

Pasado, Presente y Futuro del tratamiento Farmacológico de la Obesidad

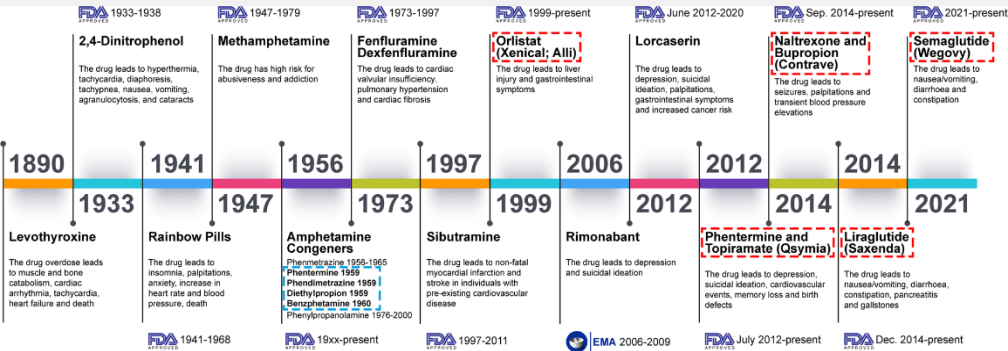
Mg. Dra. Tatiana Roy



Desde 1975



Fármacos aprobados por la FDA



- Wen, X., Zhang, B., Wu, B. *et al.* Vías de señalización en la obesidad: mecanismos e intervenciones terapéuticas. *Sig Transduct Target Ther* 7 , 298 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01149-x>



Desde 1975



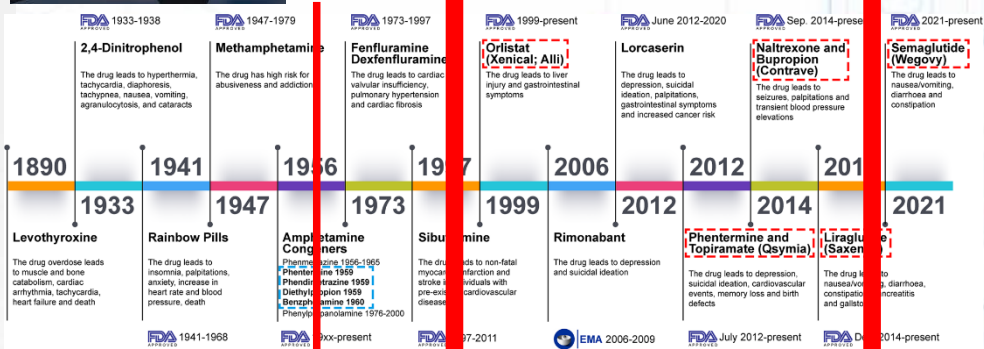
Clinical Pharmacology & Therapeutics

Supplement – Long-Term Weight Control: The National Heart, Lung, and Blood Institute Funded Multimodal Intervention Study

Long-term weight control study: Conclusions

Michael Weintraub MD

First published: May 1992 | <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.76> | Citations: 75



trastornos psicológicos que llevaban a comer de más, “débil de voluntad”, culpable de su obesidad. no se consideraba una enfermedad crónica

1960
fármacos anorexígenos, por períodos cortos curar la obesidad miedo a la farmacodependencia de las anfetaminas

1992

3,5 años dieta, ejercicio y phentermina + fenfluramina (phenfen). PP y mantenimiento. concepto importante, “enfermedad metabólico crónico”

