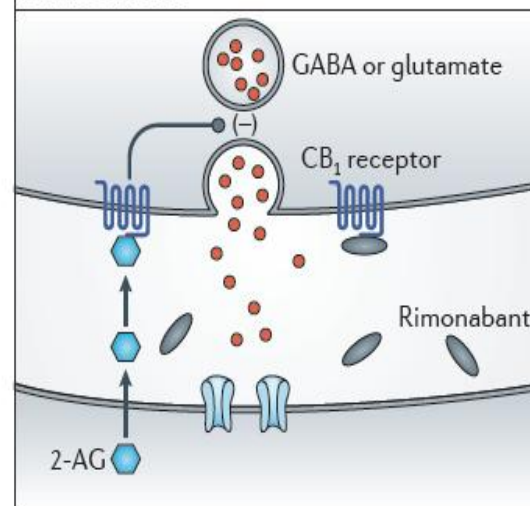
**b Orlistat**



**c Sibutramine**



**d Rimonabant**



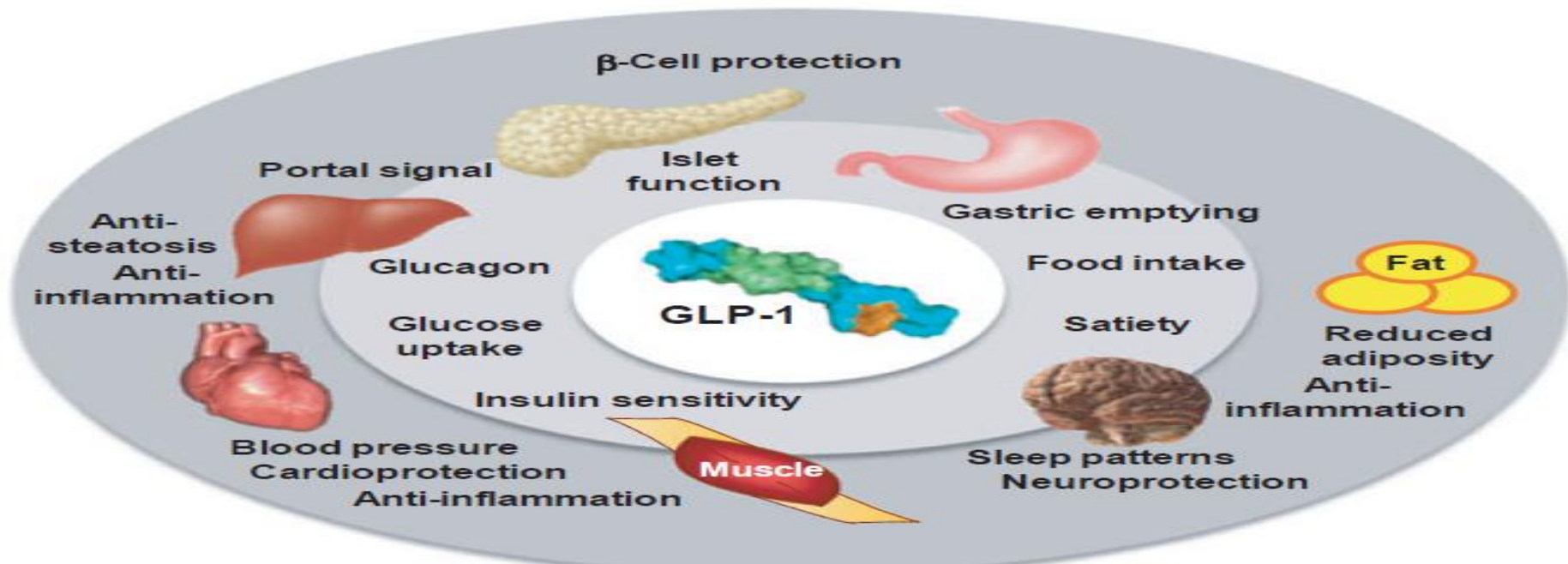
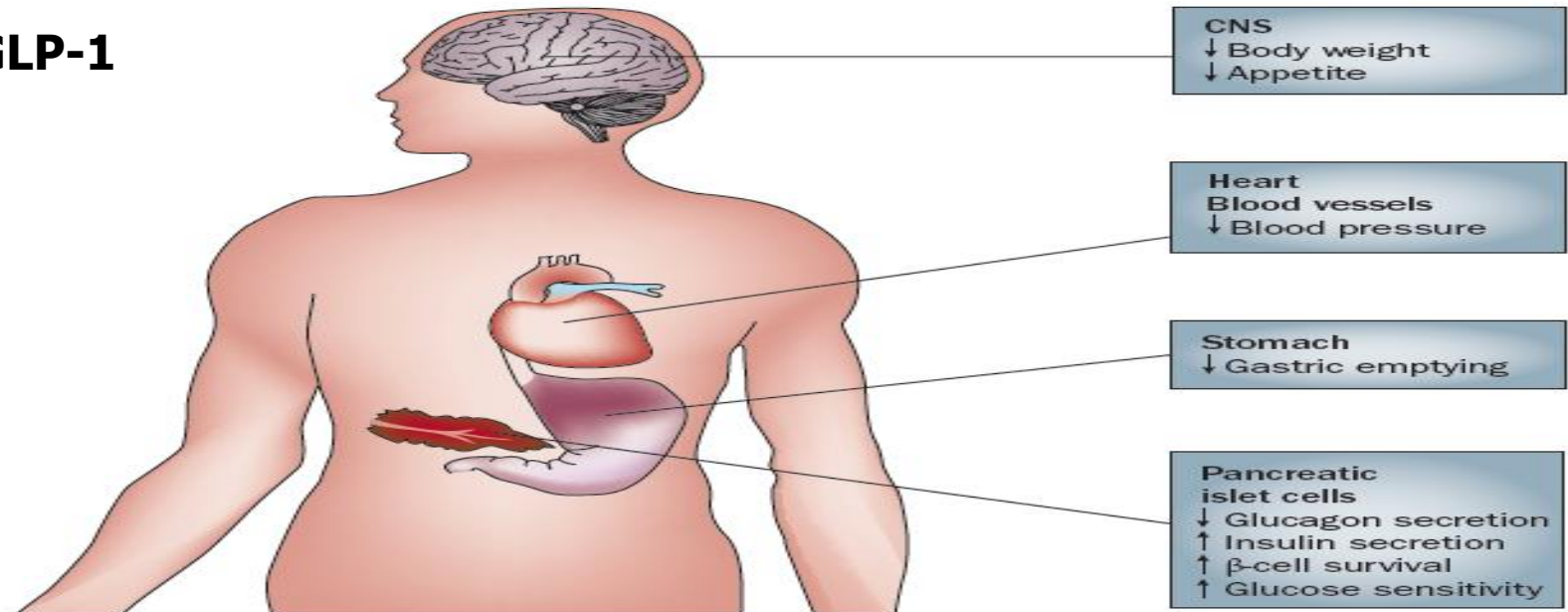


# Novas drogas no tratamento da diabetes e na obesidade

- **Análogos do GLP-1**
- **Inibidores do SGLT2**



# GLP-1







*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

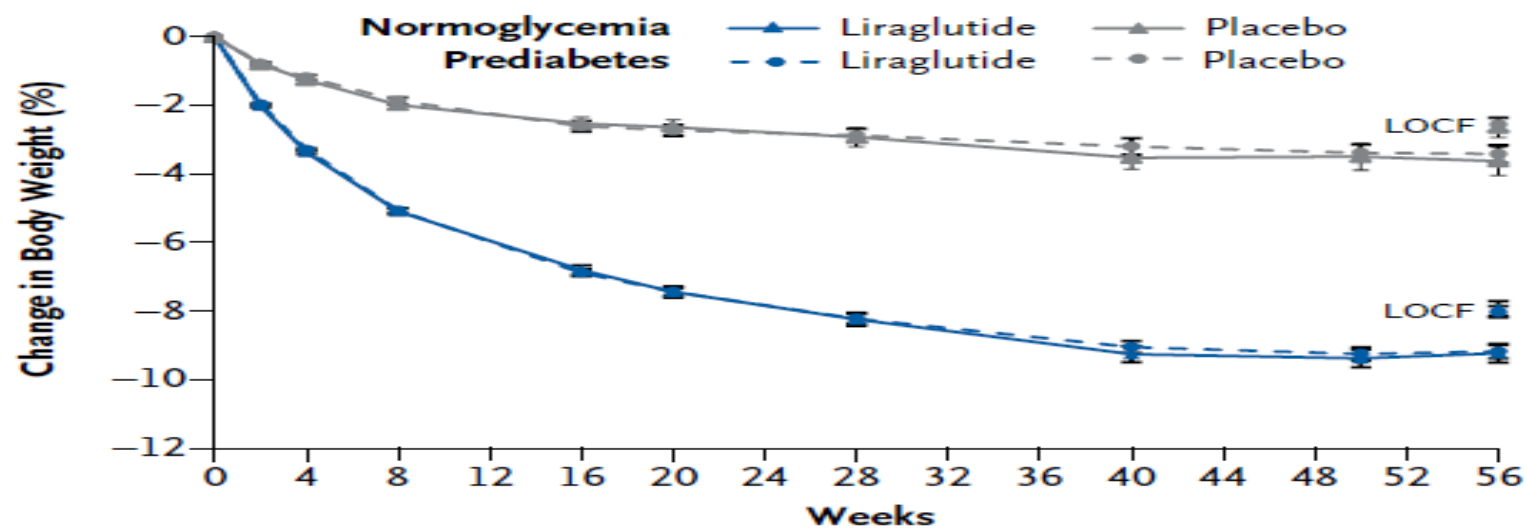
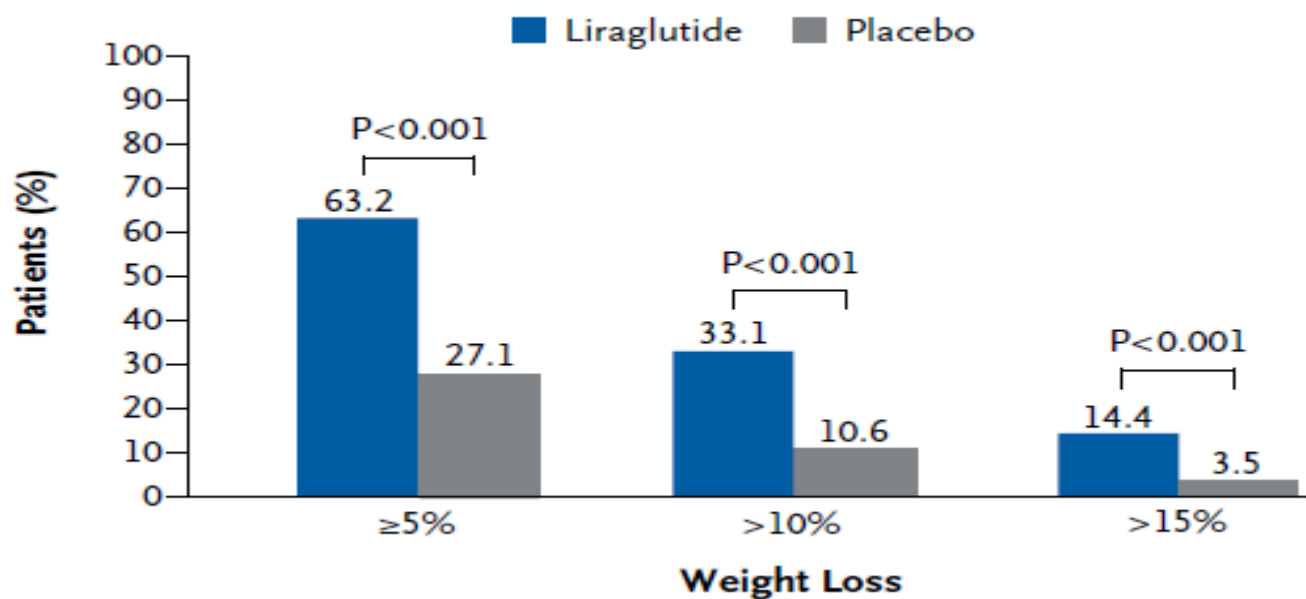
ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2015

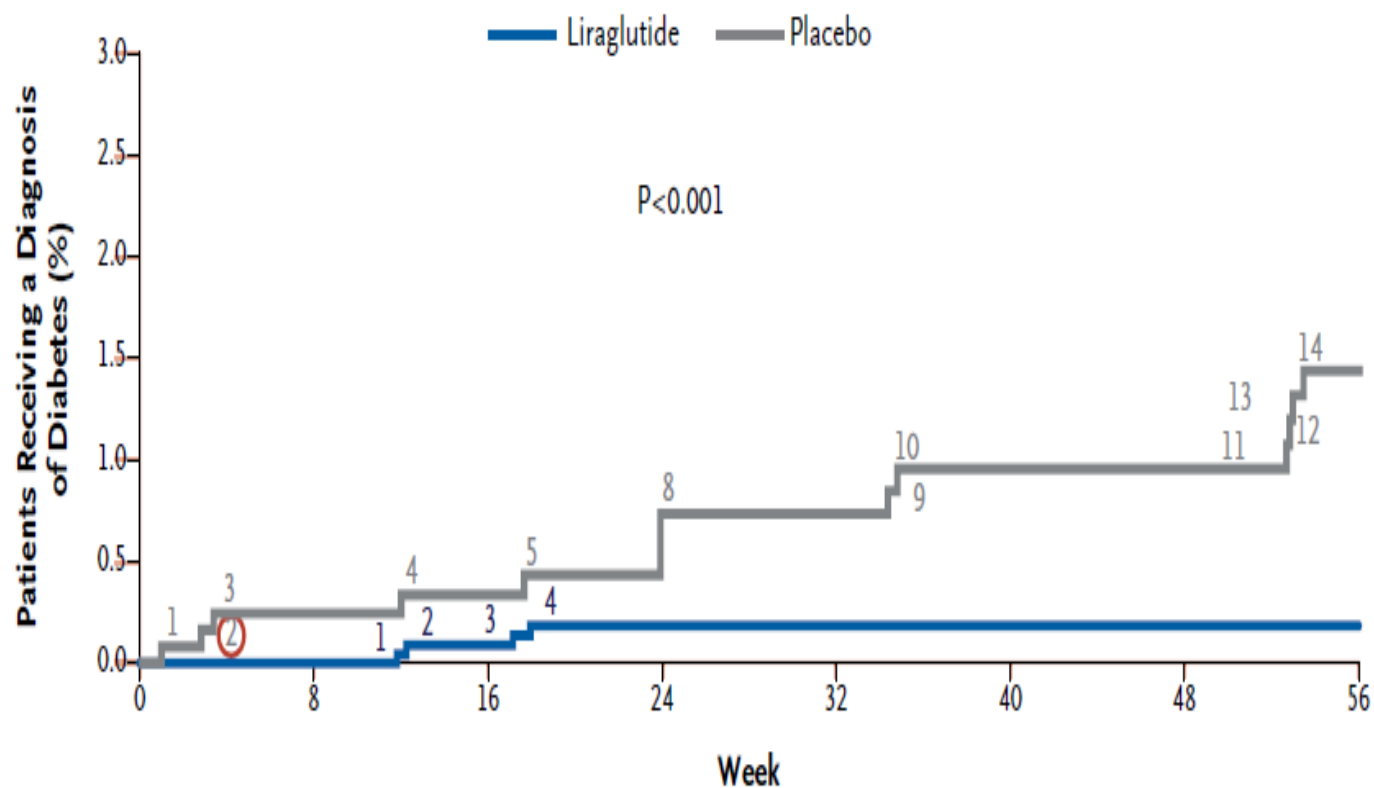
VOL. 373 NO. 1

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide  
in Weight Management

Xavier Pi-Sunyer, M.D., Arne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, M.D., Frank Greenway, M.D.,  
Alfredo Halpern, M.D., Michel Krempf, M.D., Ph.D., David C.W. Lau, M.D., Ph.D., Carel W. le Roux, F.R.C.P., Ph.D.,  
Rafael Violante Ortiz, M.D., Christine Bjørn Jensen, M.D., Ph.D., and John P.H. Wilding, D.M.,  
for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group\*

**A****B**

C



Cumulative No. of Patients Receiving a Diagnosis of Diabetes over 56 Weeks (No. at Risk)

Liraglutide 1 (2219) 2 (2210) 3 (2137) 4 (2130)

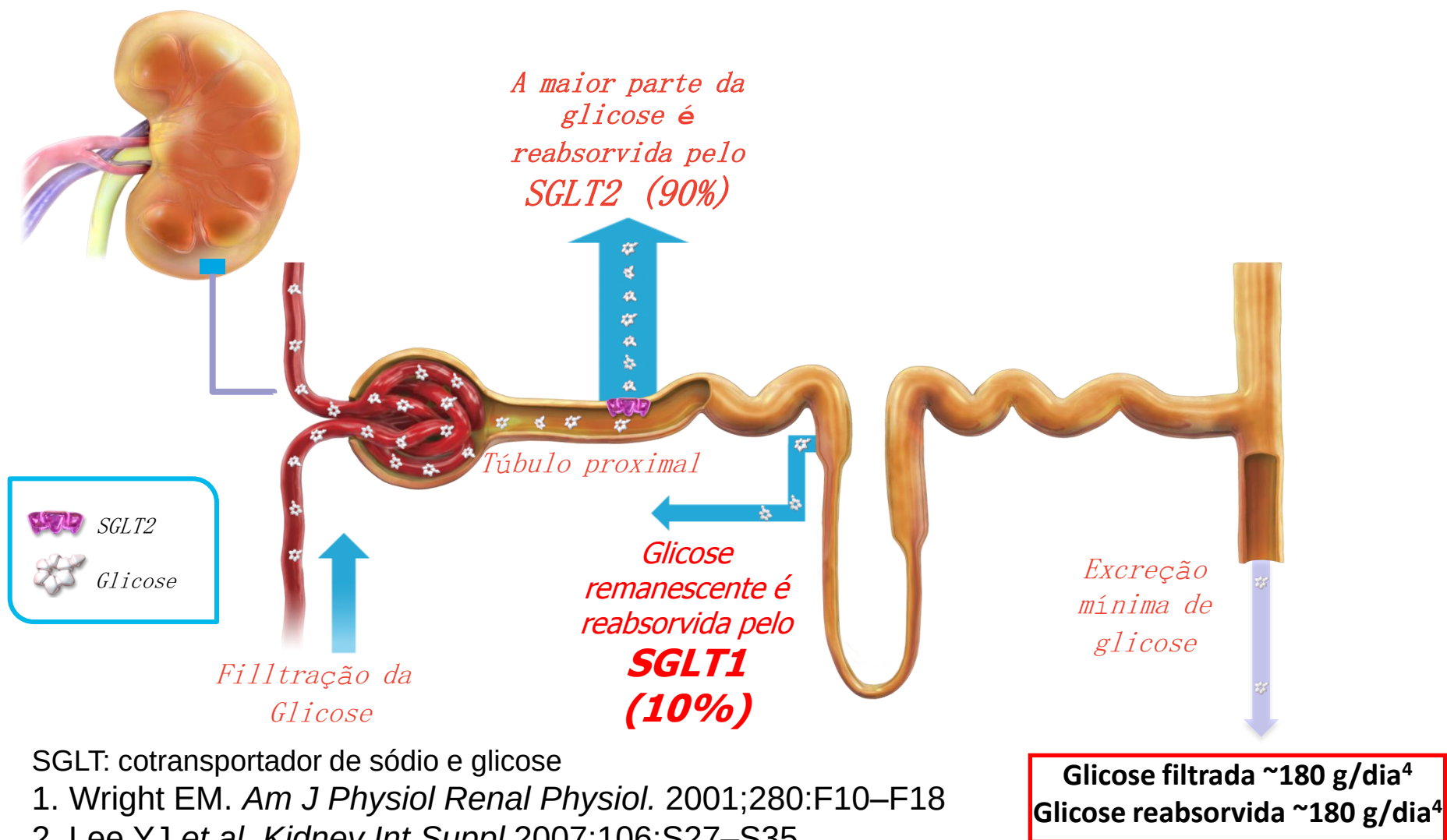
Placebo 1 (1225) 2 (1210) 3 (1204) 4 (1096) 5 (1035) 8 (984) 9 (911) 10 (908) 11 (818) 12 (817) 13 (816) 14 (813)



# Novas drogas no tratamento da diabetes e na obesidade

- Análogos do GLP-1
- **Inibidores do SGLT2**

# Manejo da glicose pelo rim



SGLT: cotransportador de sódio e glicose

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F10–F18
2. Lee YJ et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–S35
3. Hummel CS et al. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300:C14–C21
4. Wright EM et al. *J Int Med*. 2007;261:32–43

# Forxiga®: uma nova abordagem insulino-independente para remover o excesso de glicose<sup>1-3</sup>

*Redução da absorção de glicose*

*Dapagliflozina*



*Túbulo proximal*



*Filtração de glicose*

*Aumento da excreção urinária do excesso de glicose (~70 g/dia, corresponde a 280 kcal/dia\*)*

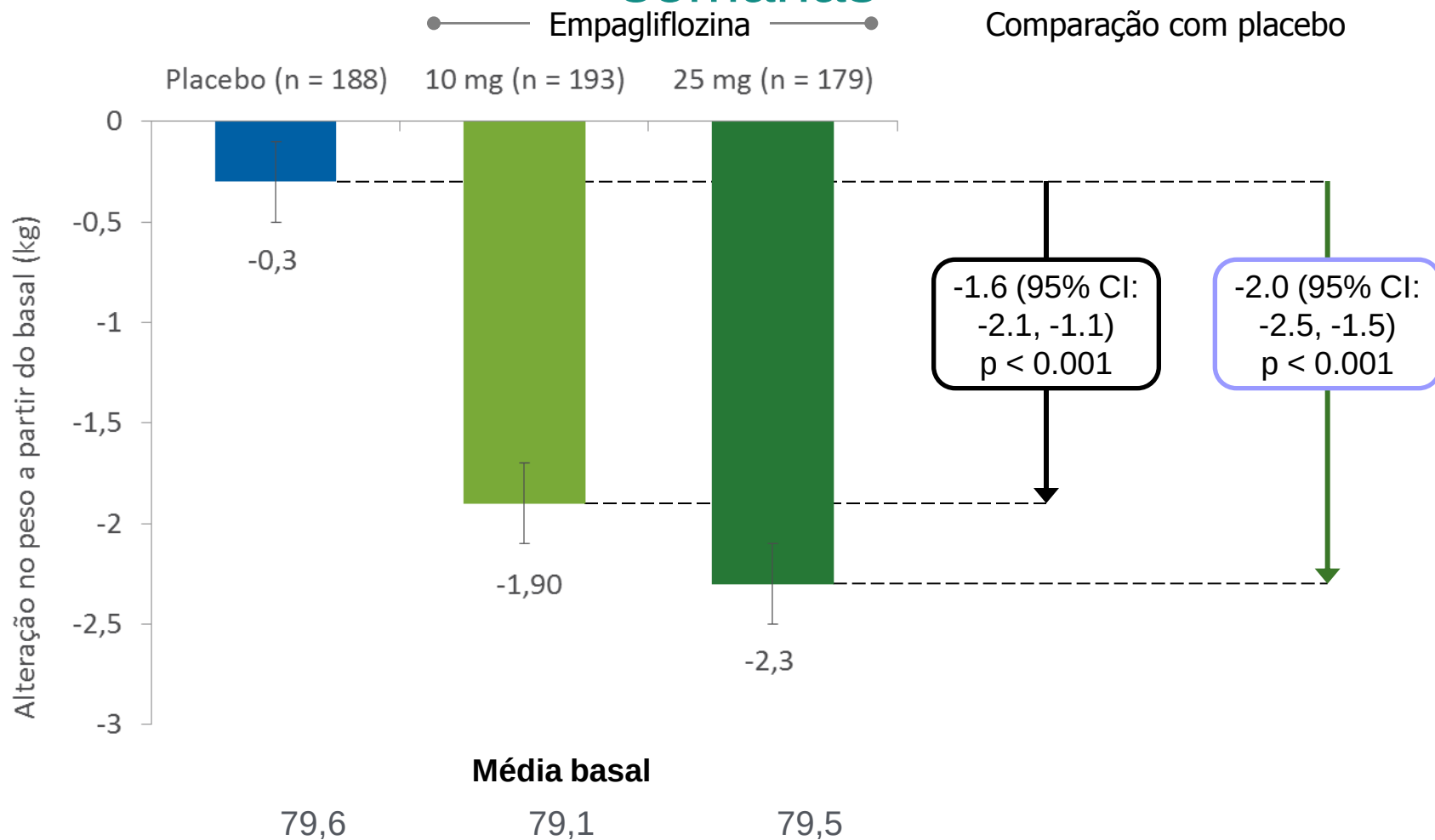
## Dapagliflozina inibe seletivamente o SGLT2 no túbulo renal proximal

\*Aumento do volume urinário em apenas 1 micção por dia (~375 mL/dia) em um estudo de 12 semanas em voluntários saudáveis e pacientes com DM2<sup>4</sup>