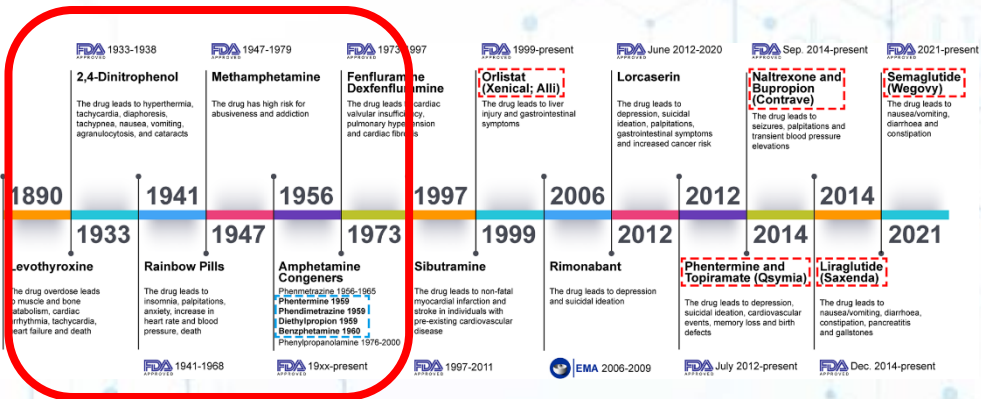
Tto individualizado
Futuros fármacos



Pasado



Desde 1975



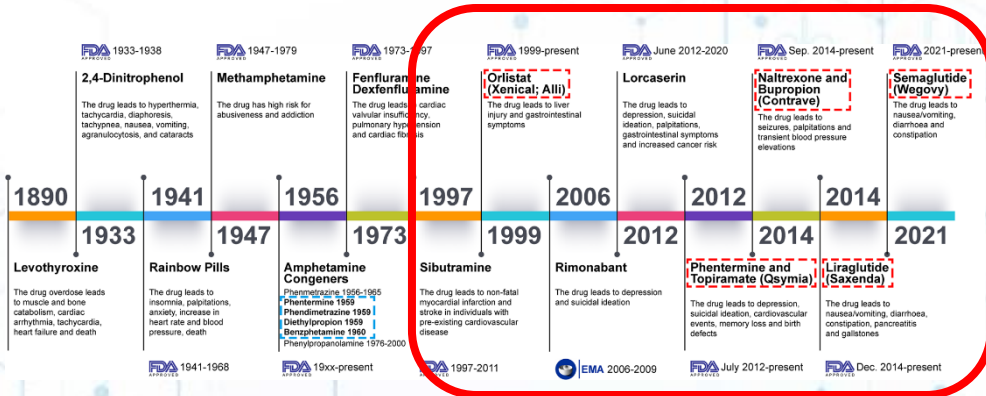
- Mujer, 50 años, t:1,60m, P:112 kg murió por abuso de levotiroxina. Otro Caso sobre el uso de extracto de tiroides derivado de oveja para aumentar la tasa metabólica.
- 1941, Clark & Clark combinaron anfetamina y levotiroxina, lo llamaron las píldoras arcoíris, primeras píldoras para adelgazar comerciales. 1968, FDA prohibió su fabricación debido a q mataron a más de 60 personas.
- 1997 se retiró Fenfluramina por alteraciones de las válvulas cardíacas.



Presente



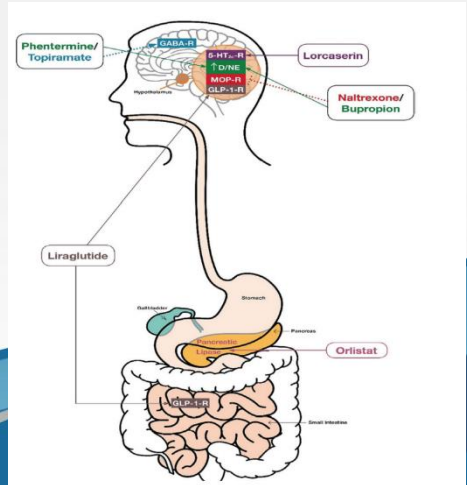
Desde 1975



- 2006, Rimonabant: bloqueador altamente selectivo del receptor Cannabinoide1, modula la alimentación homeostática y hedónica. Antagonizó CB1 en el área tegmental ventral y la amígdala, provocó depresión e ideación suicida.
- 2012: lorcaserina, agonista del receptor 5-HT2C altamente selectivo, su afinidad por otros receptores 5-HT se reduce. Interrupción aumento de tasas de cáncer.
- 2020: setmelanotida, AR de melanocortina-4 (MC4R), ≥6 años con deficiencia de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 y LEPR

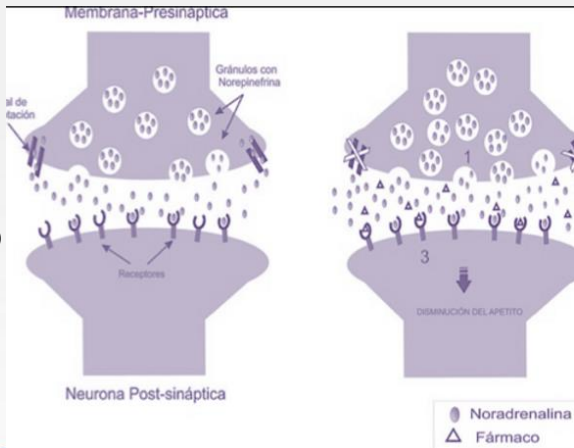
Fármacos aprobados por la FDA

- A corto plazo:
 - **Fentermina**
 - fendimetrazina
 - dietilpropión
 - benzofetamina
- A largo plazo:
 - **Orlistat**
 - **Fentermina – Topiramato**
 - **Bupropion – Naltrexona**
 - **Liraglutide**
 - **Semaglutide**
 - **Tirzepatide**



FENTERMINA

- Actúa a nivel del hipotálamo, incrementando la disponibilidad de neurotransmisores anorexígenos como **noradrenalina**.
- FDA: 1959



INDICACION

- Dar a **primera hora del día** para disminuir los efectos adversos.
- Dosis: 8 a 37,5 mg/d
- LP: 15 a 30 mg/d

EFFECTOS ADVERSOS:

- Nerviosismo
- **Boca seca**
- Constipación
- Aumento PA
- Cefalea
- **Insomnio**

CONTRAINDICACION

- **Embarazo y lactancia**
- Enf CV
- Antec de convulsiones
- **HTA no controlada**
- Historia de abuso de sustancias o alcohol
- Desorden de ansiedad
- Hipersensibilidad a drogas simpaticomiméticas
- **Hipertiroidismo**
- **Glaucoma**
- Tratamiento con IMAO

INTERACCIONES

- **IMAO:** suspender 2 a 3 semanas (crisis HTA)
- **Antidepresivos tricíclicos:** crisis HTA y arritmias
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina:** valvulopatías e Hipertensión Pulmonar
- **ALCOHOL**

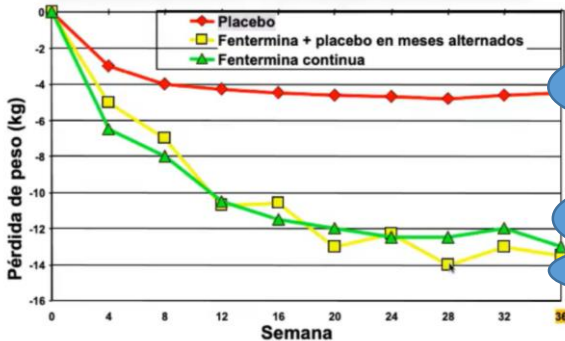


Desde 1975

Efecto de la terapia continua e intermitente

Comparison of Continuous and Intermittent Anorectic Therapy in Obesity

J. F. MUNRO,* M.B., M.R.C.P.E.D.; A. C. MACCUIH,* M.B., CH.B.
ELIZABETH M. WILSON,* S.R.D.; L. J. P. DUNCAN,* M.B., B.S.C., F.R.C.P.E.D.



Munro JF, MacCuish AC, Wilson AM y col. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. Br Med J. 1968;1:352-354

Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. Br Med J. 1968 Feb 10;1(5588):352-4. doi: 10.1136/bmj.1.5588.352. PMID: 15508204; PMCID: PMC1984840.

- Randomizado a doble ciego, placebo
- 36 semanas – mujeres de 21 a 60 años. Se indico dieta 1000 Kcal/d
- 108 pacientes
- Fentermina 30mg/d
- Fentermina intermitente con placebo

4,8 Kg

12,2 kg

13 kg



Desde 1975

LEAP

Long-Term Effectiveness of the Anti-Obesity Medication Phentermine

- ensayo aleatorizado y controlado con placebo
- efectos a largo plazo de la fentermina (24mg) sobre el peso, la presión arterial, otros resultados de salud y la seguridad.
- 24 semanas
- 1000 pacientes
- 2022 - 2026

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05176626>

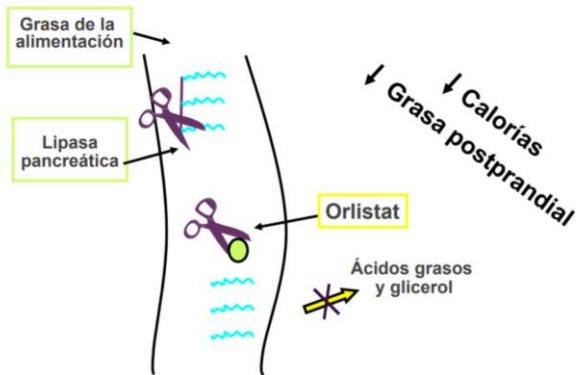


Desde 1975

ORLISTAT

FDA: 1999
EMA: 1998
ID

Orlistat reduce el 30% de la grasa exógena



Garvey WT, Mechanick JJ, Brett EM, et al; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(suppl 3):1-203.