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F10–F18
2. Lee YJ et al. *Kidney Int Suppl*. 2007;106:S27–S35
3. Hummel CS et al. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300:C14–C21
4. Forxiga® (dapagliflozina) comprimidos [bula do medicamento]. AstraZeneca/BMS, 2014

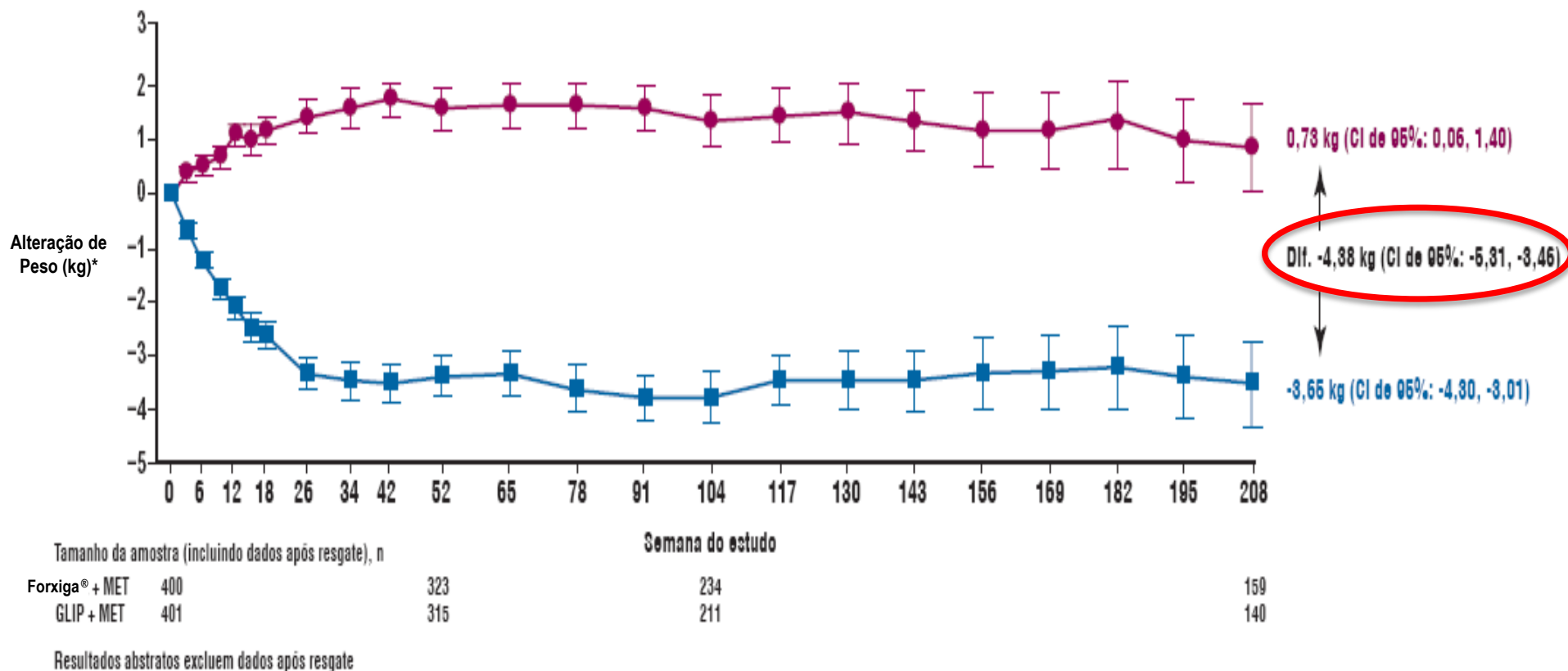


# Redução de peso com empagliflozina em 24 semanas



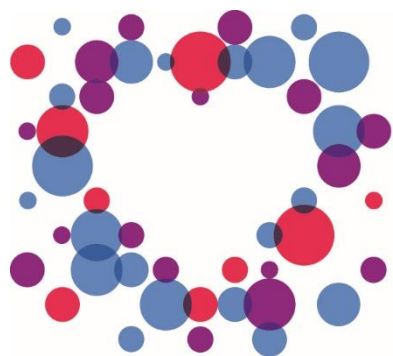
# Forxiga® + metformina vs glipizida + metformina

## Peso - 208 semanas



Del Prato S et al. [abstract no. 62-LB]. 73<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Diabetes Association; 2013 Jun 21-25; Chicago (IL)



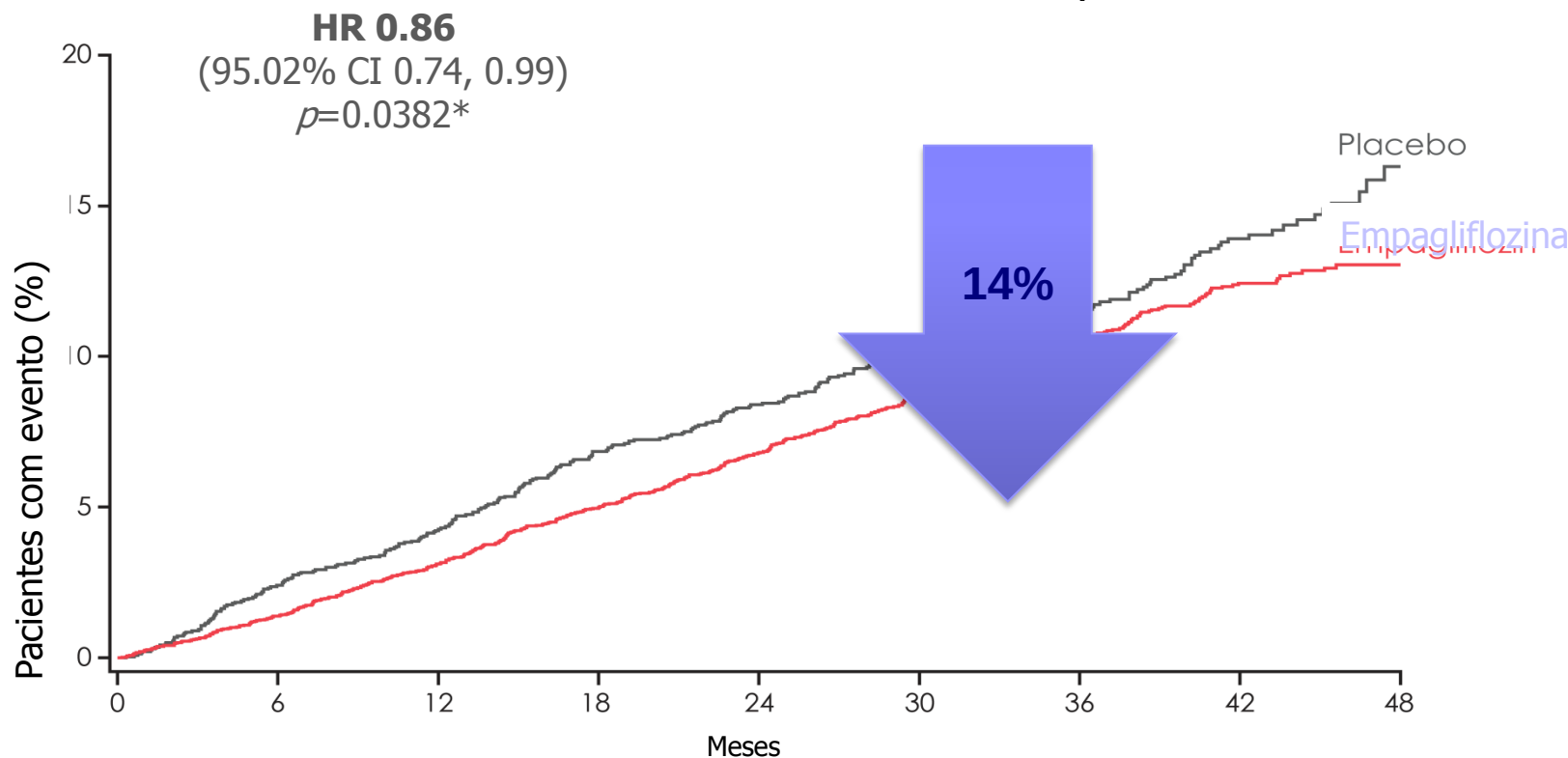


EMPA-REG  
OUTCOME®

# Desfecho primário:

## 3-point MACE

"3-point MACE": Tempo para a primeira ocorrência de morte cardiovascular, IAM ou AVC não fatal.



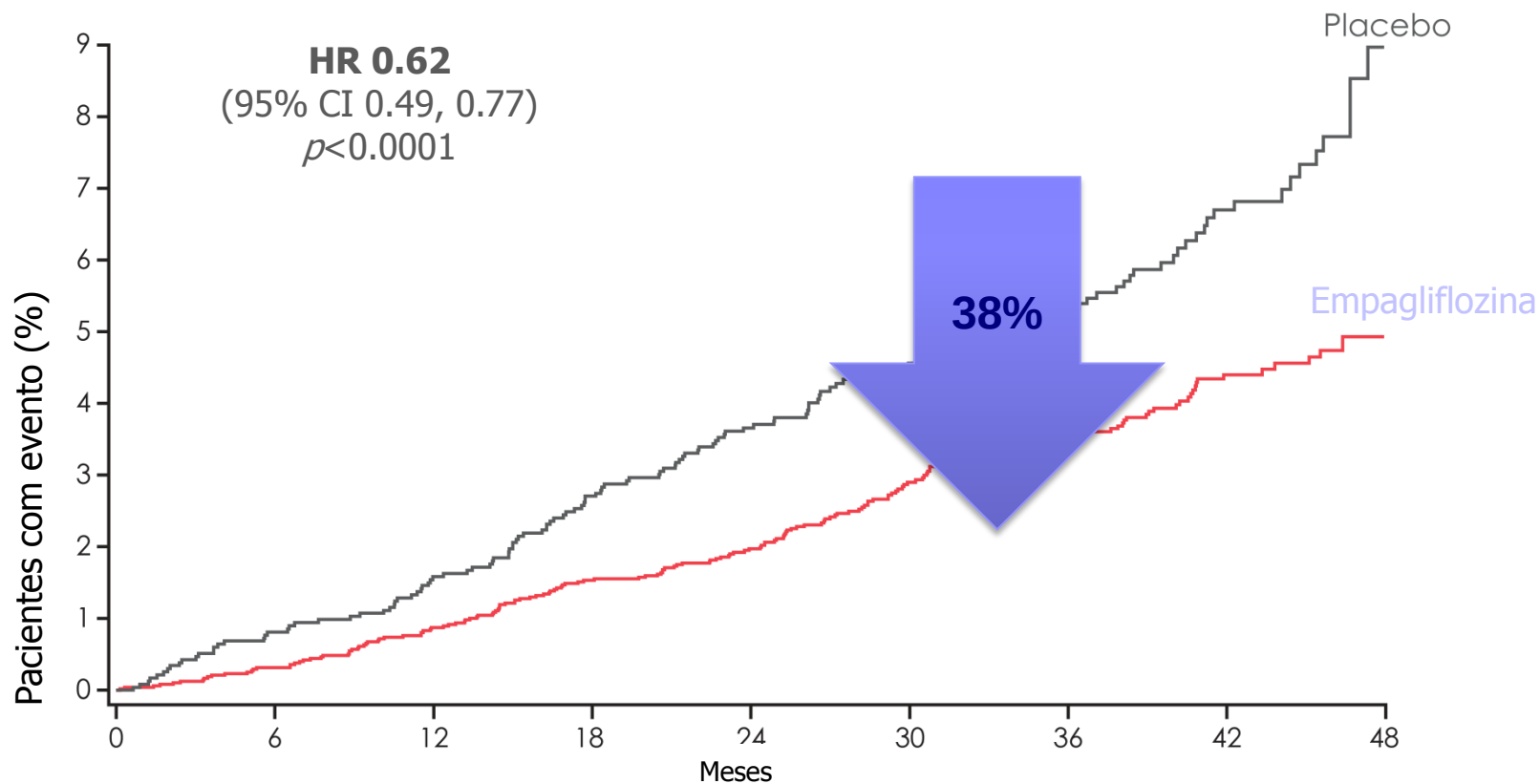
No. de pacientes  
Empagliflozina  
Placebo

|      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 4687 | 4580 | 4455 | 4328 | 3851 | 2821 | 2359 | 1534 | 370 |
| 2333 | 2256 | 2194 | 2112 | 1875 | 1380 | 1161 | 741  | 166 |

Função da incidência cumulativa. MACE, Evento Adverso Cardiovascular Maior HR, hazard ratio.

\* Teste Bi-caudado para superioridade foi conduzido (significância estatística foi indicada se  $p \leq 0.0498$ )

# Morte CV

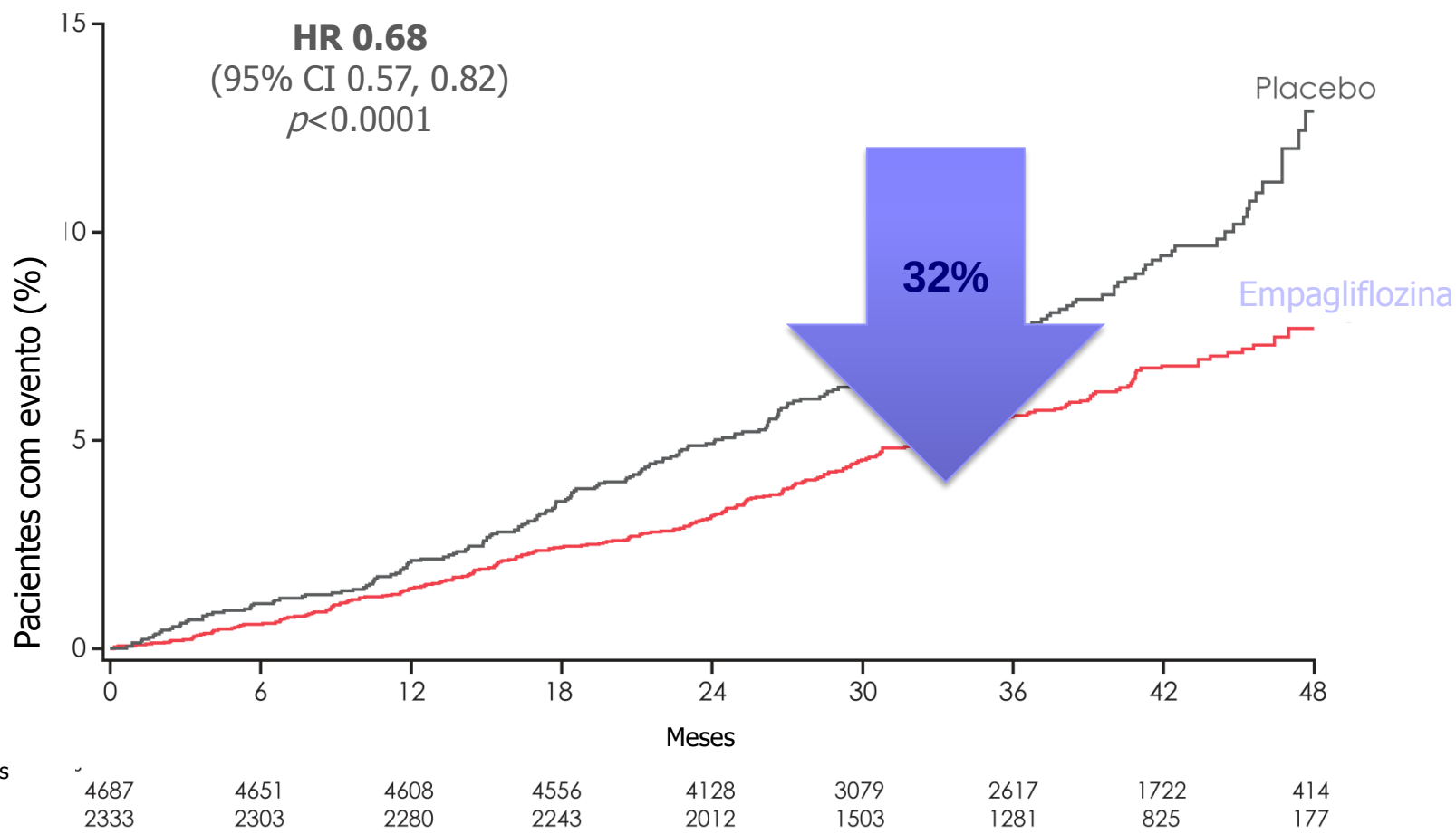


No. de pacientes  
Empagliflozina  
Placebo

|      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 4687 | 4651 | 4608 | 4556 | 4128 | 3079 | 2617 | 1722 | 414 |
| 2333 | 2303 | 2280 | 2243 | 2012 | 1503 | 1281 | 825  | 177 |

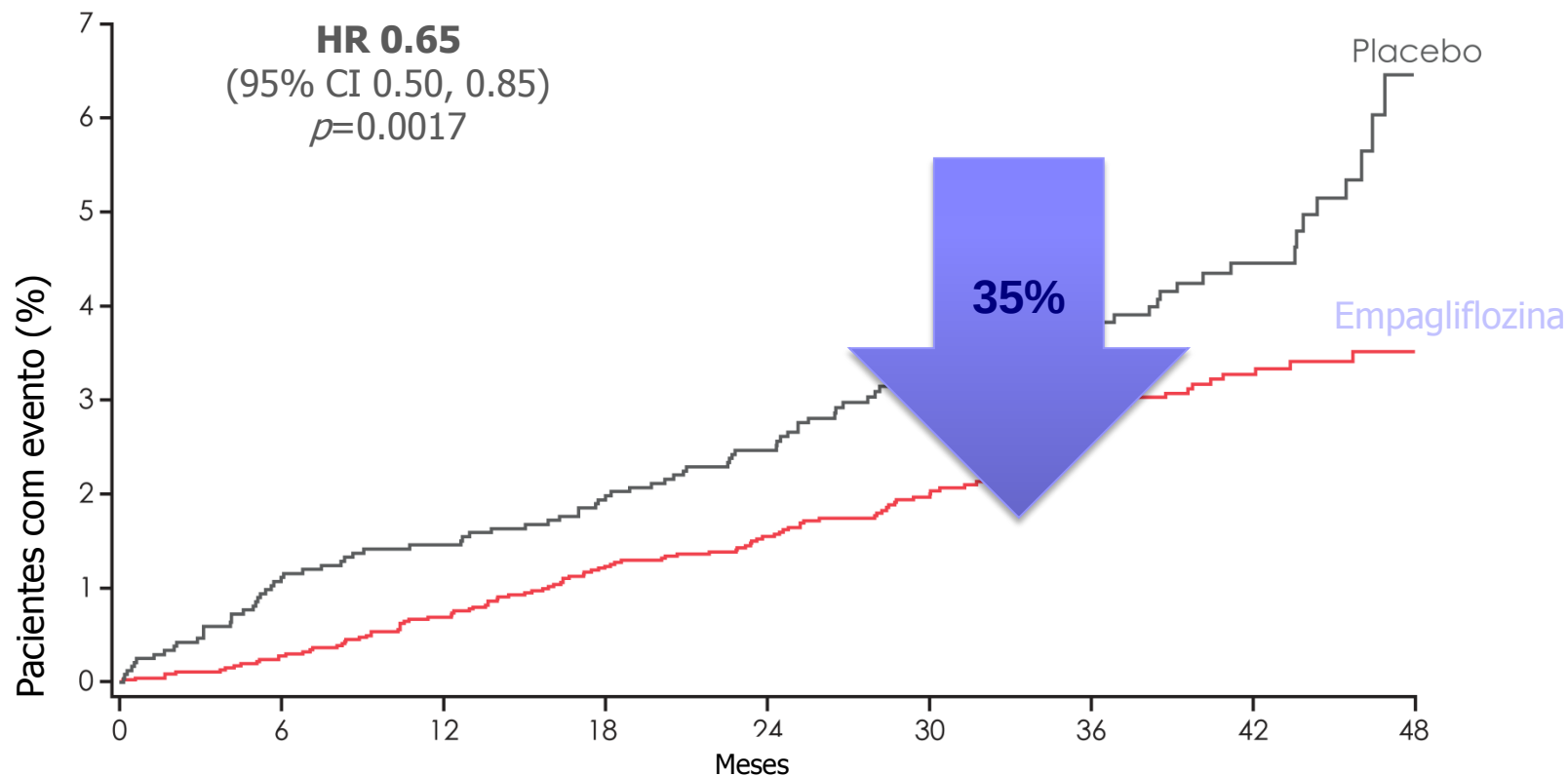
Função de incidência acumulada. HR, hazard ratio

# Mortalidade por todas as causas



Kaplan-Meier estimada. HR, hazard ratio

# Hospitalização por insuficiência cardíaca



No. de pacientes  
Empagliflozina  
Placebo

|      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 4687 | 4614 | 4523 | 4427 | 3988 | 2950 | 2487 | 1634 | 395 |
| 2333 | 2271 | 2226 | 2173 | 1932 | 1424 | 1202 | 775  | 168 |

Função de incidência acumulada. HR, hazard ratio

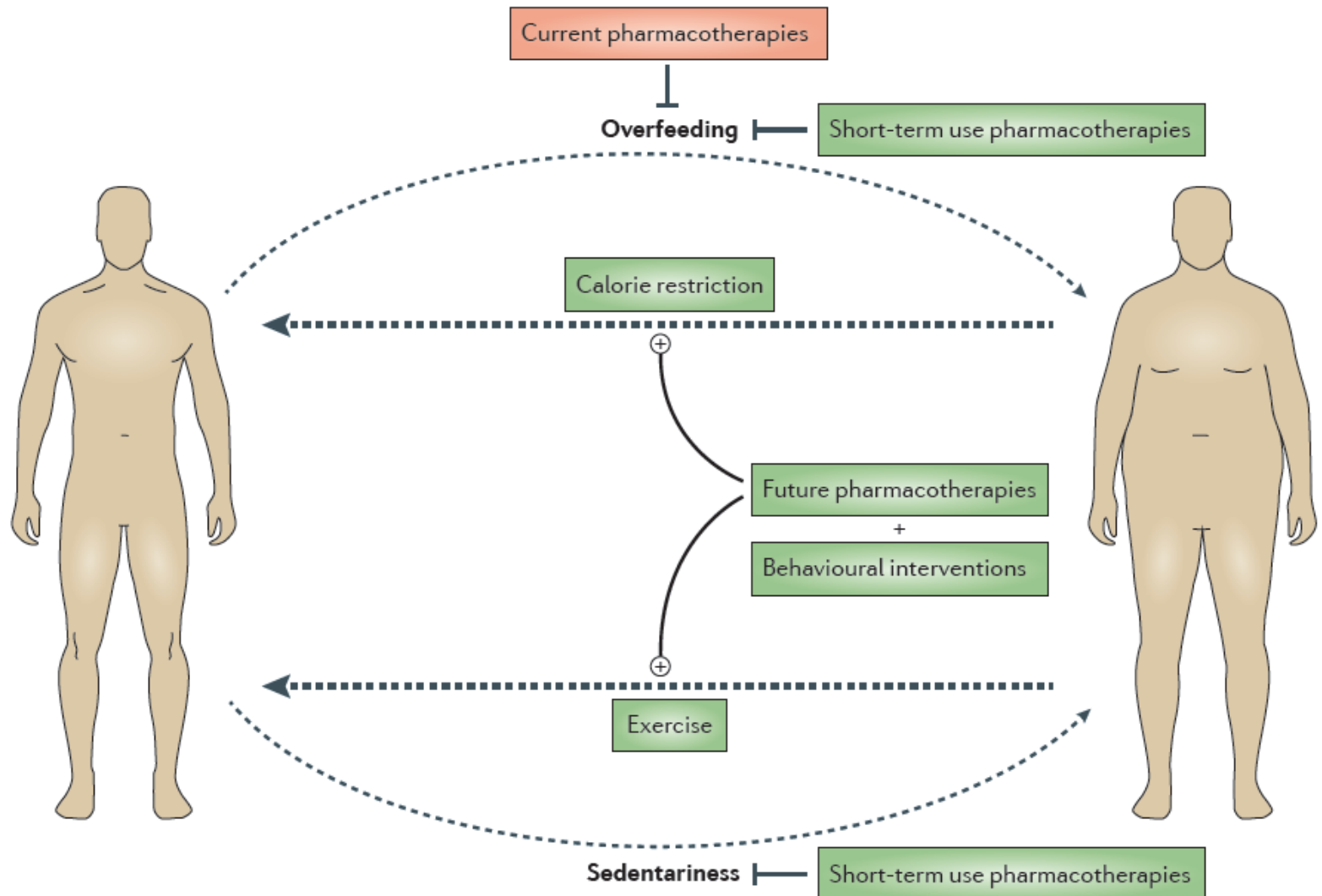
# EMPA-REG OUTCOME®:

## Resumo

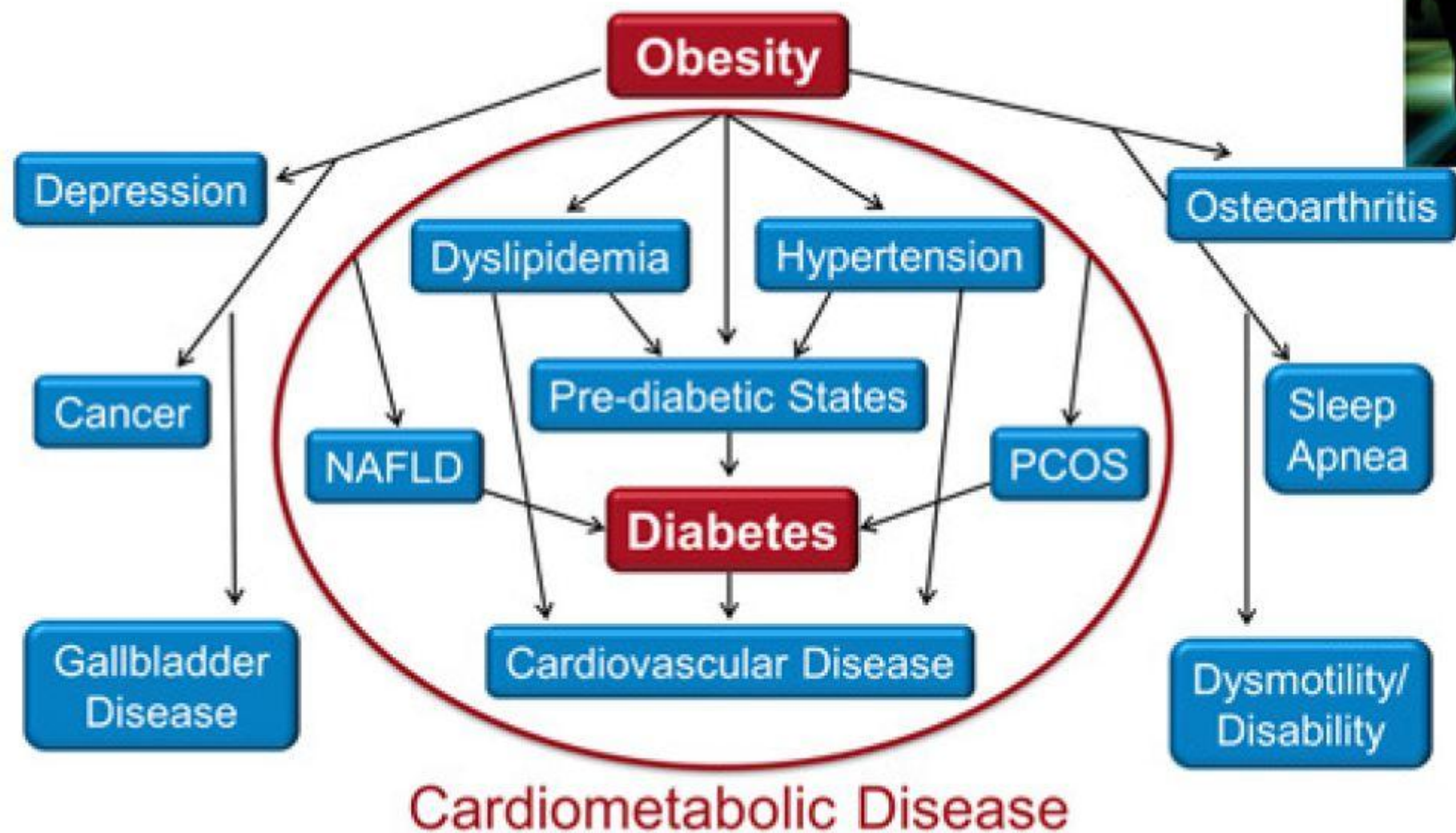
- Empagliflozina reduziu o risco de eventos cardiovasculares maiores (“3-point MACE”) em **14%**
- Empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular em **38%**
- Empagliflozina melhorou a sobrevida, reduzindo a mortalidade por todas as causas em **32%**
- Empagliflozina reduziu hospitalização por insuficiência cardíaca em **35%**
- Empagliflozina foi associada a uma maior incidência de infecções genitais, mas, no geral, foi bem tolerada.

MACE, Major Adverse Cardiovascular Event ,CV, cardiovascular

# Estratégias para o tratamento da obesidade



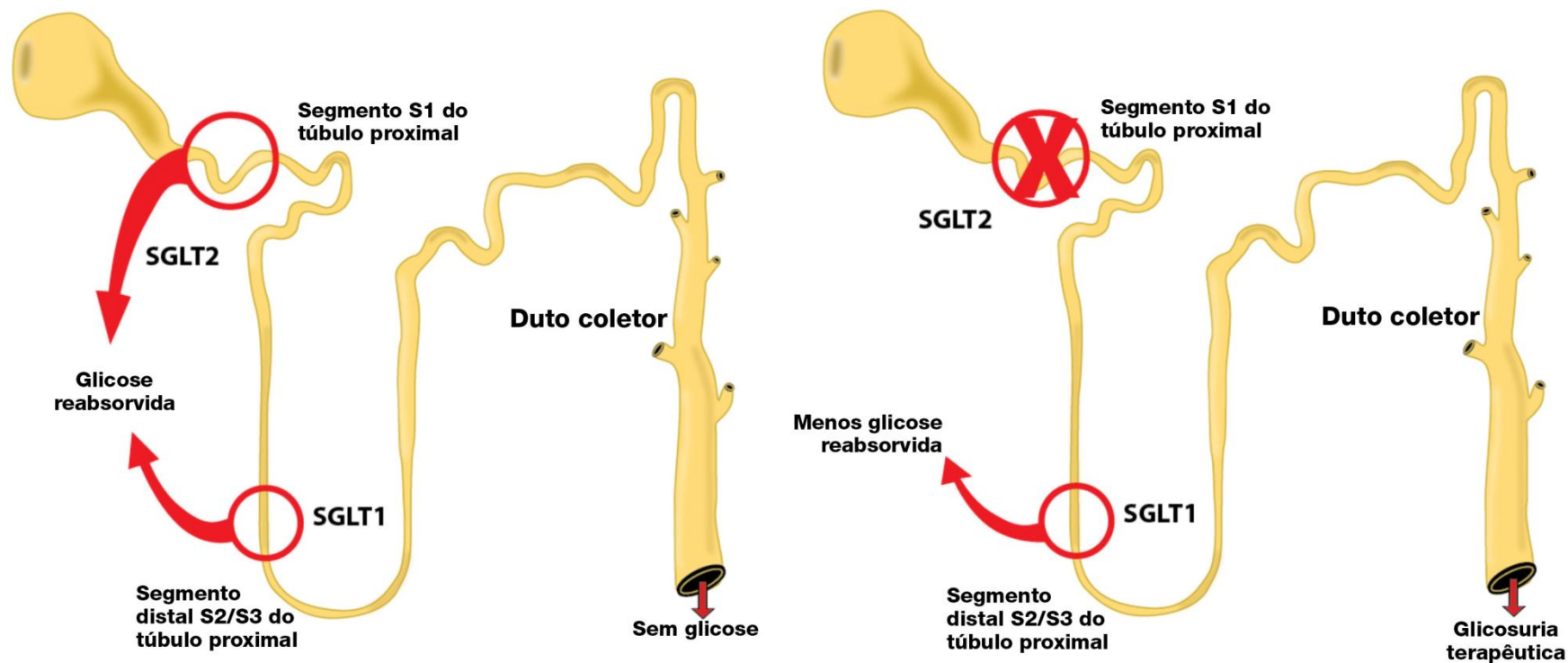
# Medical Risks of Obesity





# Introdução à Canagliflozina

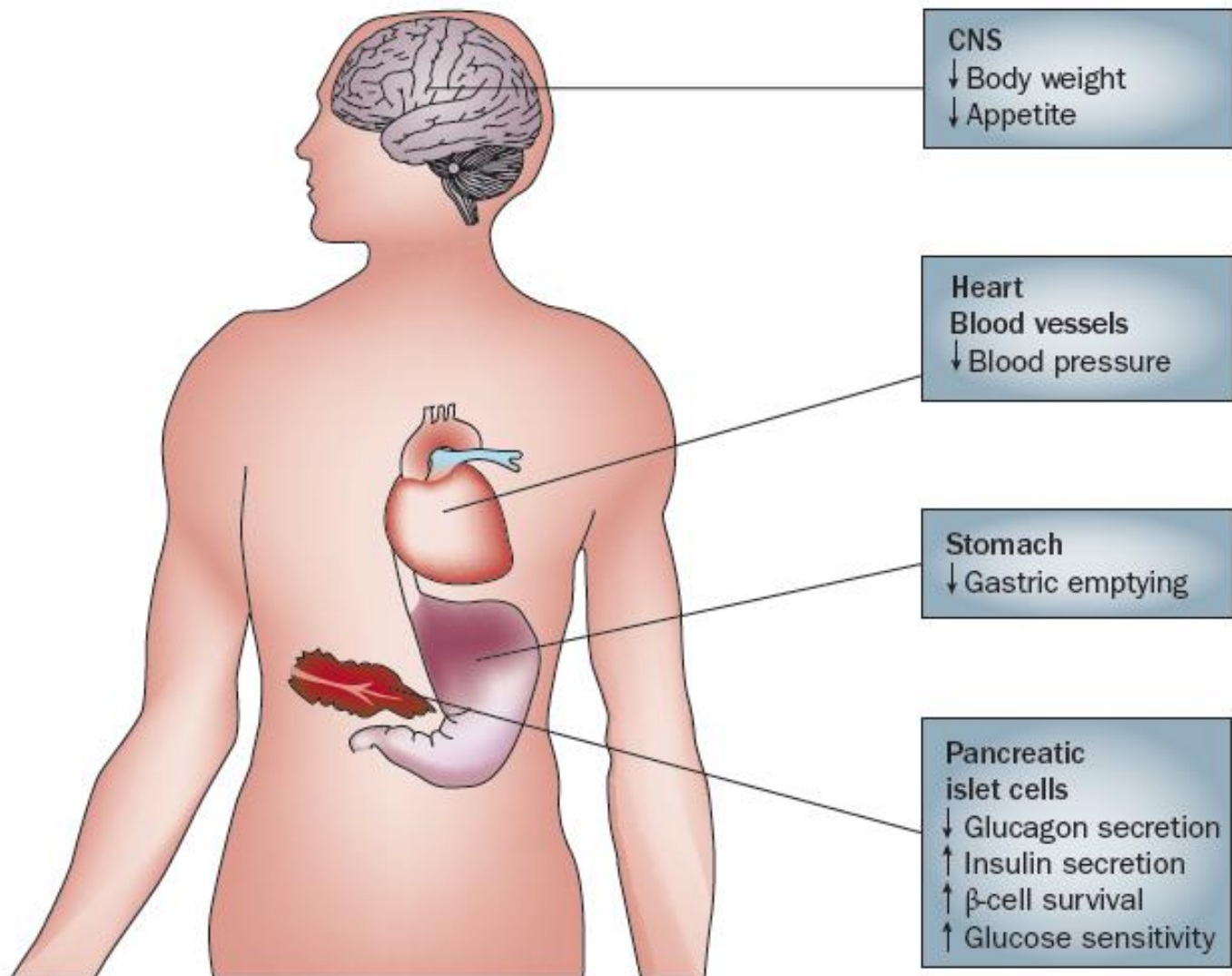
## Mecanismo de Ação



Nomura S, et al. *J Med Chem.* 2010;53(17):6355-6360. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1232-1238. Sha S, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(7):669-672. Liang Y, et al. *PLoS One.* 2012;7(2):e30555. Devineni D, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):539-545. Polidori D et al. *Diabetes Care.* 2013; 36(8): 2154-61. Sha S et al. 2010. Presented at ADA 2010; Orlando, Florida



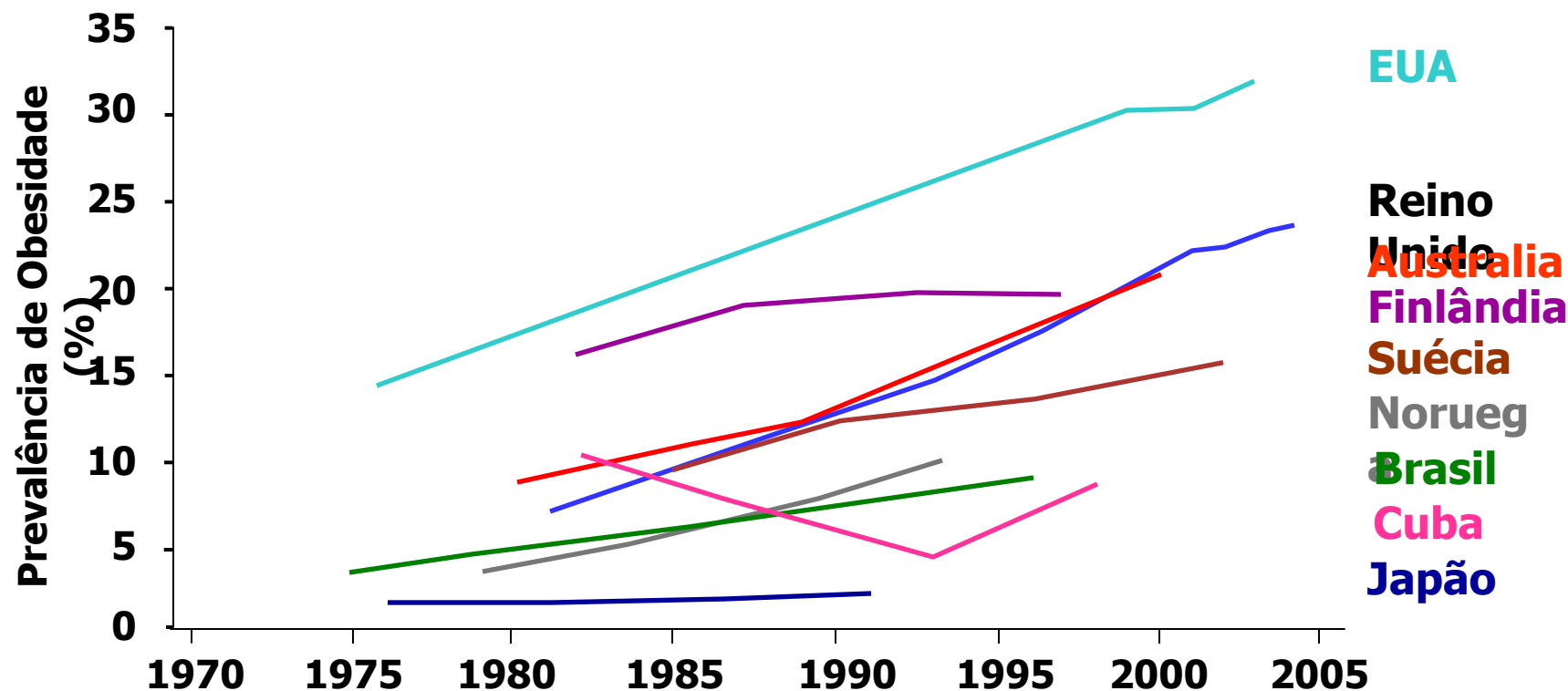




# Aumento na Obesidade é um Problema Global

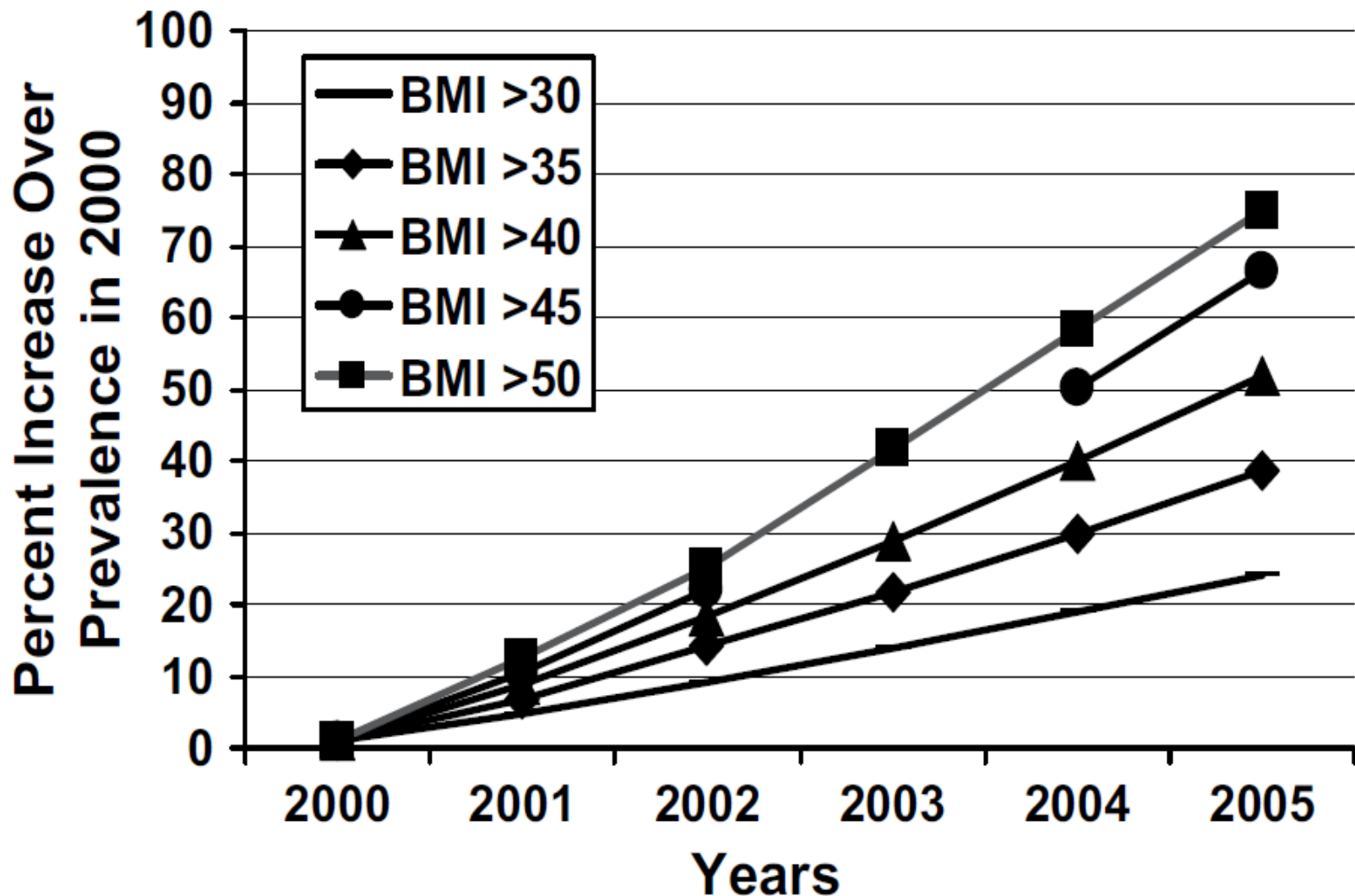


|           | 2002        | 2007        | 2015        |
|-----------|-------------|-------------|-------------|
| Obesos    | 356 milhões | 523 milhões | 704 milhões |
| Sobrepeso | 1.4 bilhões | 1.5 bilhões | 2.3 bilhões |



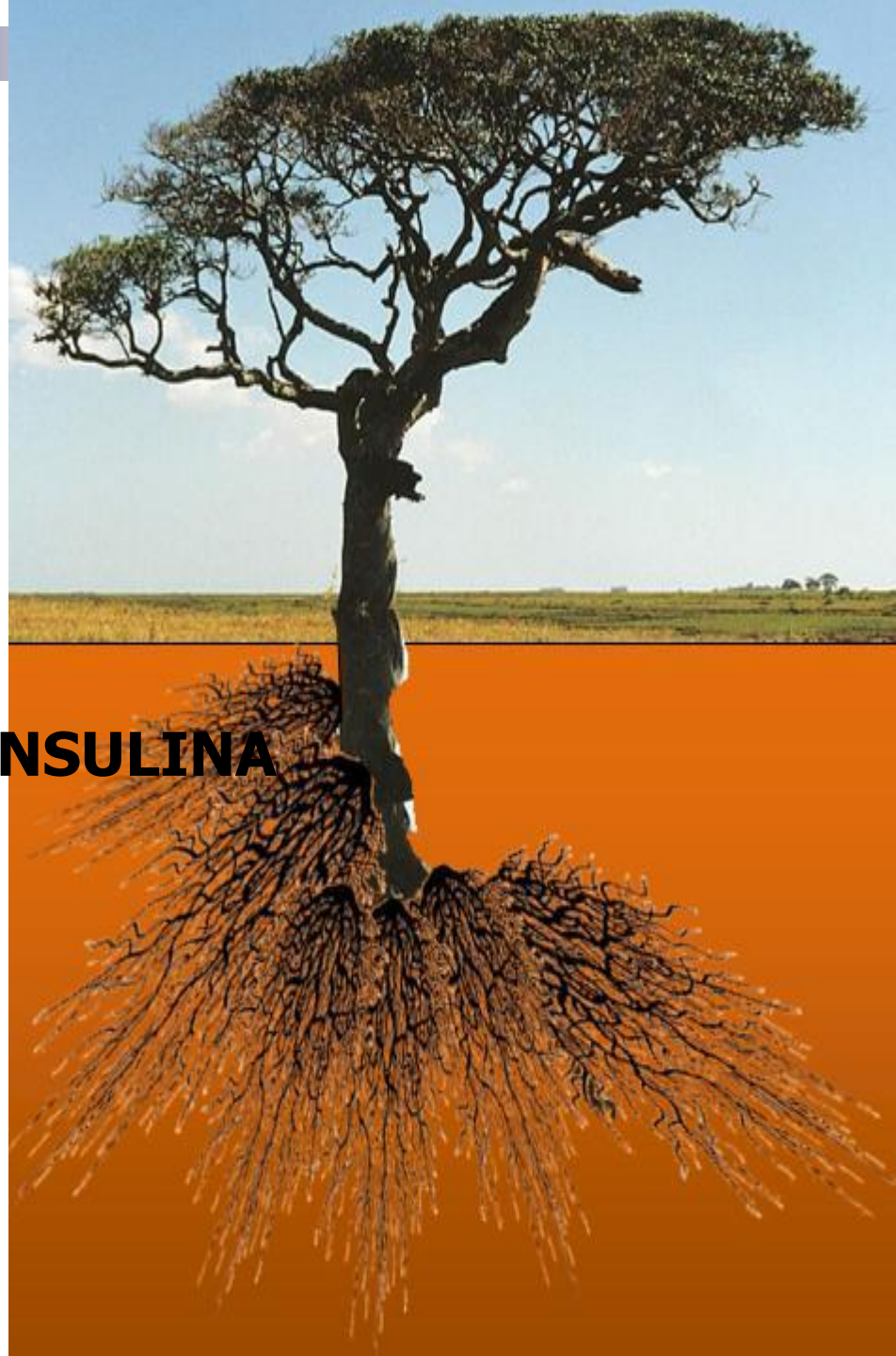
Sobrepeso, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; obeso, IMC  $> 28$  kg/m<sup>2</sup> (Asiáticos) ou  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>.

# Aumento de Graus Extremos de Obesidade - EUA





**RESISTÊNCIA A INSULINA**

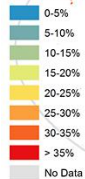




## Global Obesity

© Lovell Johns Ltd

% of adult population  
classified as obese\*



Source: World Health Organisation (WHO), 2012\*\*

\*An obese adult is classified as having a BMI greater than 30.

\*\*The map uses the latest available data which varies in year of data collection.

[www.lovelljohns.com](http://www.lovelljohns.com)

# Obesidade no Mundo

- **1,6 Bilhões** de indivíduos com sobrepeso ou obesidade

- **400 Milhões** de obesos

Responsável por 2 a 6% dos recursos financeiros destinados à saúde

Fonte: IASO-International Association for the Study of Obesity, 2010



# Drogas aprovadas nos USA

## **LONGO PRAZO:**

### 1- INIBIDORES DA LIPASE INTESTINAL

ORLISTATE, 1999 (XENICAL)

ORLISTATE, 2007 (ALLI Over-the-counter)

### 2-AGONISTA DO RECEPTOR DE SEROTONINA

LOCARSERINA, 2012 (BELVIQ)

PHENTERMINA/TOPIRAMATO, 2012 (OSYMIA)

## **CURTO PRAZO:**

1-DIETILPROPIONA, 1959 (TENUAT)

2- PHENTERMINA, 1959 (ADIPEX)

3-BENZHETAMINE, 1960 (DIDREX)

4-PHENDIMETRAZINA, 1959 (BONTRIL, PRELU-2)



# Drogas disponíveis e Drogas candidatas

| Drug                         | Trade name        | Mode of action                                     | Company         | USA               | European Union    |
|------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Orlistat                     | Xenical           | Lipase inhibitor                                   | Roche           | Marketed          | Marketed          |
| Orlistat                     | Alli (OTC)        | Lipase inhibitor                                   | Roche           | Marketed          | Marketed          |
| Phentermine                  | Ionamin, Duromine | Noradrenaline (NA) + dopamine (DA) releasing agent | Generic         | Marketed          | Withdrawn in 2001 |
| Methamphetamine <sup>a</sup> | Desoxyn           | DA + NA releasing agent                            | Generic         | Marketed          | Withdrawn in 2000 |
| Phendimetrazine              | Tepanil, Bontril  | Sympathomimetic                                    | Generic         | Marketed          | Withdrawn in 2000 |
| Diethylpropion               | Tenuate, Apisate  | Sympathomimetic                                    | Generic         | Marketed          | Withdrawn in 2000 |
| Benzphetamine                | Didrex            | Sympathomimetic                                    | Generic         | Marketed          | Withdrawn in 2000 |
| Sibutramine                  | Reductil, Meridia | Noradrenaline (NA) + 5-HT reuptake inhibitor       | Abbott          | Withdrawn in 2010 | Withdrawn in 2010 |
| Rimonabant                   | Accomplia         | Cannabinoid CB <sub>1</sub> antagonist             | Sanofi-Aventis  | Not approved      | Withdrawn in 2008 |
| Bupropion/naltrexone         | Contrave          | DA reuptake inhibitor/opioid antagonist            | Orexigen/Takeda | Non-Approvable    | Phase 3           |
| Topiramate/phentermine       | Qnexa             | Unknown/NA + DA releasing agent                    | Vivus           | Pre-registration  | Pre-registration  |
| Lorcaserin (APD356)          | Lorqess           | 5-HT <sub>2C</sub> agonist                         | Arena/Eisai     | Pre-registration  | Phase 3           |
| Zonisamide + bupropion       | Empatic           | Unknown/DA reuptake inhibitor                      | Orexigen        | Phase 2           | Phase 2           |

OTC = Over the counter (non-prescription) medicine.