Desde 1975

INDICACION

- Dosis: 60 - 120mg c/8hs
- Uso:
Prediabetes
Dislipidemia
no tolerancia a fármacos de origen central estreñimiento crónico **adolescentes**

EFFECTOS ADVERSOS:

- Urgencia Fecal
- Diarrea
- Dolor abdominal
- **Esteatorrea**
- Flatulencias
- Meteorismo
- Incontinencia fecal

CONTRAINDICACION

- Embarazo y lactancia
- **Malabsorción intestinal**
- **Colestasis** - colelitiasis
- **Nefrolitiasis**
- Hepatitis toxica o IH

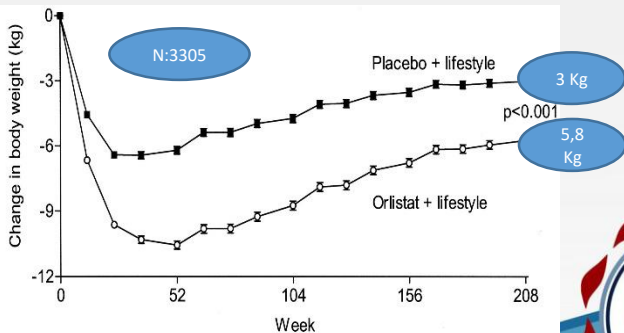
INTERACCIONES

- Absorción de vitaminas liposolubles
- Levotiroxina
- Warfarina
- Anticonvulsivantes (ácido valproico)
- Gabapentina
- Ciclosporina

XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study

A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients

Jarl S. Torgerson, MD, PHD¹, Jonathan Hauptman, MD², Mark N. Boldrin, MS² and Lars Sjöström, MD, PHD¹



- Año: 1998
- Prospectivo, doble ciego, 4 años
- PP mas 5% = 52,8%
- **disminución del 37% en la progresión a dm2 en pctes con pre diabetes**



Desde 1975

FENTERMINA - TOPIRAMATO

- FDA Julio 2012
- MA: Aumenta la disponibilidad de NA/ Modulador del Receptor GABA
- **Inhibe el apetito**
- **Aumento de la Saciedad**
- **Aumenta el gasto energético, mejora el metabolismo basal**



Desde 1975

INDICACION

- Dosis:
 - 3,75/23mg/d
 - 7,5/46mg/d
 - 11,25/69mg/d
 - 15/92mg/d
- Uso:
Menor dosis posible

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Boca seca**
- Estreñimiento
- Cefalea
- Ansiedad
- Elevación de PA
- Taquicardia
- **insomnio**
- **Disgeusia**
- **Parestesias**
- **Depresión**
- Somnolencia
- Deterioro de la memoria
- mareos

CONTRAINDICACION

- Embarazo y lactancia
(topiramato es teratogénico)
- HTA no controlada
- Coronariopatía
- Arritmias
- **Glaucoma**
- Cálculos renales
- Prolongación del QT
- Hipertiroidismo

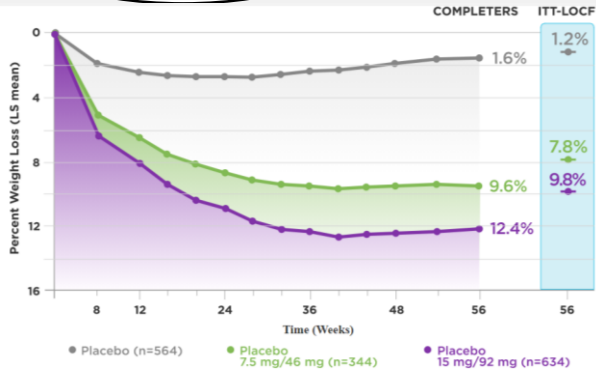
INTERACCIONES

- IMAO



Desde 1975

ESTUDIO CONQUER



N: 2487, hasta 70 años,
IMC de 27 a 45 kg/m²

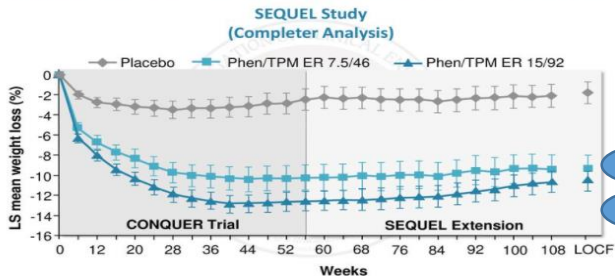
PP 5%
70% vs 62% vs 21%



Desde 1975

ESTUDIO SEQUEL

Effect of Phentermine/Topiramate ER on Weight Loss in Obese Adults Over 2 Years



Placebo n:	227	227	227	208	197	227
Phen/TPM 7.5/46 n:	153	152	153	137	129	153
Phen/TPM 15/92 n:	295	295	295	268	248	295

Data are shown with mean (95% CI).