Sources: MedTrack<sup>®</sup> and information posted by companies, FDA and EMA on official websites.

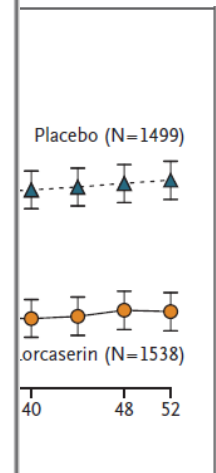
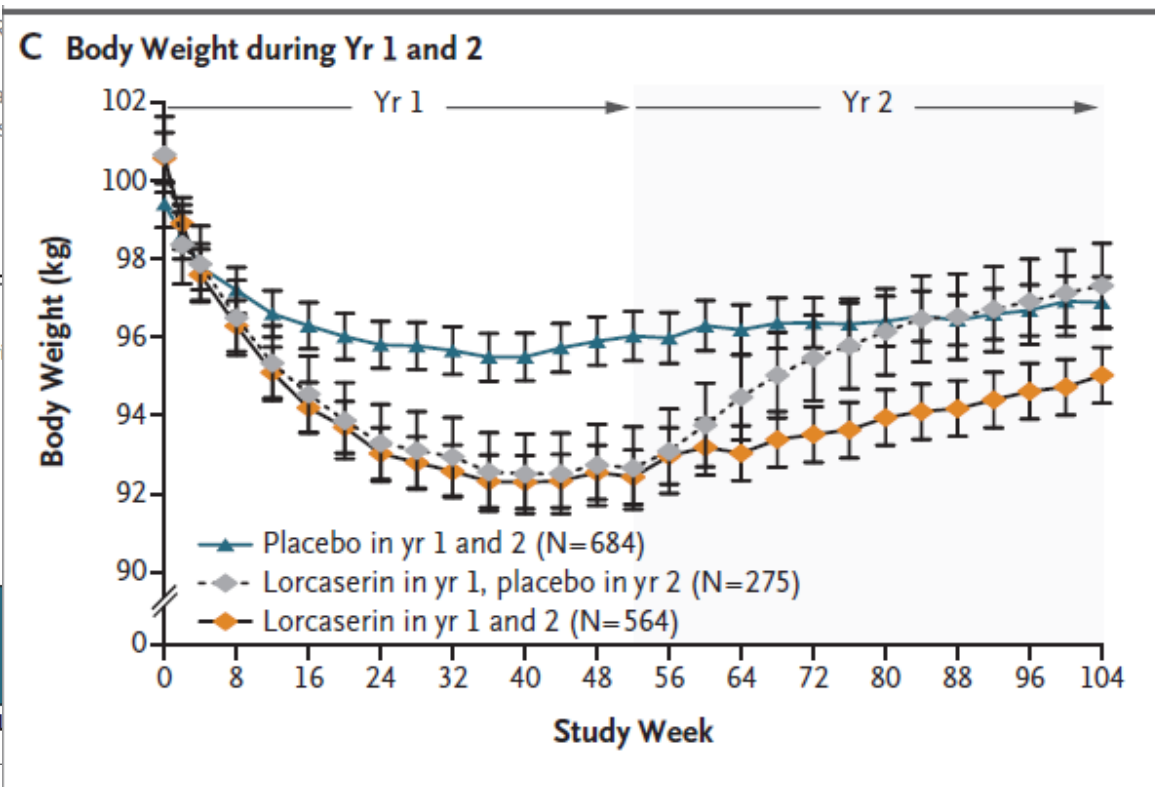
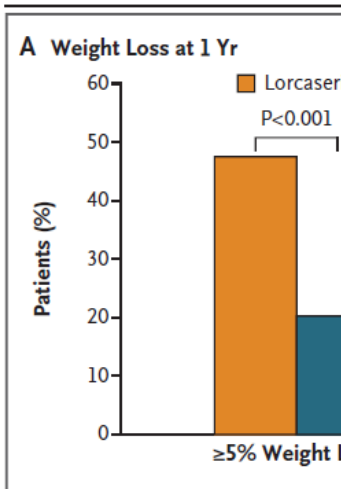
<sup>a</sup> Approved only for the treatment of refractory obesity.

ORIGINAL ARTICLE

# Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management

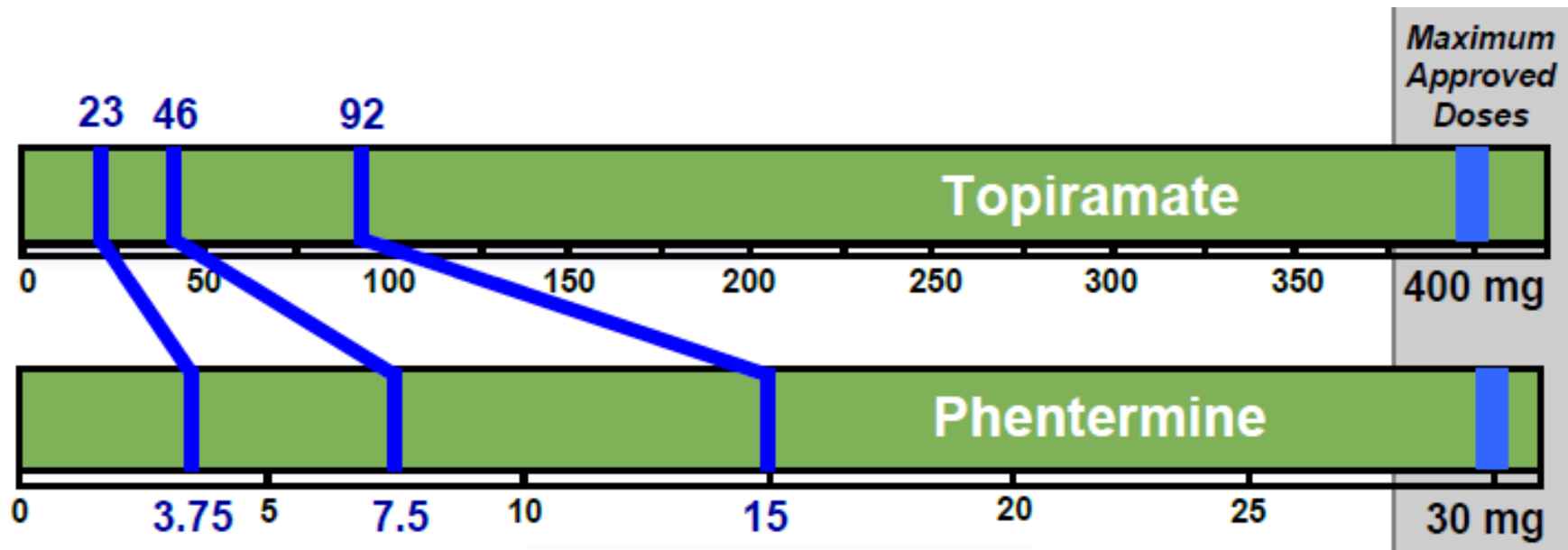
Steven R. ...  
Ph.D.,  
Harold Ba ...  
and Lorcaserin

...D.,  
A.,  
...ation  
Group

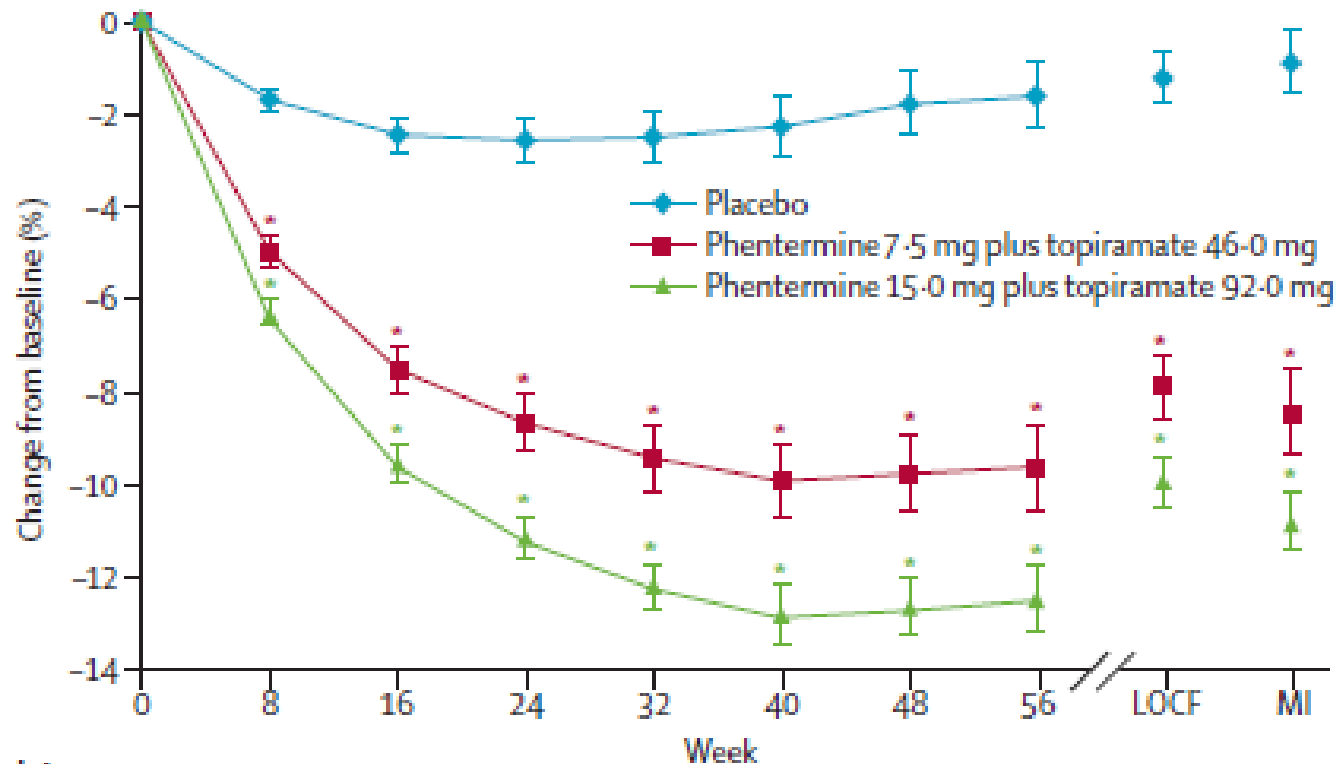


**Considerações : baixa eficácia**  
**FDA**      **adenocarcinoma mama**  
**astrocitoma**

# Qsymia® (Qnexa®)

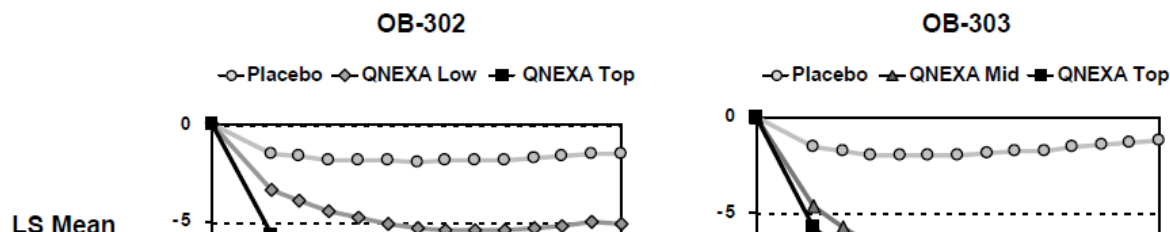


# Estudo CONQUER: IMC 27-45; n=2487; fentermina/topiramato 7,5/46 mg, 15/92 mg



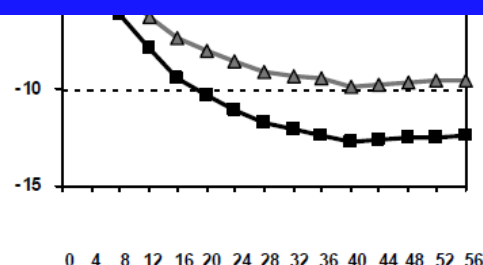
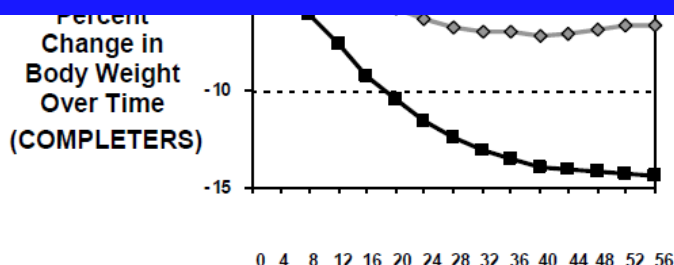
| Study completers |                                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------|---------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                  | Placebo                                     | 979 | 851 | 744 | 670 | 623 | 589 | 573 | 557 | 979 | 994 |
|                  | Phentermine 7.5 mg plus topiramate 46.0 mg  | 488 | 437 | 403 | 387 | 369 | 356 | 350 | 338 | 488 | 498 |
|                  | Phentermine 15.0 mg plus topiramate 92.0 mg | 981 | 843 | 775 | 747 | 712 | 686 | 660 | 625 | 981 | 995 |

# Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial



## Considerações do FDA :

- Em relação a perda de peso e benefícios metabólicos a combinação foi superior ao orlistate, ao rimonabanto e a sibutramina
- Aumento da incidência de má formação fetal



Study Week



## **Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial**

- 1742 indivíduos, 28-65 a com sobrepeso e obesidade, combinado com hipertensão, DM2 e dislipidemia
- Placebo controlado duplo-cego, por 56 sem.
- Perda de peso de +/- 5 kg
- **Consideração do FDA :**

# Efeito no peso e nos parâmetros metabólicos da Locarserina-Contrave-Qnexa

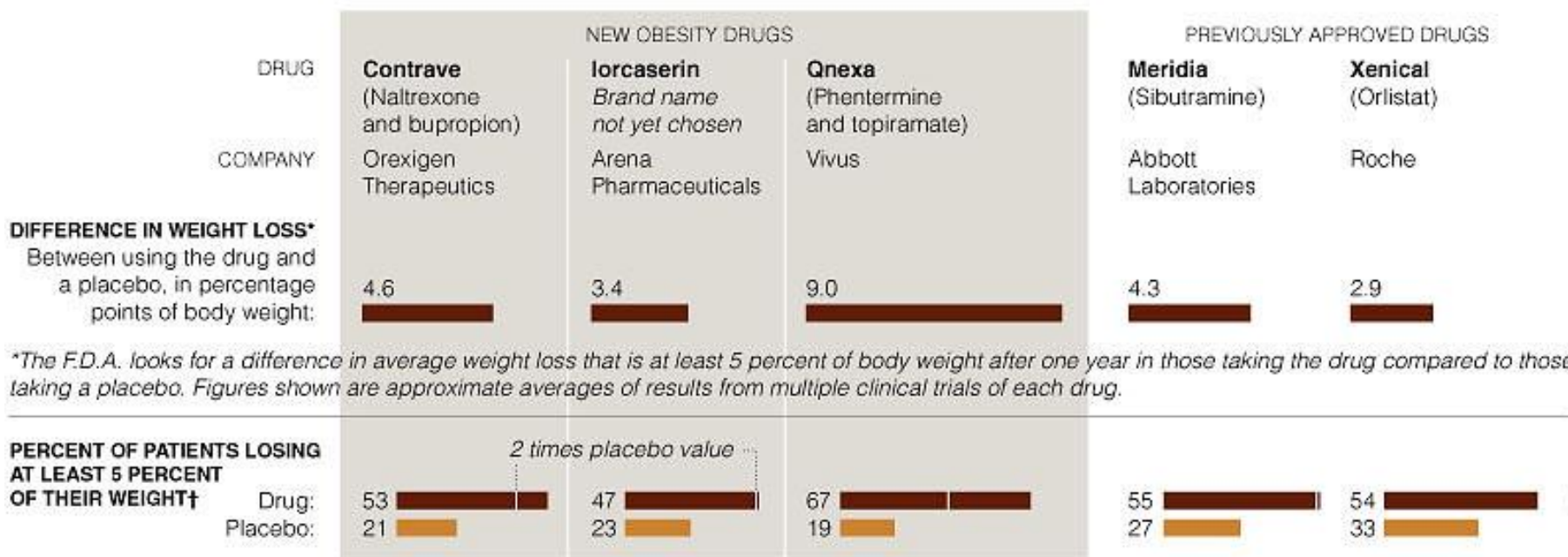
| Placebo-subtracted effect             | Lorcaserin        |                | Contrave®   |                   |             | Qnexa®       |             |
|---------------------------------------|-------------------|----------------|-------------|-------------------|-------------|--------------|-------------|
|                                       | NDA (pooled data) | BLOOM-DM       | NB-301      | NB-303            | NB-302      | OB-302       | OB-303      |
|                                       | (n = 3097)        | (n = 256)      | (n = 1742)  | (n = 1496)        | (n = 793)   | (n = 1267)   | (n = 2487)  |
|                                       | (10 mg bid)       | (10 mg bid)    | (32/360 mg) | (32/360 mg)       | (32/360 mg) | (92/15 mg)   | (92/15 mg)  |
| Weight-loss (kg)                      | -3.25 (3.3%)      | 3.10 (3.0%)    | 4.8 (4.8%)  | 5.2 (5.2%)        | 4.2 (4.2%)  | -10.9 (9.4%) | -8.9 (8.6%) |
| Δ BMI                                 | -1.19             | ND             | -1.7        | -2.21             | -1.5        | -3.94        | -3.15       |
| Categorical analysis of weight-loss   |                   |                |             |                   |             |              |             |
| ≥5%                                   | 24.5%             | 21.4%          | 32%         | 37%               | 24%         | 49.4%        | 49.2%       |
| ≥10%                                  | 13.7%             | 11.9%          | 18%         | 22%               | 21%         | 39.8%        | 40.2%       |
| Waist (cm)                            | -2.5              | DNA            | -3.7        | -4.6              | -3.2        | -7.1         | -6.5        |
| Lipid parameters                      |                   |                |             |                   |             |              |             |
| Triglycerides (% change)              | -4.61             | ± <sup>c</sup> | -9.6        | -9.3              | -8.1        | -14.3        | -15.3       |
| Total cholesterol (% change)          | -0.47             | ± <sup>c</sup> | ND          | ND                | ND          | -2.5         | -3.0        |
| LDL-C (% change)                      | +1.33             | ± <sup>c</sup> | -1.0        | -3.3              | -2.5        | -2.8         | -2.8        |
| HDL-C (% change)                      | +1.23             | ± <sup>c</sup> | +6.7        | +8.7              | +6.0        | +3.5         | +5.6        |
| Glycaemic control                     |                   |                |             |                   |             |              |             |
| Fasting glucose (mg/dL)               | -0.69             | DNA            | -1.9        | -1.5              | -1.3        | -2.5         | -3.6        |
| Fasting insulin (μIU/mL) <sup>a</sup> | -2.05             | ± <sup>c</sup> | -1.6        | -1.7              | -1.5        | ND           | -4.7        |
| HoMA (%) <sup>a</sup>                 | -0.24             | DNA            | -0.38       | -0.20             | -0.26       | ND           | -1.53       |
| HbA <sub>1c</sub>                     | -0.06             | -0.5%          | ND          | ND                | ND          | ND           | -0.13       |
| Blood pressure                        |                   |                |             |                   |             |              |             |
| Systolic (mmHg)                       | -0.68             | ± <sup>c</sup> |             | +1.5 <sup>b</sup> |             | -3.8         | -3.2        |
| Diastolic (mmHg)                      | -0.40             | ± <sup>c</sup> |             | +0.6 <sup>b</sup> |             | -1.9         | -1.1        |



# Critérios do FDA para novas drogas

## How the New Obesity Drugs Compare

Three weight-loss drugs — Contrave, lorcaserin and Qnexa — have completed clinical trials and will be considered for approval by the Food and Drug Administration over the next 18 months. Here is a look at how they compared based on the two criteria the F.D.A. uses for effectiveness. To be found effective by the agency, a drug must meet at least one of those criteria.



Sources: Company reports; British Medical Journal

THE NEW YORK TIMES

# Drogas em desenvolvimento de ação central

| Drug                                       | Trade name | Mode of action                                          | Company              | Clinical development phase |
|--------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Obinepitide (TM30338)                      | –          | NPY Y <sub>2</sub> /Y <sub>4</sub> agonist              | 7-TM                 | Phase 2                    |
| TM30339                                    | –          | Y <sub>4</sub> agonist                                  | 7-TM                 | Phase 2                    |
| Velneperit (S2367)                         | –          | Y <sub>5</sub> antagonist                               | Shinogi              | Phase 2                    |
| Tesofensine (NS2330)                       | –          | Triple monoamine reuptake inhibitor                     | Neurosearch          | Phase 2                    |
| PRX00933                                   | –          | 5-HT <sub>2C</sub> agonist                              | Proximagen           | Phase 2                    |
| MK-0493                                    | –          | MC <sub>4</sub> agonist                                 | Merck                | Phase 2                    |
| Symlin + metreleptin                       | –          | Amylin agonist + leptin agonist                         | Amylin/Takeda        | Phase 2                    |
| Betahistine                                | Histalaen  | H <sub>1</sub> agonist/H <sub>3</sub> antagonist        | Obecure              | Phase 2                    |
| ALB127158                                  | –          | MCH <sub>1</sub> antagonist                             | Albany               | Phase 1                    |
| Synthetic peptide YY (PYY) <sub>3–36</sub> | –          | Y <sub>2</sub> agonist                                  | Amylin               | Phase 1                    |
| S234462                                    | –          | Y <sub>5</sub> antagonist                               | Shinogi              | Phase 1                    |
| GSK1521498                                 | –          | μ-opioid inverse agonist                                | GSK                  | Phase 1                    |
| ZYO1                                       | –          | CB <sub>1</sub> antagonist                              | Zyodus               | Phase 1                    |
| MK5046                                     | –          | Not revealed                                            | Merk                 | Phase 1                    |
| OAP189                                     | –          | Not revealed                                            | Pfizer               | Phase 1                    |
| PF2575799                                  | –          | Not revealed                                            | Pfizer               | Phase 1                    |
| TKS1225                                    | –          | Not revealed                                            | Pfizer               | Phase 1                    |
| HPP404                                     | –          | Not revealed                                            | TransTech            | Phase 1                    |
| P120107                                    | –          | Not revealed                                            | Piramal/Lilly        | Phase 1                    |
| MCH <sub>1</sub> antagonists               | –          | MCH <sub>1</sub> receptor antagonists                   | Albany               | Research                   |
| PT15                                       | –          | MC <sub>4</sub> receptor agonist                        | AstraZeneca          | Research                   |
| PYY336 EMISPHERE                           | –          | Y <sub>2</sub> agonist                                  | Emisphere            | Research                   |
| GEMS-PYY                                   | –          | Y <sub>2</sub> agonist                                  | enGene               | Research                   |
| BMS193885                                  | –          | Y <sub>1</sub> antagonist                               | BMS                  | Research                   |
| LY448100                                   | –          | 5-HT <sub>2C</sub> receptor agonist                     | Eli Lilly            | Research                   |
| 5-HT <sub>2C</sub> agonists                | –          | 5-HT <sub>2C</sub> agonists                             | Athersys             | Research                   |
| AMR-SIX-1                                  | –          | 5-HT <sub>6</sub> antagonist                            | Albany               | Research                   |
| Not stated                                 | –          | Ghrelin antagonist                                      | Elixir               | Research                   |
| AEZS123                                    | –          | Ghrelin receptor antagonist                             | AEterna Zentaris     | Research                   |
| AMX808 with VRS859                         | –          | AMX808 (glucagon receptor agonist) + VRS859 (exenatide) | Amunix Inc/Versartis | Research                   |
| AC164209                                   | –          | GLP-1 receptor agonist                                  | Amylin               | Research                   |
| AOD9604                                    | –          | Growth hormone receptor Agonist                         | Calcoza              | Research                   |
| PSN602                                     | –          | NA + 5-HT reuptake inhibitor/5-HT <sub>1A</sub> agonist | OSI Pharmaceuticals  | Discontinued               |

Sources: MedTrack® and information posted by companies on official websites.

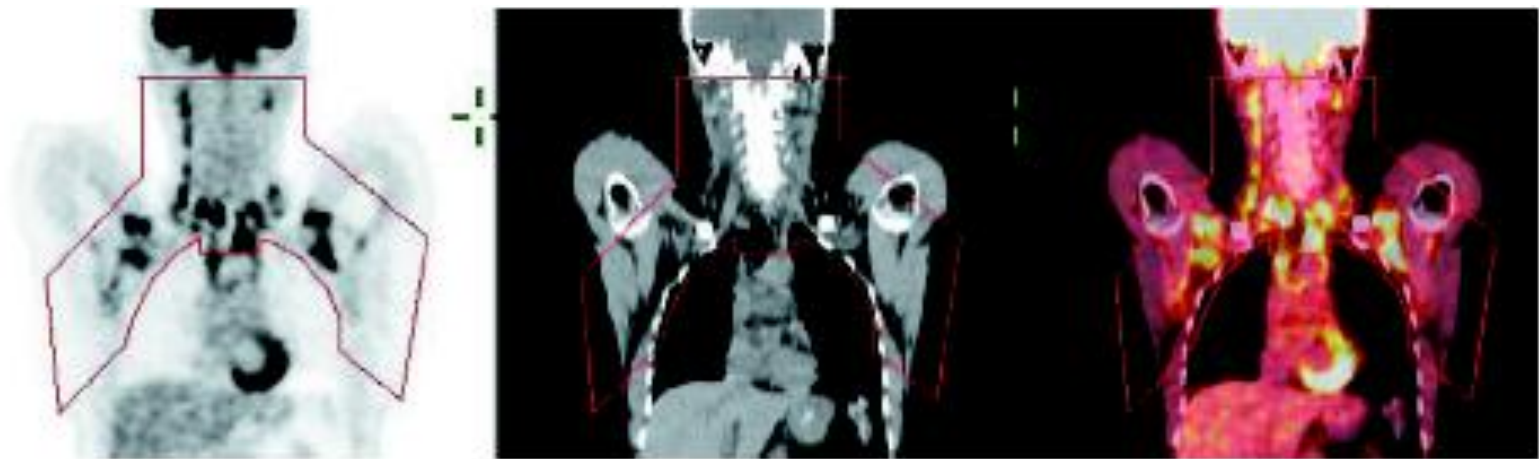
# Drogas em desenvolvimento: ativadores do Brown Adipose Tissue BAT

| Drug                                               | Effect                                                    | Mechanism of action                   | Target organ | Class                       |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------|-----------------------------|
| BMP7 (OP-1™)                                       | BAT activation                                            | Developmental regulator               | BAT          | Cytokine                    |
| BMP8B                                              | BAT activation                                            | Developmental regulator               | BAT, CNS     |                             |
| Sildenafil, vardenafil                             | WAT (trans-) differentiation, (BAT activation)            | PDE5 inhibition                       | WAT, (BAT)   | Enzyme inhibitor            |
| Amrinone                                           | WAT lipolysis, (WAT transdifferentiation, BAT activation) | PDE3 inhibition                       | WAT, (BAT)   |                             |
| GC-1, KB-141                                       | BAT activation, (WAT transdifferentiation)                | Thyroid hormone mimetics              | BAT          | Hormone                     |
| T3                                                 | BAT activation, (WAT transdifferentiation)                | Thyroid hormone                       | BAT, CNS     |                             |
| BRL-26830, L-796568, N-5984                        | BAT activation, WAT transdifferentiation, lipolysis       | selective $\beta_3$ -AR agonist       | BAT, WAT     | Receptor agonist            |
| Bile acids (endogenous ligands)                    | BAT activation                                            | TGR5 receptor agonist                 | BAT          |                             |
| ANP, BNP (endogenous ligands)                      | BAT activation, WAT transdifferentiation                  | NPRA agonist                          | BAT, WAT     |                             |
| Rimonabant                                         | WAT transdifferentiation                                  | CB1 antagonist                        | WAT, CNS     | Receptor antagonist         |
| TZDs, NS-1, balaglitazone, MRL-24, (Sulfonylureas) | WAT (trans-) differentiation, BAT activation              | (partial) activation of PPAR $\gamma$ | WAT, BAT     | Transcription factor ligand |

ORIGINAL ARTICLE

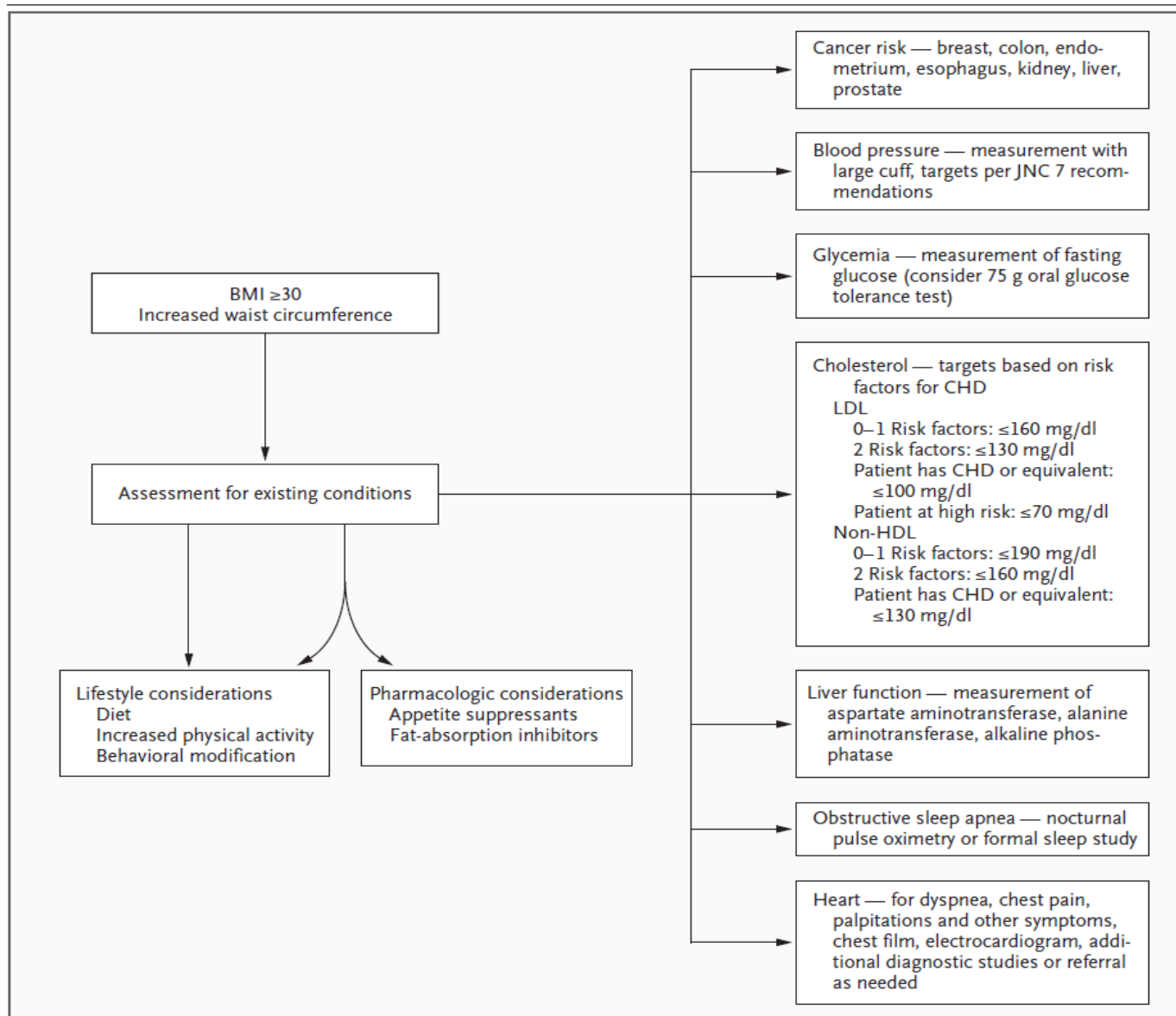
# Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans

Aaron M. Cypess, M.D., Ph.D., M.M.Sc., Sanaz Lehman, M.B., B.S.,  
Gethin Williams, M.B., B.S., Ph.D., Ilan Tal, Ph.D., Dean Rodman, M.D.,  
Allison B. Goldfine, M.D., Frank C. Kuo, M.D., Ph.D., Edwin L. Palmer, M.D.,  
Yu-Hua Tseng, Ph.D., Alessandro Doria, M.D., Ph.D., M.P.H.,  
Gerald M. Kolodny, M.D., and C. Ronald Kahn, M.D.



# Avaliação clínica do obeso

a



# Comorbidezes da obesidade

- Coração
  - Doença arterial coronariana
  - Hipertrofia ventricular E
  - Angina pectoris
  - Fibrilação atrial
  - Arritmia ventricular
  - Insuficiência cardíaca congestiva
- Sistema vascular
  - Hipertensão arterial sistêmica
  - Acidente vascular cerebral
  - Edema de membros inferiores
  - Veias varicosas
  - Doença hemorroidária
  - Doença tromboembólica
- Sistema respiratório
  - Apnéia obstrutiva do sono
  - Asma
  - Hipoventilação alveolar
  - Policitemia secundária
  - Hipertrofia ventricular D
- Sistema digestório
  - Refluxo gastroesofágico
  - Esofagite de refluxo
  - Colelitíase
  - Esteatose hepática
  - Fibrose hepática
- Doenças metabólicas/hormonais
  - Diabetes mellitus tipo 2
  - Gota (hiperuricemia)
  - Hiperlipidemias
- Rins
  - Proteinúria
  - Trombose de veia renal
- Pele
  - Estrias
  - Acantose nigricans
  - Hirsutismo
  - Intertrigo
  - Calo plantar
  - Papilomas múltiplos
- Doenças osteomusculares
  - Osteoartrose de joelhos
  - Osteoartrose de coluna
  - Esporão de calcâneo
  - Agravamento de defeitos posturais
- Neoplasia
  - endométrio
  - vesícula
  - mama
  - próstata
  - cólon
  - diagnóstico de nódulos
- Função sexual e reprodutora
  - ↓ performance obstétrica
  - Risco de toxemia
  - Risco de hipertensão
  - Risco, diabetes mellitus
  - Parto prolongado
  - Cesárea mais frequente
  - Irregularidade menstrual
  - Ciclos anovulatórios
  - Fertilidade diminuída
- Função psico-social
  - ↓ auto-imagem
  - Sentimento inferioridade
  - Isolamento social
  - Suscetibilidade neuroses
  - Perda de mobilidade
  - Mais faltas ao emprego
  - Aposentadoria precoce
  - Mais licenças médicas
  - Outras comorbidades

# **Obesidade - Farmacoterapia**

## **Critérios de Prescrição**

- **BMI > 30**
- **BMI > 27 + comorbidades**  
**or**
- **BMI > 25 + comorbidades**

**ABESO / BRASO - Consensus 1999**  
**Brazilian Society for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome**



# Controle da fome e da saciedade: Hipotálamo é o maestro



**Sylka Rodovalho**

**MÉDICA ASSISTENTE DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DA PUCC  
PESQUISADORA DO LABSINCEL-UNICAMP**



# Prevalência da obesidade

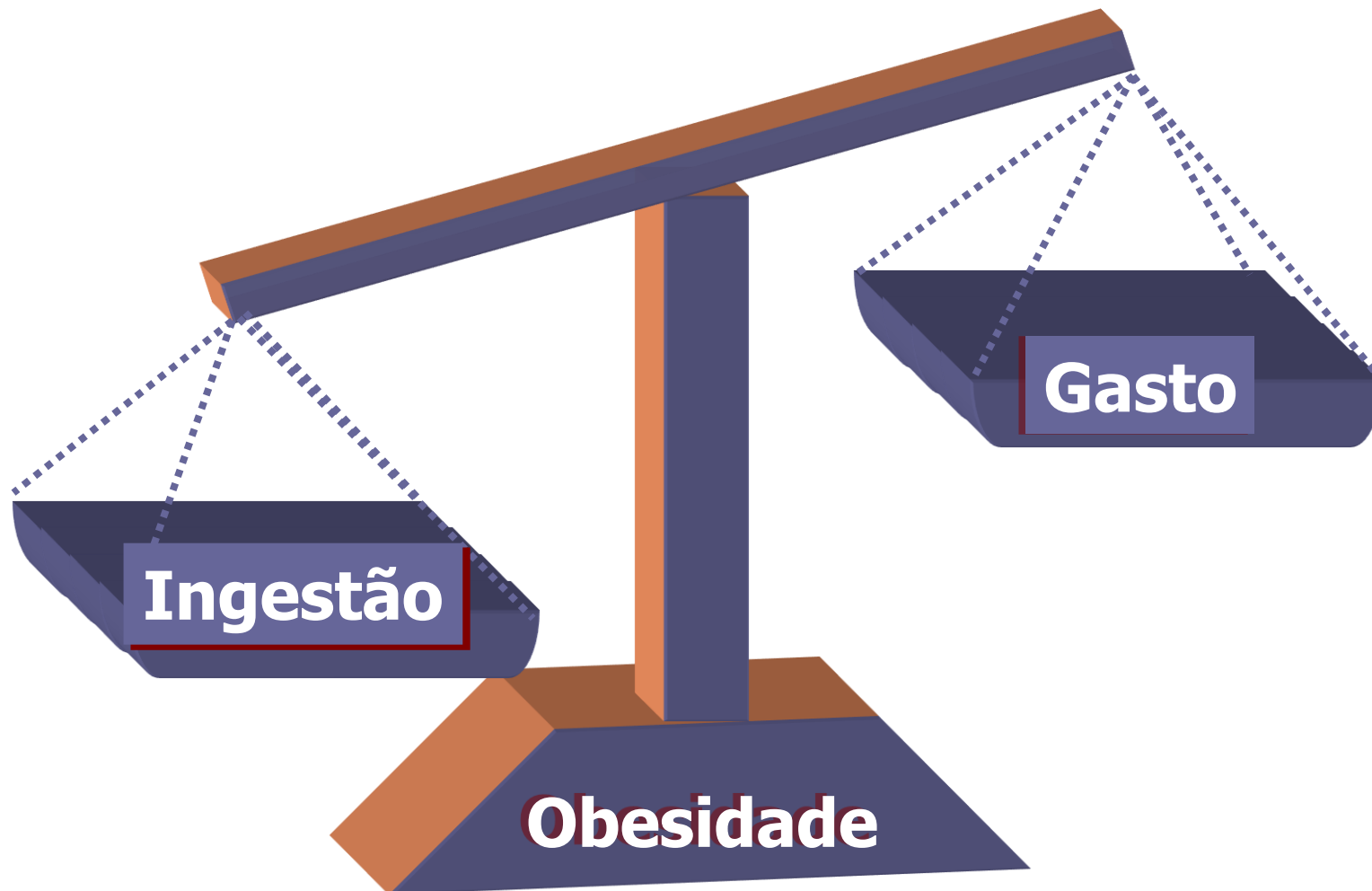


**Aproximadamente 1,6 bilhões de adultos estão com sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 25$ );**

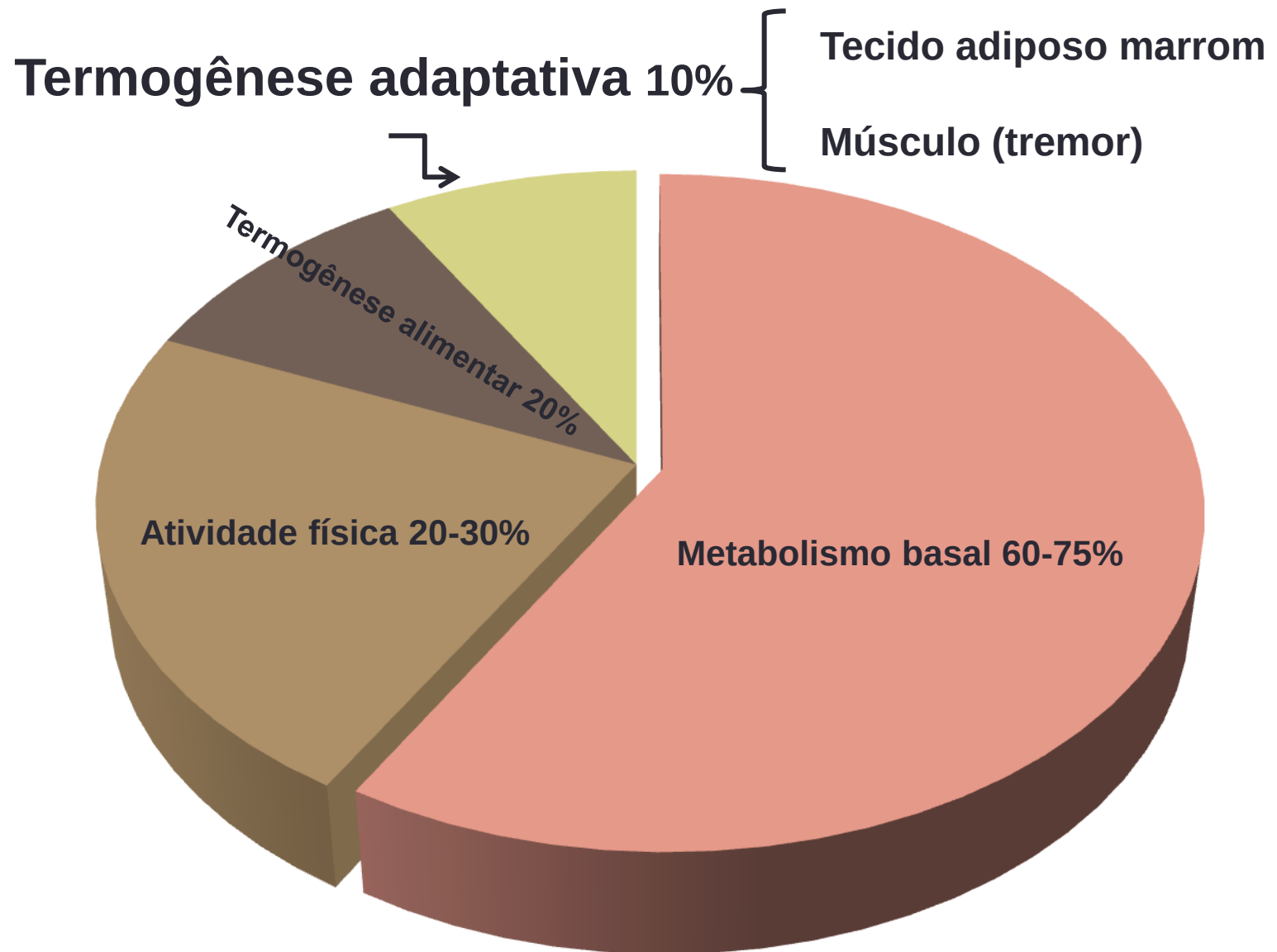
**Entre eles, 400 milhões são obesos ( $\text{IMC} \geq 30$ );**

**Pelo menos 20 milhões de crianças abaixo de 5 anos com sobrepeso.**

# DETERMINANTES DO PESO CORPORAL

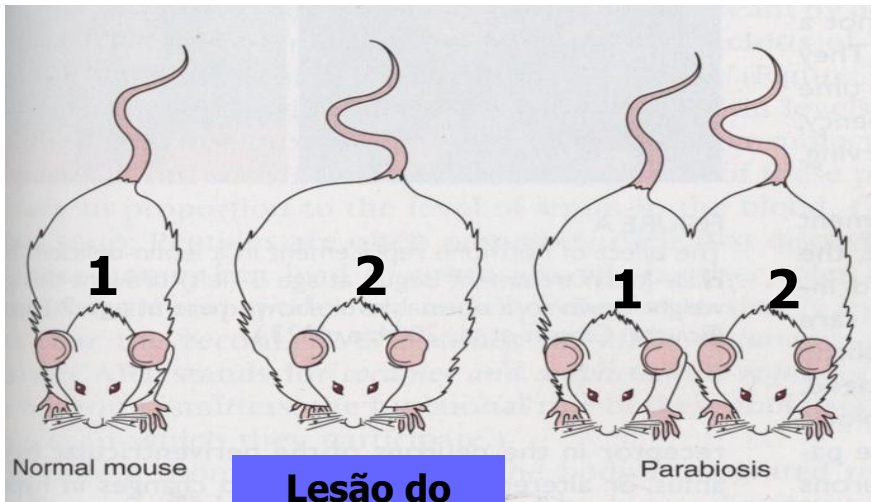


# Componentes do gasto energético

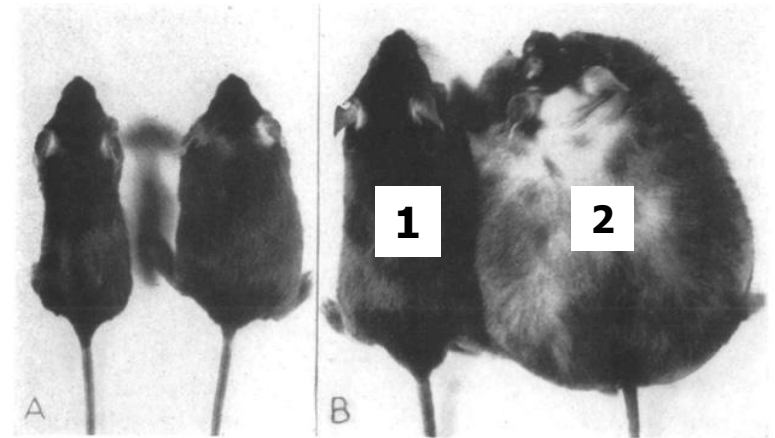


# Hipotálamo

- Experimentos com animais: lesão de hipotálamo ventromedial



**Lesão do  
hipotálamo**



# Evidências



ob/ob



Controle



ob/ob



Controle

db/db

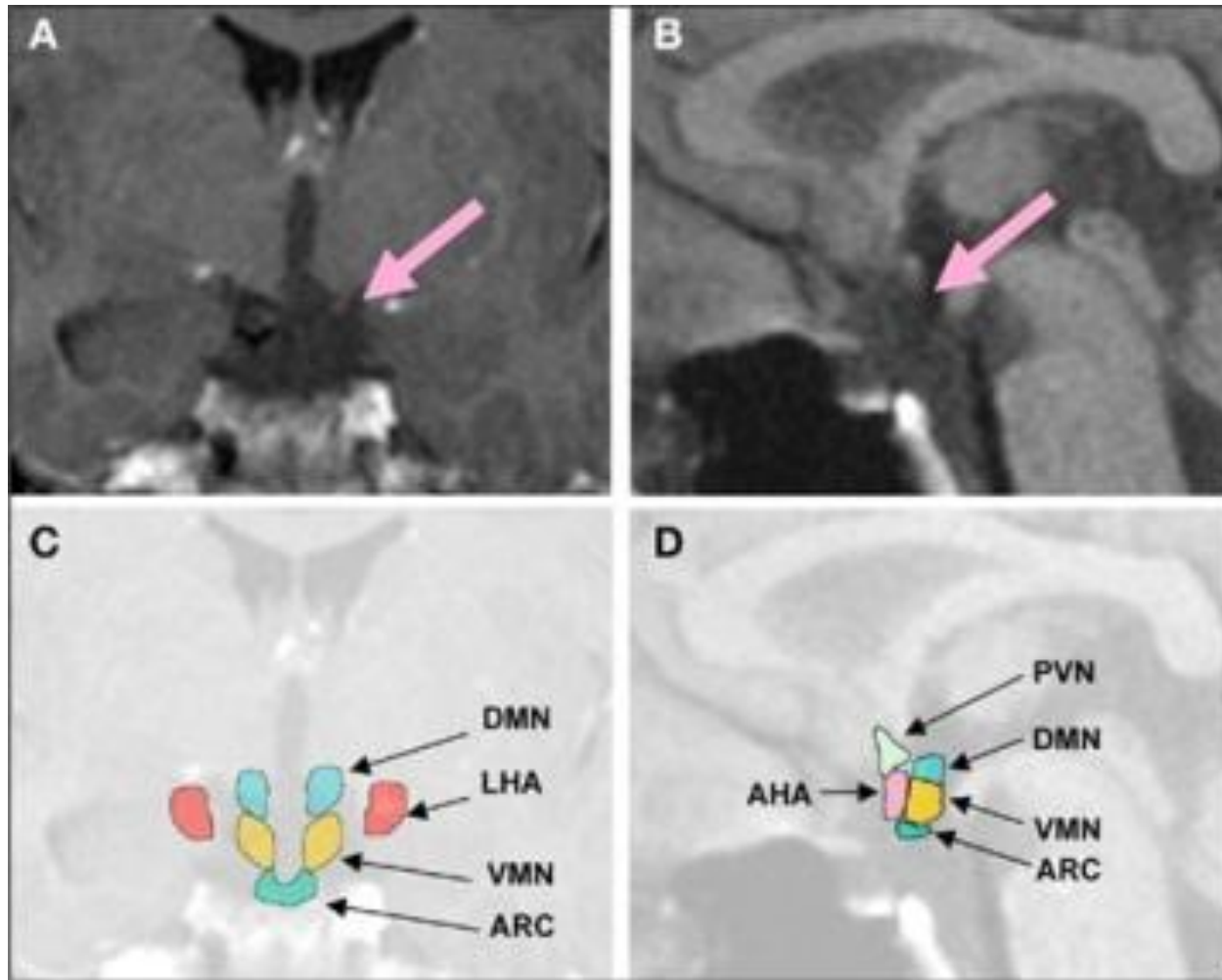
Deficiência ou ausência  
de ação da leptina

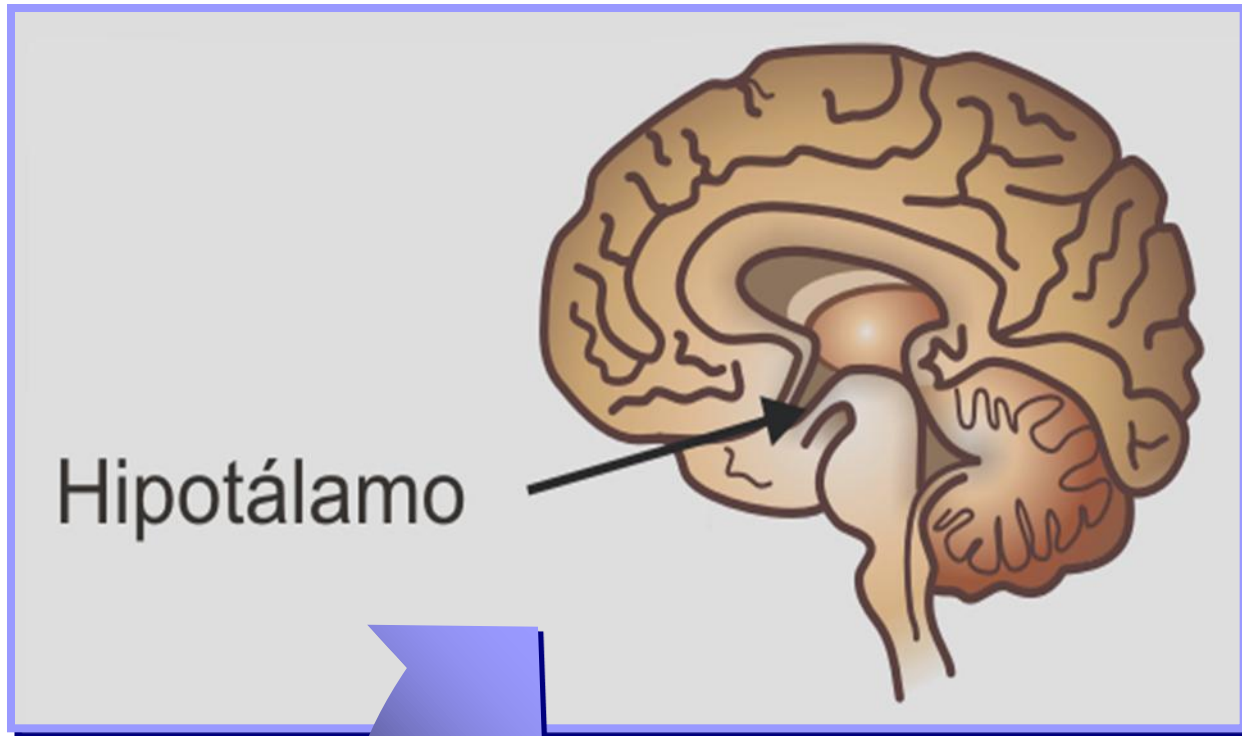
# LEPTINA

- Grego: *Leptos* = Magro
- Produzida pelo tecido adiposo branco
- Aumenta a sensação de saciedade
- Obesidade genética: 6%



# Hipotálamo





- **Insulina**
- **Leptina**
- **Hormônios TGI**
- **Nutrientes**

**Status energético  
corporal**



# Sinais de saciedade

- **“Saciação”:**

Refere-se a processos que promovem o término da refeição, limitando assim o tamanho da refeição.

- **"Saciedade"**

Refere-se a eventos pós-prandiais que afetam o intervalo para a refeição seguinte, regulando a frequência de alimentação, é influenciado por hábitos aprendidos.

*A saciedade resulta de uma série coordenada de sinais neural e humoral que emanam a partir do intestino, em resposta à propriedade mecânica e química dos alimentos ingeridos. Embora os sinais relevantes são comumente apelidado de "sinais de saciedade", este termo é geralmente um equívoco, pois a maioria deles promove a cessação do curso das refeições e não retardam o início refeição seguinte ou afetam o consumo entre as refeições.*

# Sinais de saciedade X Sinais de adiposidade

- **Sinais de saciedade:** Regulação a curto prazo influenciam a quantidade de calorias que são ingeridas em refeições individuais. Refletem o conteúdo calórico e de nutrientes da refeição.

Participação de nutrientes e peptídeos gastrointestinais

- **Sinais de adiposidade:** Regulação a longo prazo do balanço energético

Participação de hormônios: leptina e insulina

# Resultados funcionais da atividade dos circuitos neuronais do hipotálamo



## Sinais de adiposidade

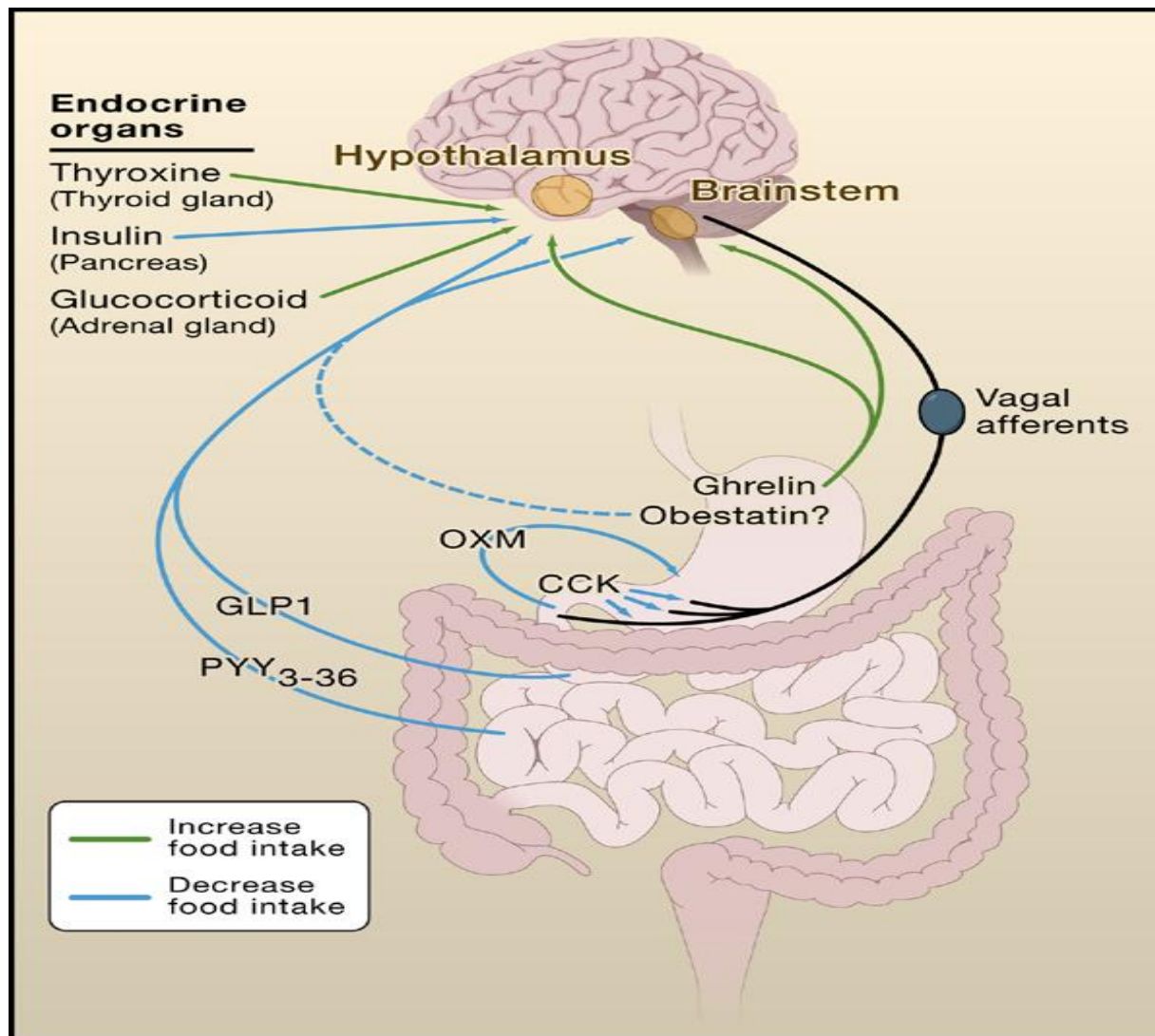
Leptina  
Insulina

## Sinais de saciedade

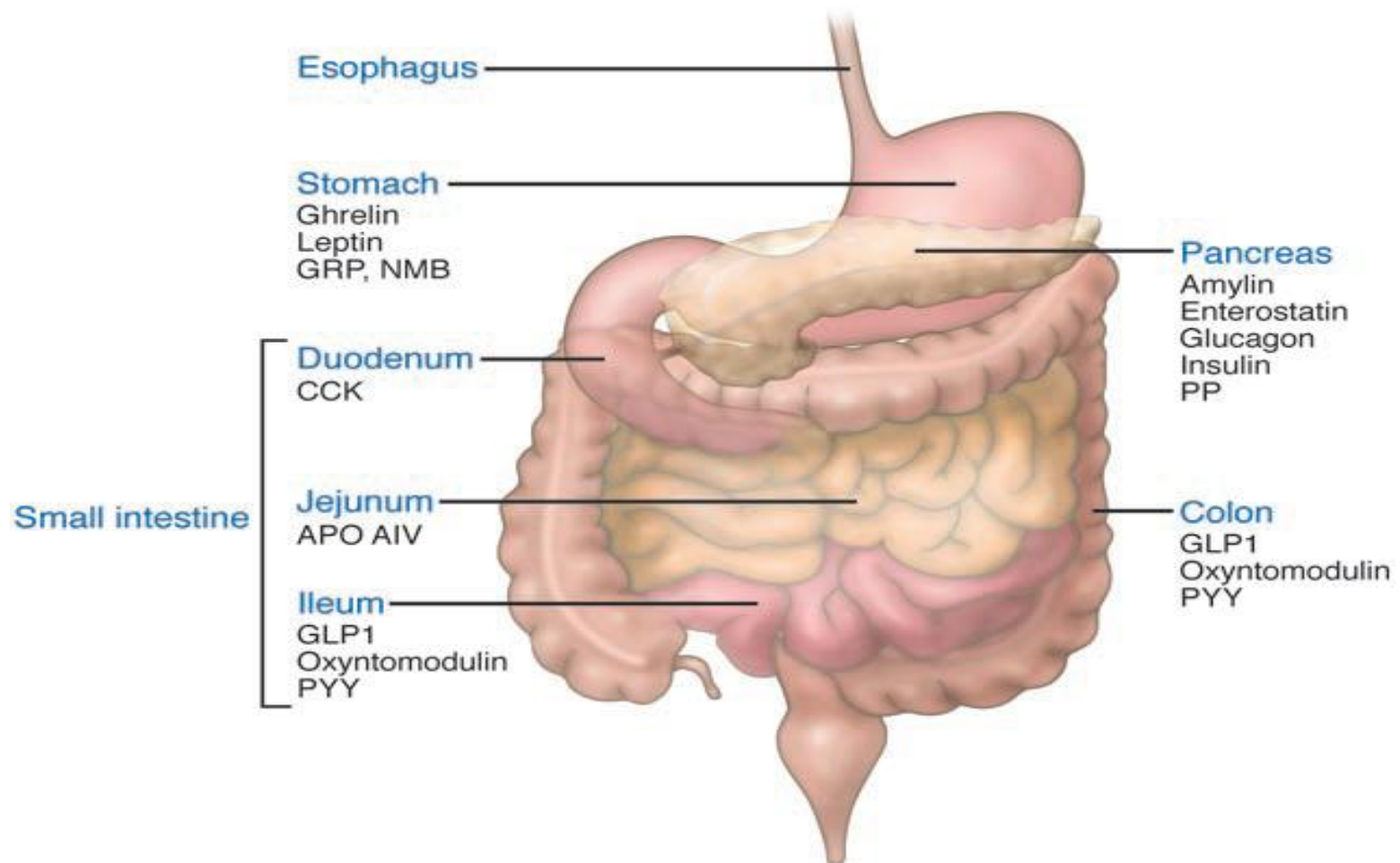
Grelina  
CCK  
GLP-1  
Glicose  
Ácidos graxos  
Aminoácidos

- Controle da fome
- Controle da termogênese
- *Controle da produção hepática de glicose*
- *Controle da secreção de insulina*

# Controle hormonal da ingestão alimentar

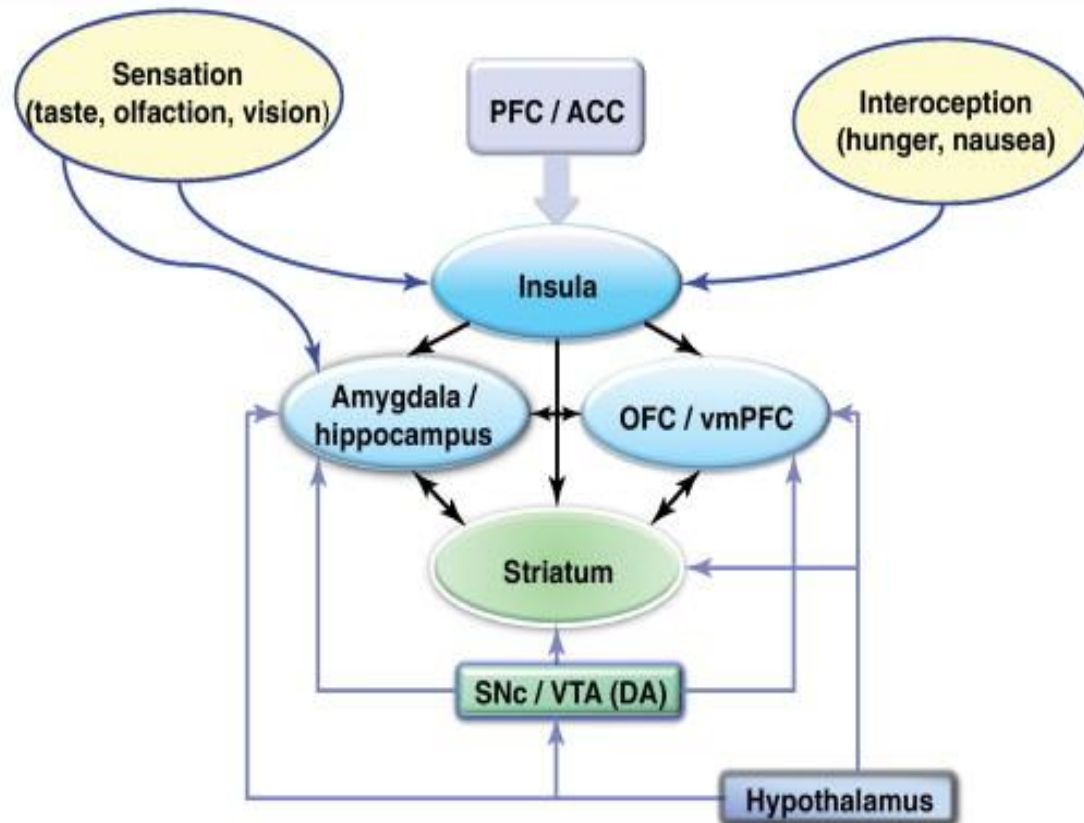


# Controle hormonal da ingestão alimentar

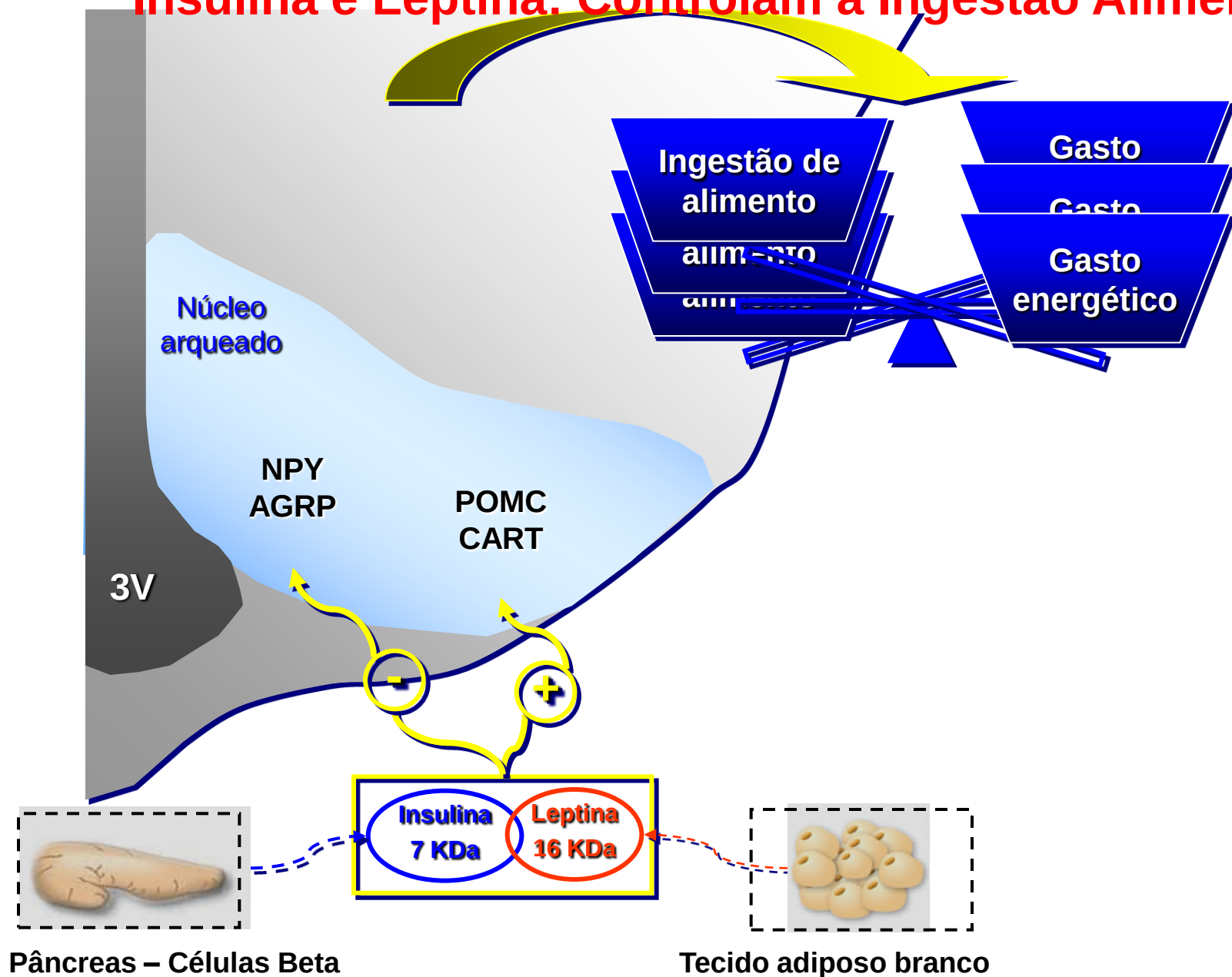




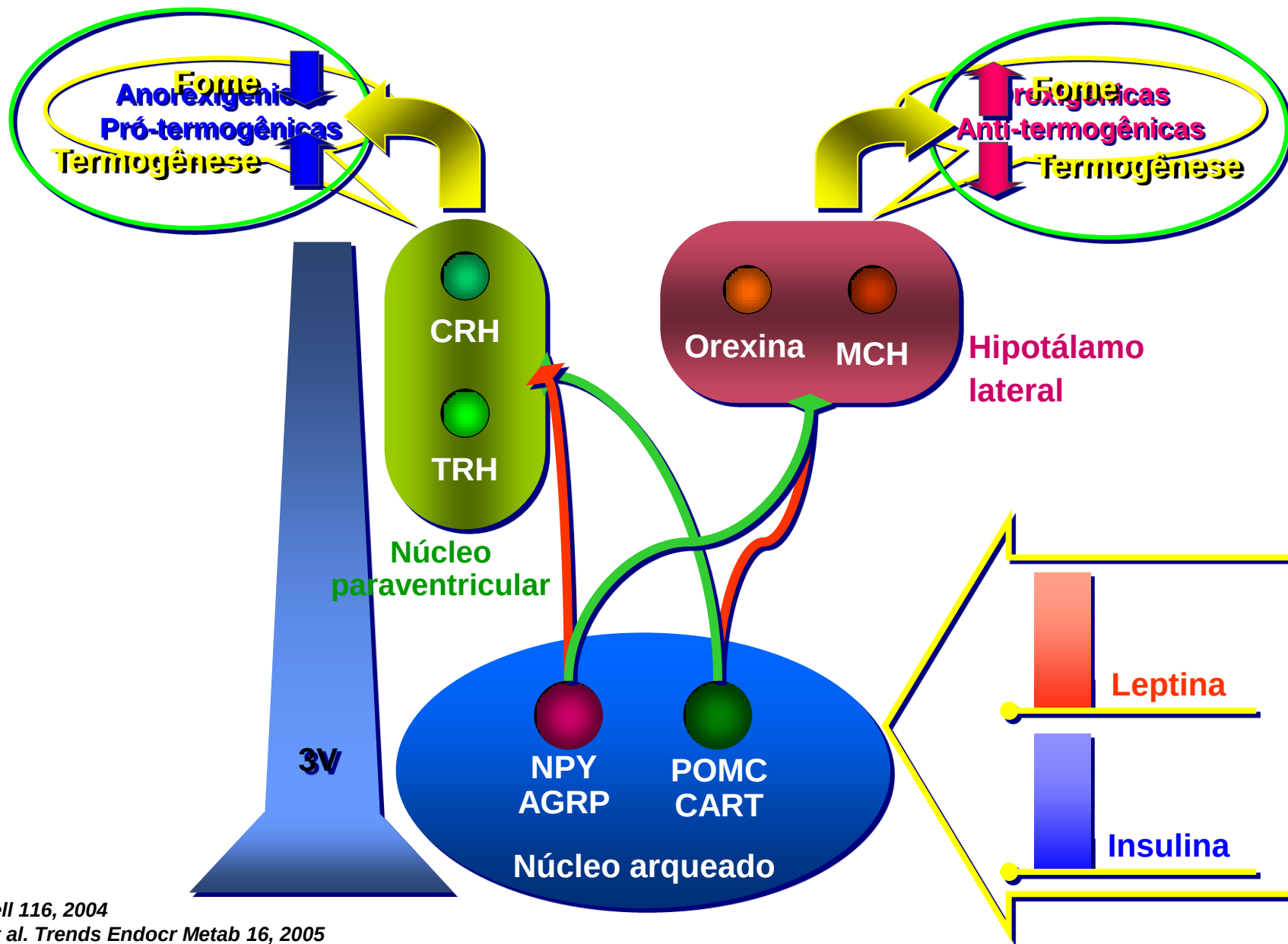
# Estímulos Hedônicos



# Insulina e Leptina: Controlam a Ingestão Alimentar



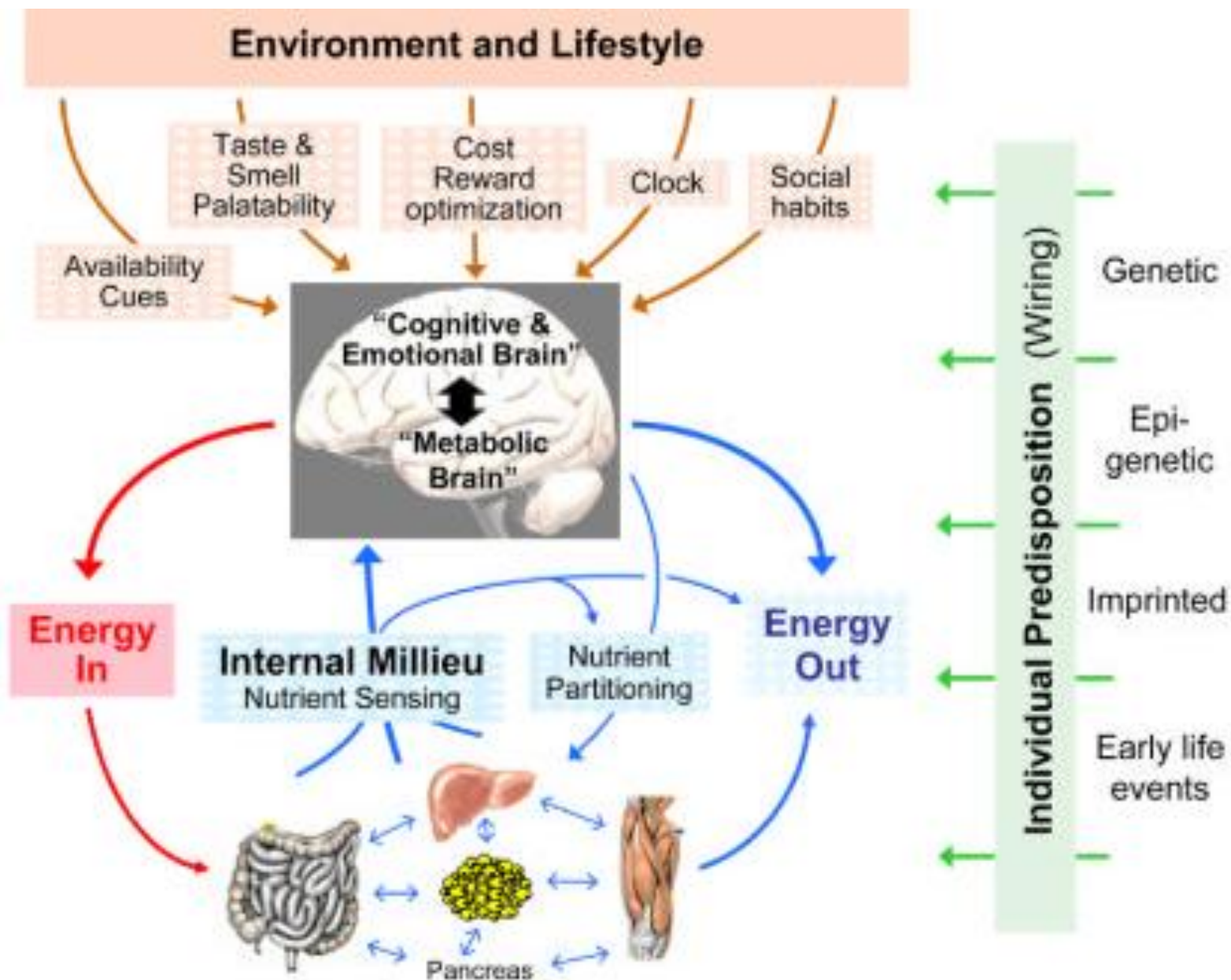
# Controle hipotalâmico da fome e termogênese





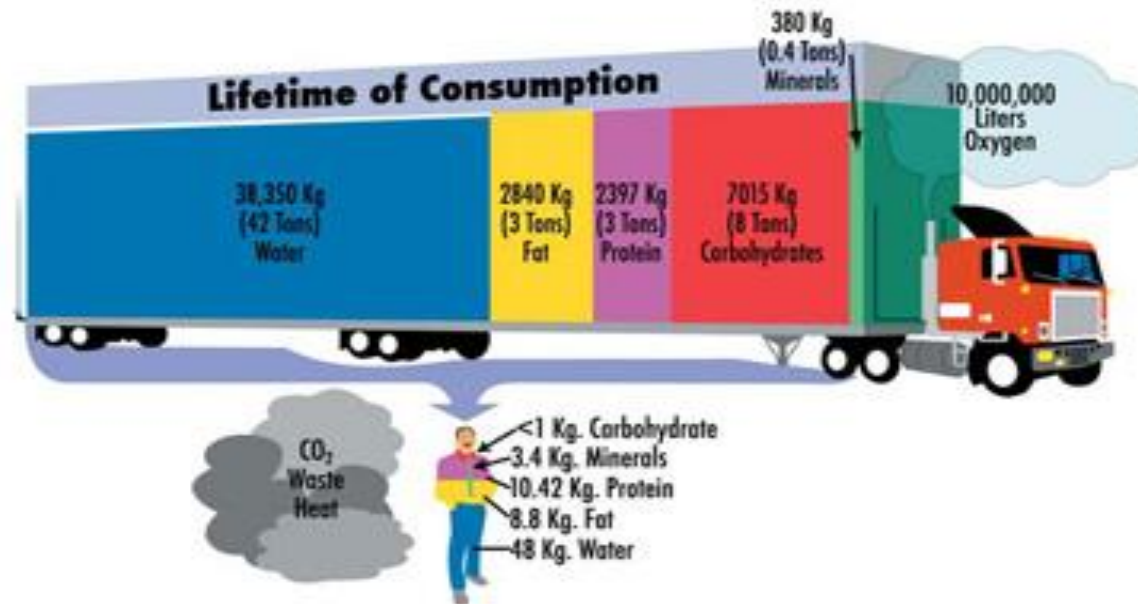
# FATORES NEURONAIS QUE REGULAM O APETITE

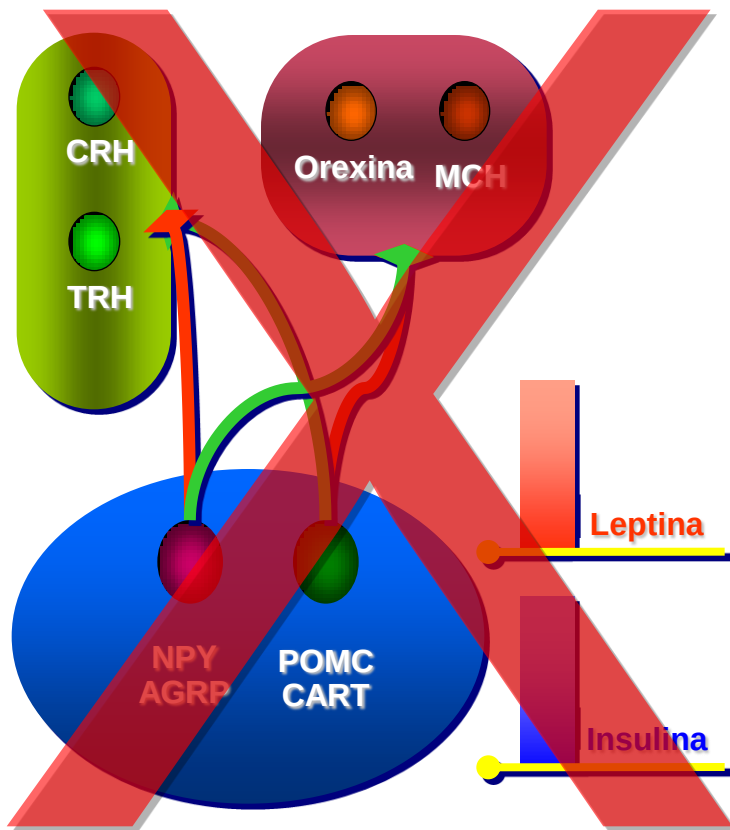
| FATOR   | VIA REGULADA | LOCAL DE AÇÃO  | AÇÃO NO APETITE | ESTRESS |
|---------|--------------|----------------|-----------------|---------|
| LEPTINA | DUPLO        | ARQUEADO,VTA   | INIBE           | ↓       |
| GRELINA | DUPLO        | ARQUEADO,VTA   | ESTIMULA        | ↑       |
| CREB    | HEDÔNICO     | N.ARCUBENS,VTA | INIBE           | ↑       |
| AgRP    | HOMEOSTÁTICO | PVN            | ESTIMULA        | ?       |
| NPY     | HOMEOSTÁTICO | VÁRIOS LOCAIS  | ESTIMULA        | ?       |
| OREXINA | HEDÔNICO     | VTA            | ESTIMULA        | ↓       |
| αMSH    | HOMEOSTÁTICO | PVN            | INIBE           | ?       |



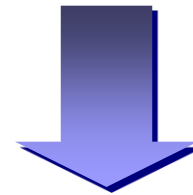
**Se o mecanismo central de controle da homeostase energética é tão preciso,**

**Por que a população mundial está cada dia mais obesa?**

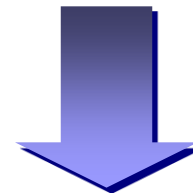




**Resistência hipotalâmica aos  
sinais da leptina e da insulina**

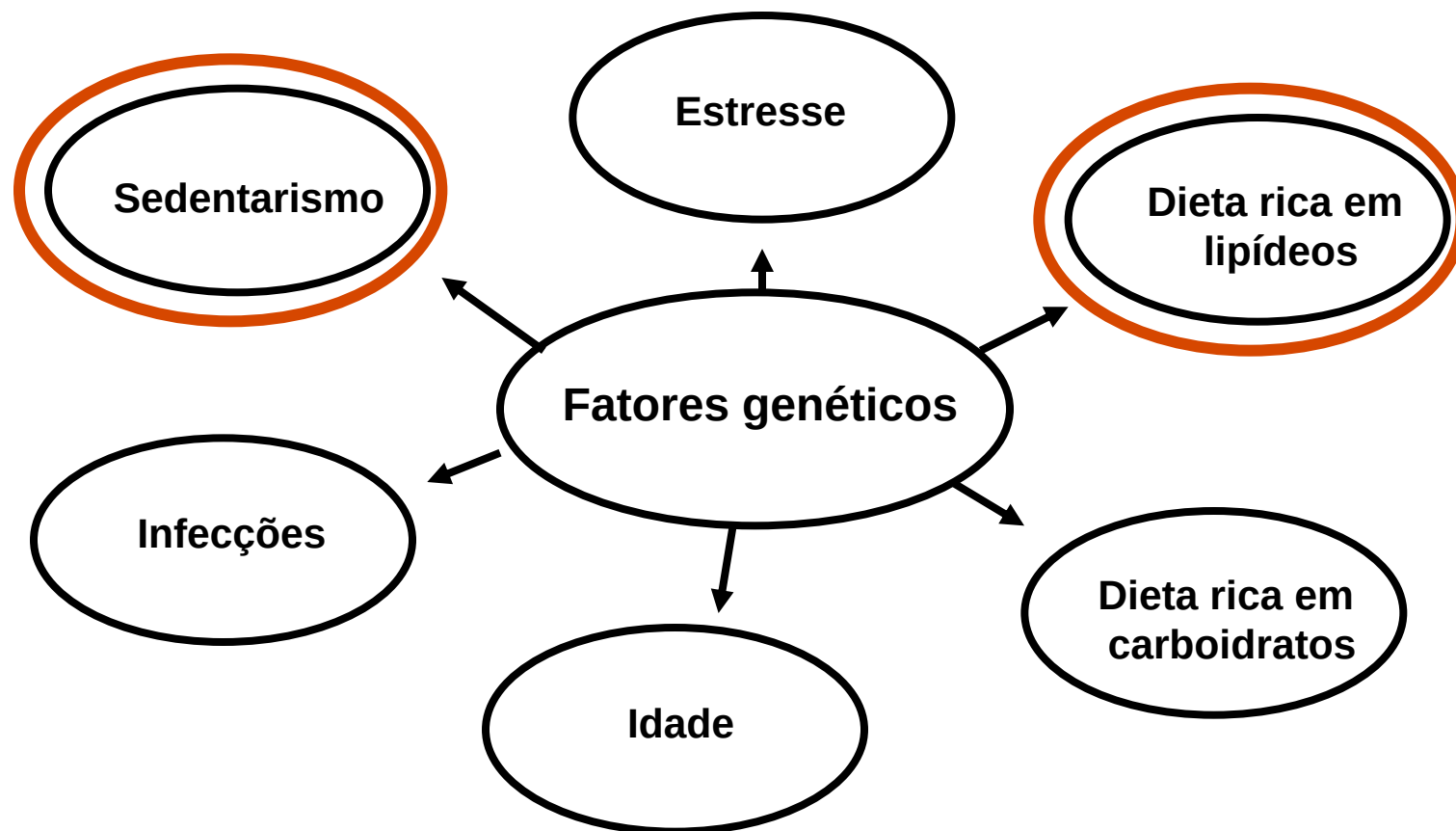


**Principal causa da perda do controle  
fisiológico entre o que comemos e o  
que gastamos de energia**



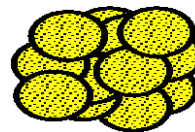
**OBESIDADE**

# Fatores envolvidos na resistência hipotalâmica à leptina e insulina





**Excesso de Nutrientes**



**↑ Inflamação**

**↑ IKK $\beta$  e PTP1B**

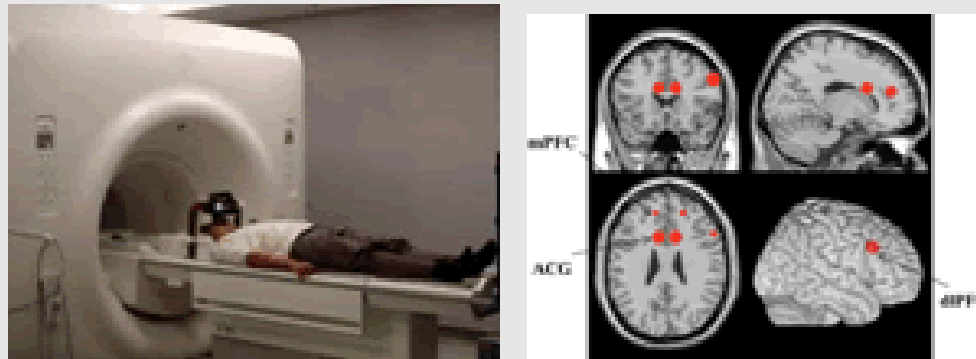
**Resistência a ação da insulina e leptina**

**Alteração do  
balanço  
energético**

**Hiperfagia e  
obesidade**

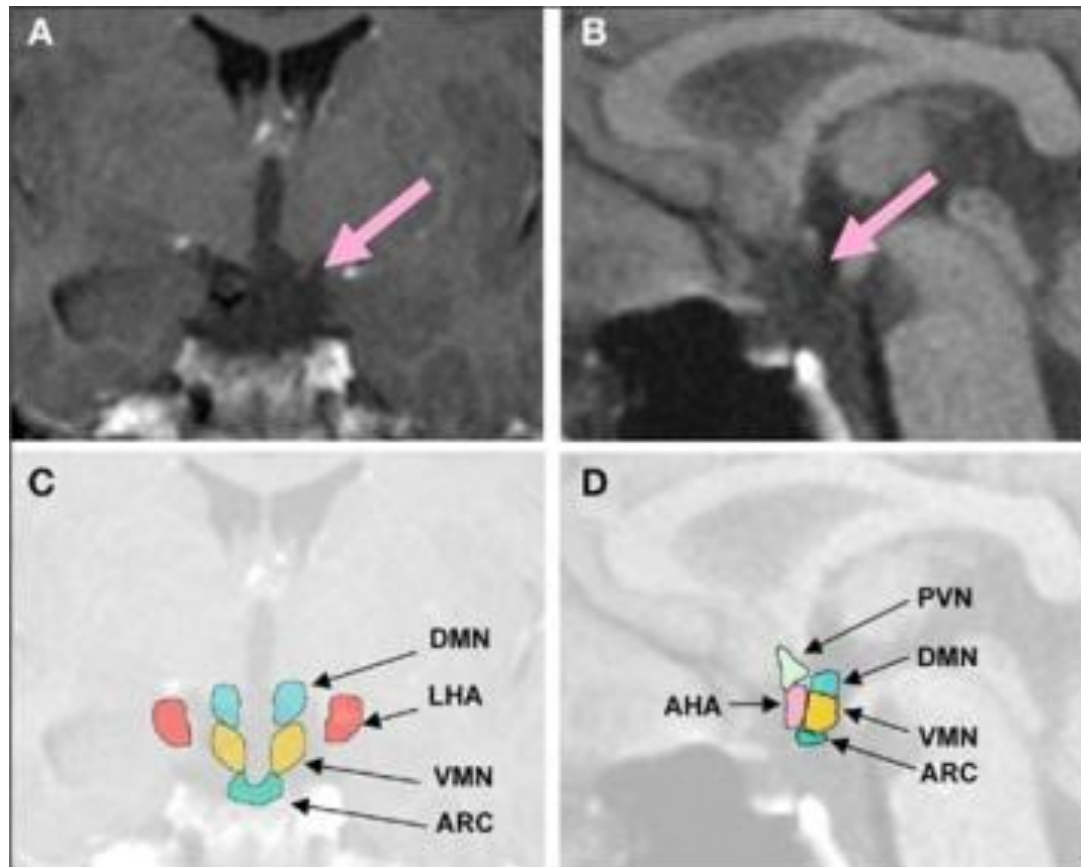
Neuroimaging is emerging as an important tool for the neuroanatomical dissection of CNS regions of energy homeostasis

### What is fMRI? Functional Resonance Imaging

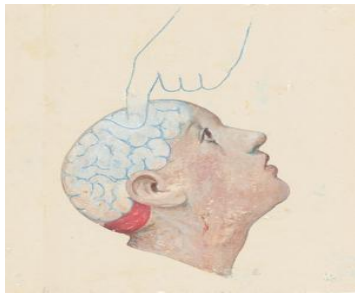


- **Magnetic Resonance Imaging**
- Like an 'X-ray' taken inside a giant doughnut magnet.
- Snapshots of what brain injuries/pathologies look like.
- Extended to what brain areas are active with specific tasks
- Hence the term 'functional' MRI

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) uses the blood oxygen level–dependent signal as a measure for neuronal activity and is based on uncoupling of oxygen consumption and supply (decreased levels of deoxygenated hemoglobin and increased blood flow) with increased neuronal activity.







# Resumo

- ☐ O Balanço energético é regulado através de um sistema preciso de feedback de nutrientes ingeridos e estocados.
- ☐ Estímulos hedônicos, cognitivos e emocionais podem sobrepor a regulação do balanço energético.
- ☐ Fatores emocionais e cognitivos podem ser modulados por sinais de nutricionais.
- ☐ A compreensão dos mecanismos de interação hipotálamica auxiliará na prevenção e reversão da obesidade.

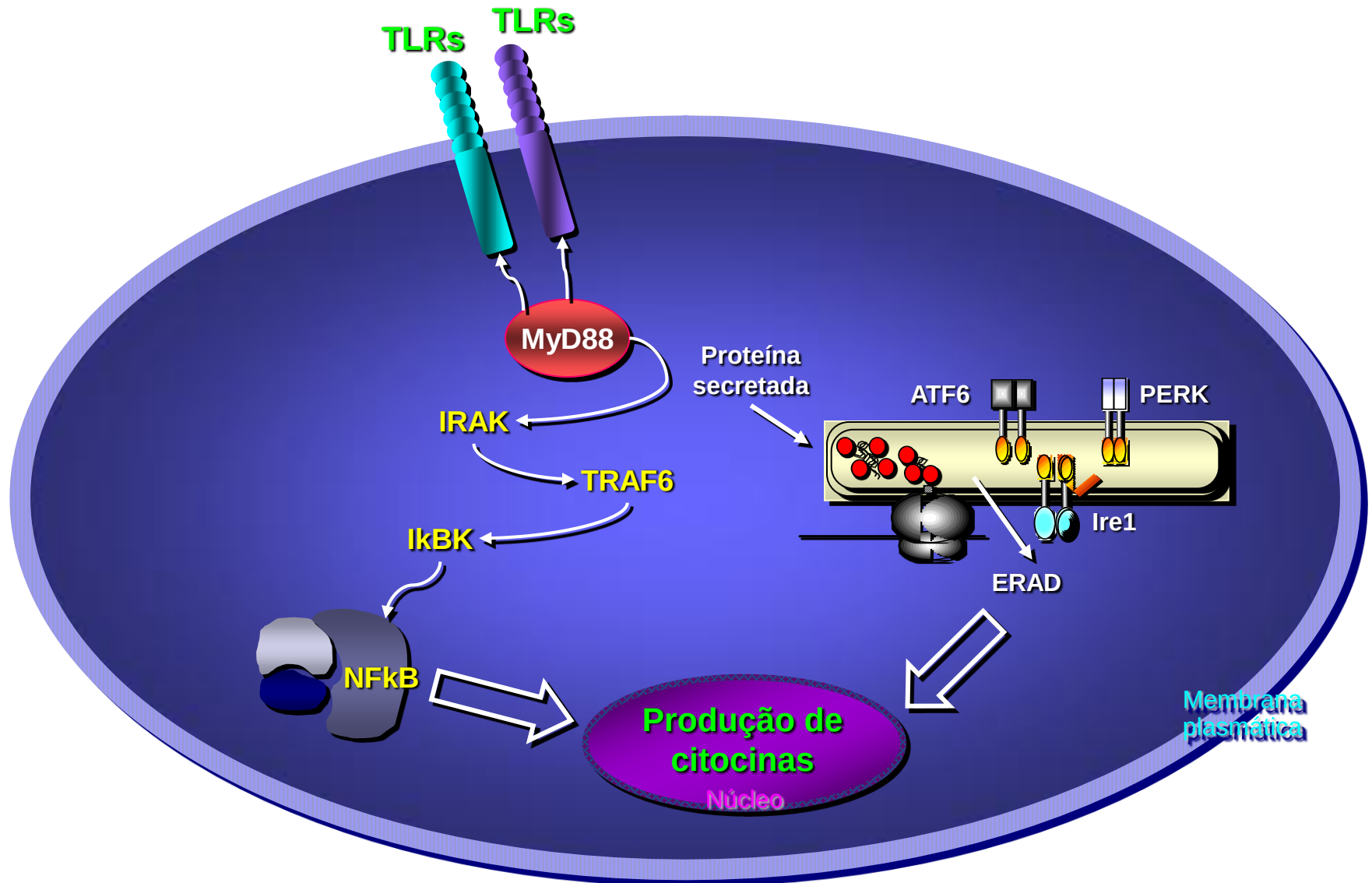




## Highlights

- Energy balance is normally tightly regulated by feedback signals and stored nutrients.
- In our modern world, cognitive and emotional factors can override balance regulation.
- Cognition and emotions can in turn be modulated by signals of energy availability.

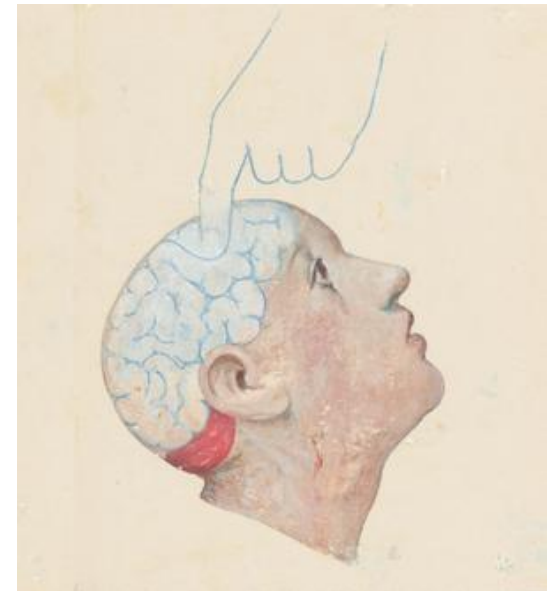
# Estresse de Retículo Endoplasmático e TLRs

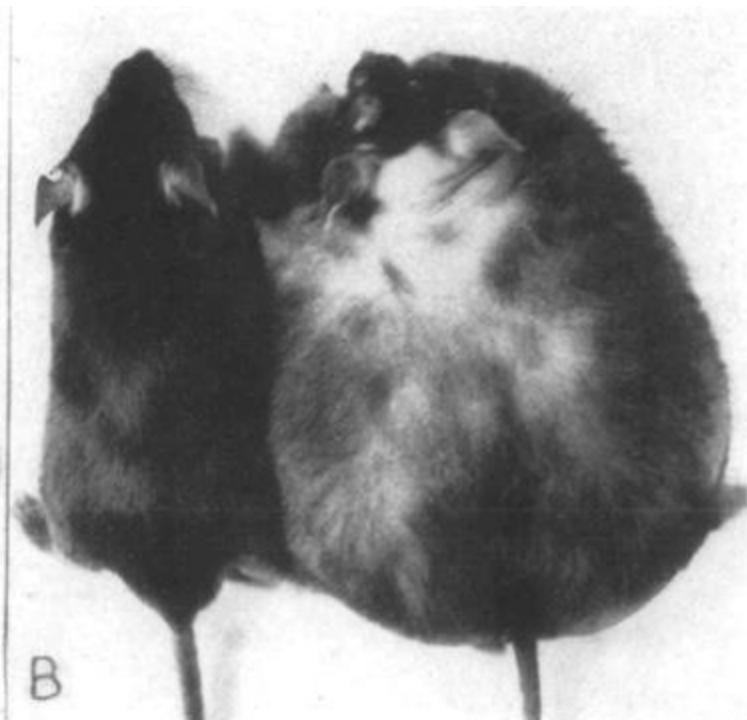
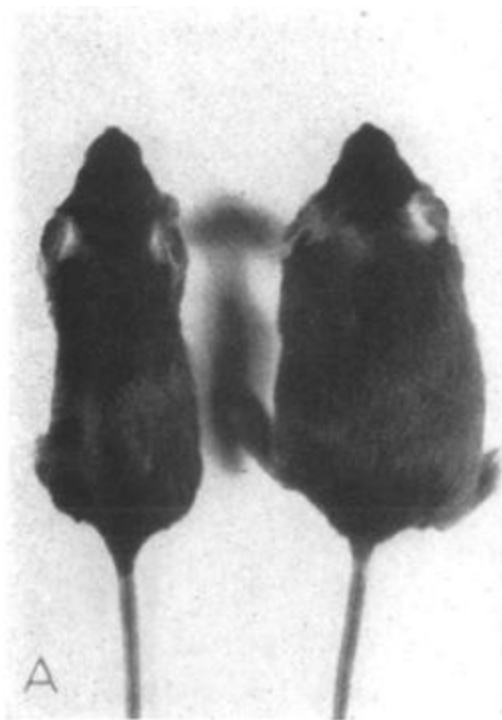


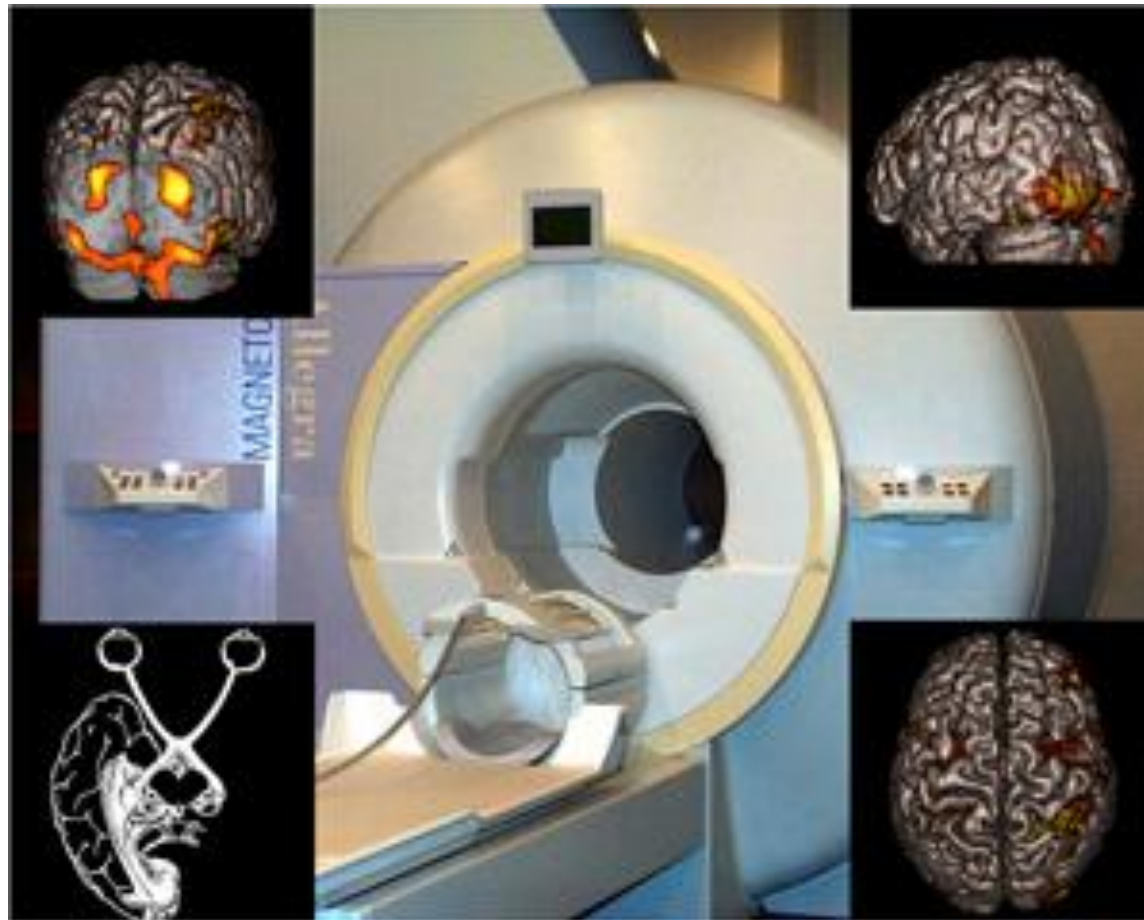
Dietas ricas em gordura e obesidade x resistência à insulina e diabetes tipo 2

## Drogas anti-obesidade

- Catecolaminérgicas
- Serotoninérgicas
- Catecolaminérgicas e Serotoninérgicas
- Inibidoras da lipase intestinal







# Prevalência da obesidade no Brasil

**Segundo o IBGE (2008 e 2009), a obesidade atinge:**

- ✓ **12,4% dos homens e**
- ✓ **16,9% das mulheres com mais de 20 anos,**
- ✓ **4,0% dos homens e**
- ✓ **5,9% das mulheres entre 10 e 19 anos**
- ✓ **16,6% dos meninos e**
- ✓ **11,8% das meninas entre 5 a 9 anos.**



## Eficácia desses medicamentos

- Até o presente momento não existe uma droga totalmente segura e eficaz para o tratamento da obesidade.
- Muitas delas ainda estão em fase de testes e os efeitos colaterais observados são preocupantes

# COMPONENTES DO GASTO ENERGÉTICO

## GASTO ENERGÉTICO TOTAL

```
graph TD; A[GASTO ENERGÉTICO TOTAL] --> B[Taxa de metabolismo basal: 60 a 70% do gasto energético]; A --> C[Efeito térmico dos alimentos: 5 a 15% do gasto energético]; A --> D[Efeito térmico do exercício: 20 a 30% do gasto energético total];
```

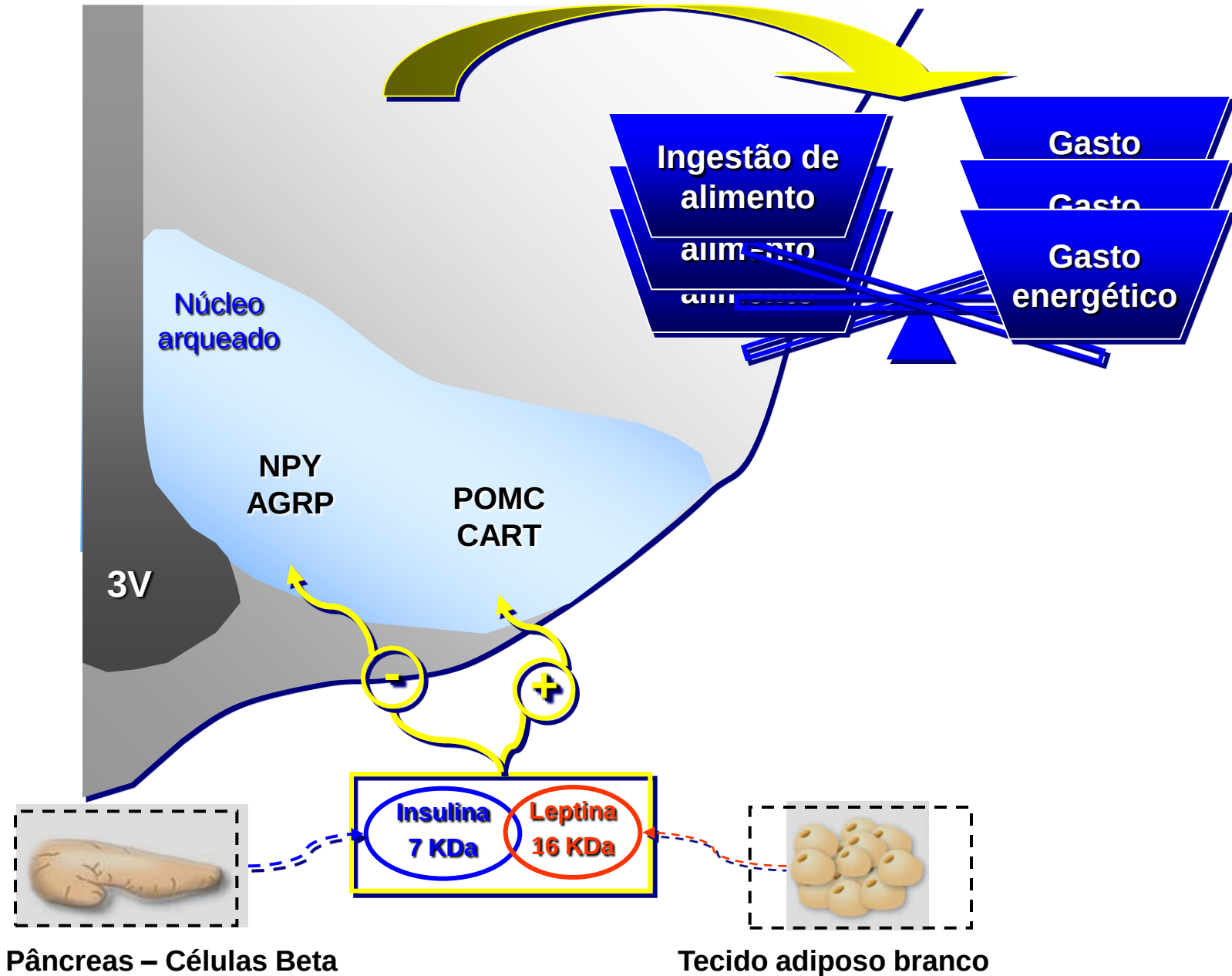
The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a box labeled 'GASTO ENERGÉTICO TOTAL'. A vertical line descends from this box and splits into three horizontal lines, each leading to a separate box below. The left box is 'Taxa de metabolismo basal: 60 a 70% do gasto energético', the middle box is 'Efeito térmico dos alimentos: 5 a 15% do gasto energético', and the right box is 'Efeito térmico do exercício: 20 a 30% do gasto energético total'.

**Taxa de metabolismo basal: 60 a 70% do gasto energético**

**Efeito térmico dos alimentos: 5 a 15% do gasto energético**

**Efeito térmico do exercício: 20 a 30% do gasto energético total**

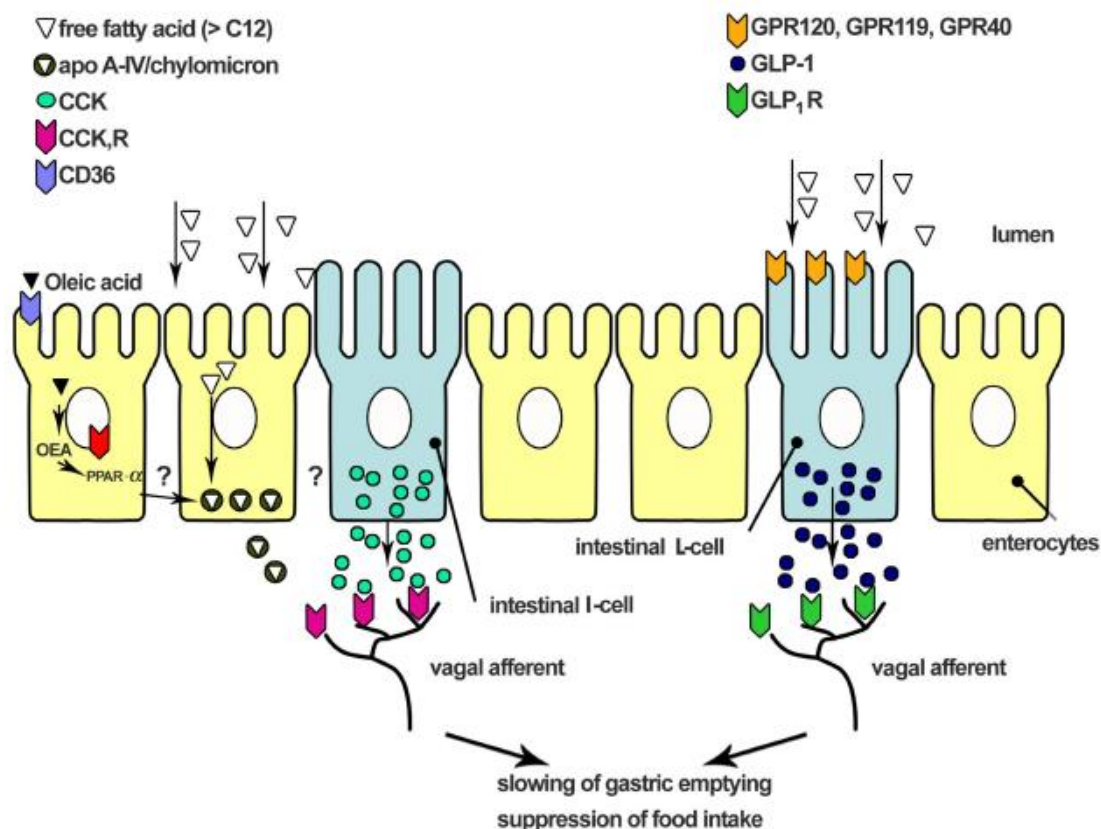
# Resistência à Insulina e Leptina no hipotálamo: Causa da obesidade?



## Manutenção do sobrepeso

- O organismo tende a manter o maior peso
- Grelina está aumentada após perda de peso
- Gasto energético basal é diminuído após perda de peso

# Controle da fome por lipídios



Efeitos atenuados pela ingestão de HFD

Efeitos potentes provocada pela gordura na função gastrointestinal, incluindo alterações na função motora e na secreção de peptídeos intestinais, que levam à supressão do apetite e da ingestão energética.

# CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO DA OBESIDADE

## 1) Diagnóstico quantitativo (antropometria):

↘ Massa corpórea:  $IMC (kg/m^2) = \text{Peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$

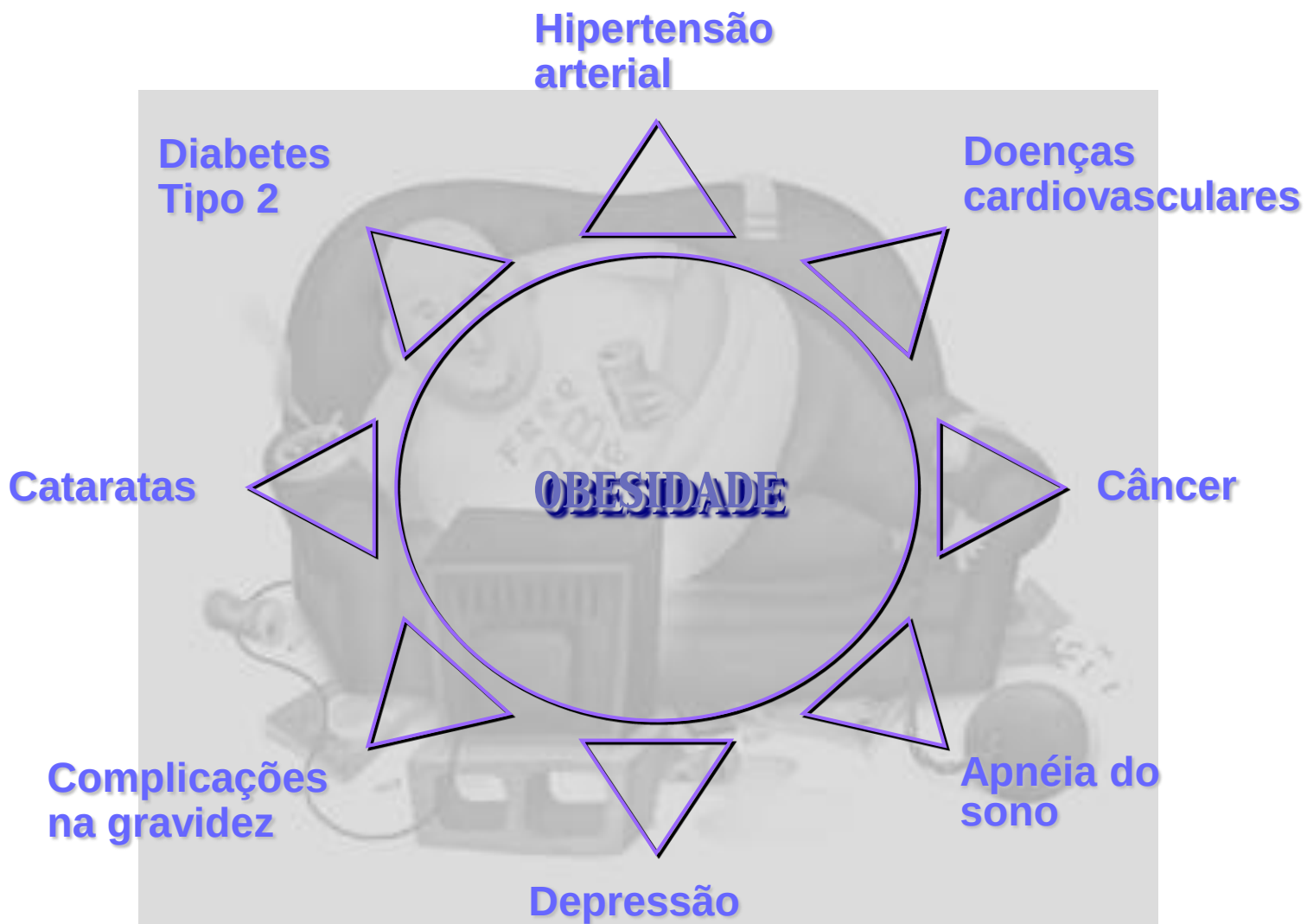
| Classificação    | Pontos de corte do IMC (kg/m2) |  |
|------------------|--------------------------------|--|
| Normal           | 18,5-24,99                     |  |
| Sobrepeso        | $\geq 25,00$                   |  |
| Pré-obeso        | 25,00-29,99                    |  |
| Obeso            | $\geq 30,00$                   |  |
| Obeso classe I   | 30,00-34,99                    |  |
| Obeso classe II  | 35,00-39,99                    |  |
| Obeso classe III | $\geq 40,00$                   |  |

Fonte: Adaptado do WHO 1995, WHO 2000, WHO 2004



## Bibliografia

- Vannucchi H, Marchini JS. Nutrição e Metabolismo. Nutrição Clínica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2007.
- Gibney MJ, Macdonald IA, Roche HM. Nutrição e Metabolismo. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
- Vitolo MR. Nutrição da Gestação ao Envelhecimento. Rio de Janeiro, Rubio, 2008.
- Cuppari L. Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto. Barueri, Manole, 2002.







**Projeção da OMS para 2025:**

↳ **50% dos norte-americanos**

↳ **25% dos brasileiros**

**Estarão obesos**

# Diagnóstico

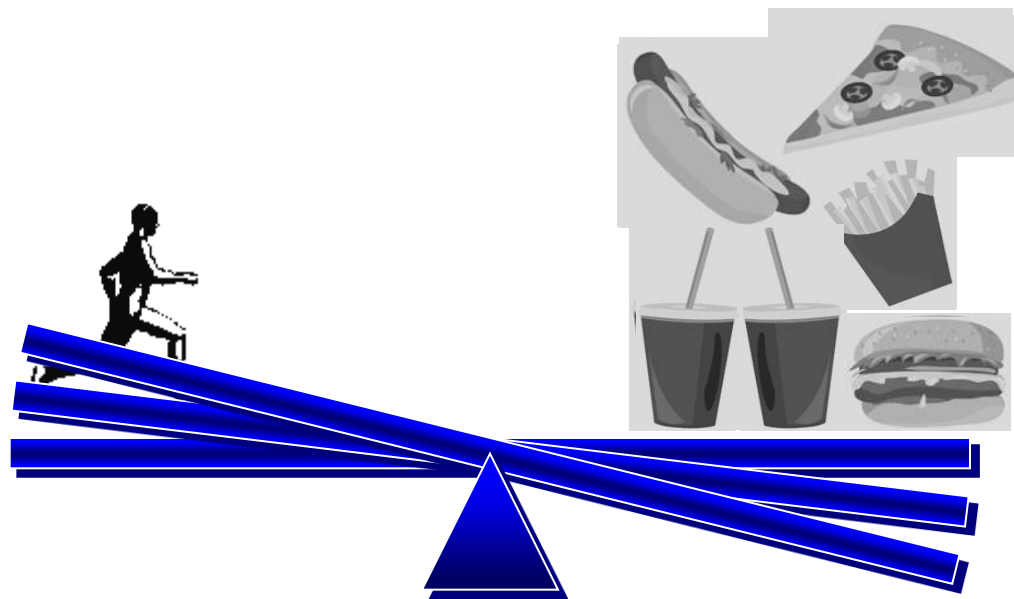


$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (em quilos)}}{\text{altura}^2 \text{ (em metros)}}$$

| IMC                   | Classificações        |
|-----------------------|-----------------------|
| Menor do que 18,5     | Abaixo do peso normal |
| 18,5 - 24,9           | Peso normal           |
| 25,0 - 29,9           | Excesso de peso       |
| 30,0 - 34,9           | Obesidade classe I    |
| 35,0 - 39,9           | Obesidade classe II   |
| Maior ou igual a 40,0 | Obesidade classe III  |

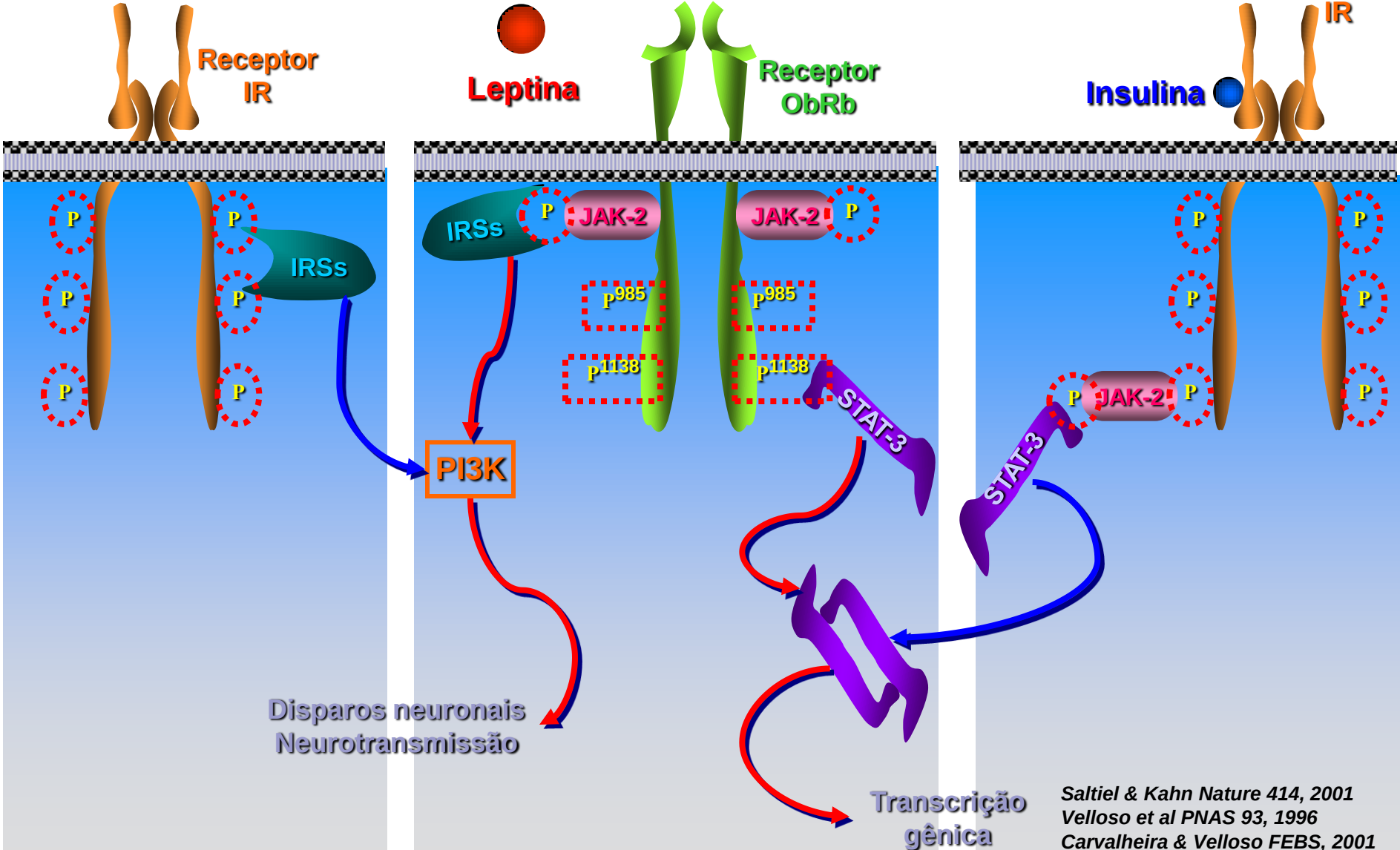
*Classificação segundo a OMS a partir do IMC*

# Obesidade



# Vias de sinalização envolvidas com a fome e termogênese

## ● Insulina



Saltiel & Kahn Nature 414, 2001  
Velloso et al PNAS 93, 1996  
Carvalho & Velloso FEBS, 2001

- 
- Click on image to enlarge

# Obesidade Infanto-Juvenil - EUA