Phen/TPM ER = phentermine/topiramate extended release.

Garvey WT, et al. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):297-308.

NALTREXONA/BUPROPIÓN

- **Naltrexona:** antagonista del receptor opioide
- **Bupropión:** inhibidor leve de la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina.
- **FDA: 2014. EMA: 2015.**

- **acciones complementarias en el SNC:**
 - activación de la vía anorexigénica,
 - amortiguación de las vías de recompensa
 - la reducción del comportamiento de alimentación compulsiva y el placer de alimentarse.

Endocrinología Polonia 2018; 69 (4)

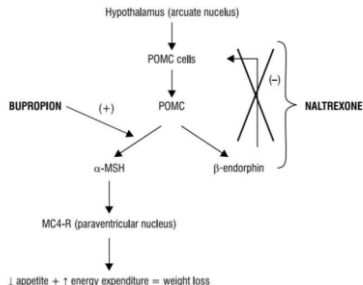


Figura 1. Mecanismo de acción de naltrexona y bupropión
POMC: proopiomelanocortina, γ -MSH : hormona estimulante de melanocitos γ , MC4-R : receptor de melanocortina 4

COR-I: Greenway FL, et al. Lancet 2010; 376: 595–605 COR-II: Apovian CM, et al. Obesity 2013; 21: 935-943.

INDICACION

Dosis progresiva:

- 4/90 mg
- 8/90 mg

ID:

- Hambre emocional
- Búsqueda de placer en la comida
- Picoteo o atracones
- Estado de animo bajo/depresión

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Náuseas**
- Estreñimiento
- Cefaleas
- Mareos
- Insomnio
- Dispepsia
- **Aumento FC/PA**

CONTRAINDICACION

- Embarazo y lactancia
- **PA no controlada**
- Epilepsia - **convulsiones**
- Anorexia o Bulimia
- Depresión severa
- Tto de dependencia de alcohol, BDZ
- Tto con Opioides, IMAO,
- SCA/ IH / IR / ictus

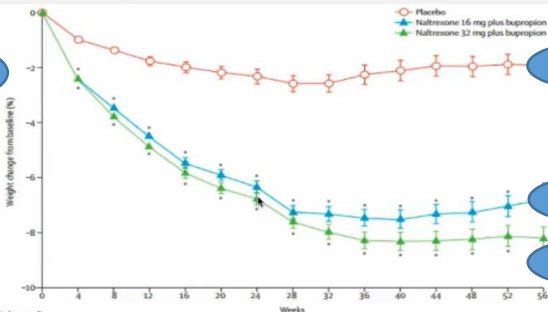
PRECAUCIONES

- T. Bipolar
- Glaucoma ángulo estrecho
- Migraña
- Arritmia
- ERC mod
- **Riesgo de pensamientos suicidas**



COR: Contrave Obesity Research

N: 2322



1,2%

6,4%

9,2%

- Estudio fase 3 multicéntrico aleatorizado, doble ciego comparado con placebo

PP 5%

48% VS 16%

Number of participants by visit (observed)

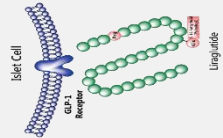
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Placebo	507	463	420	394	365	353	327	318	308	302	296	291	289	277	
Naltrexone 16 mg plus bupropion	467	410	373	351	346	341	311	311	302	297	300	284	283	273	
Naltrexone 32 mg plus bupropion	467	411	391	372	365	361	343	327	321	316	311	305	298	284	

©Grimley FI et al. Lancet 2010; 376: 595 - 605



Desde 1975

LIRAGLUTIDE



- GLP-1 se libera en las células L tras la ingesta de alimentos.
- AGLP1: Homología del 97% con mayor vida media.

- **FDA Y EMA: 2009 DM2**
- **FDA: 2014 obesidad. 2015 EMA**

- **SNC:** Vías melanocortinas (POMC)
Inhibe las neuronas orexigenas
(neuropéptido Y)

- **Gástrico:**
enlentecimiento del vaciado,
sensación de plenitud y saciedad

GLP-1



↓ appetite
↓ food intake

↑ nausea



↑ insulin,

↓ glucagon



↓ gastric emptying



↑ lipolysis



↑ cardioprotection

↑ heart rate

INDICACION

Dosis:

- DM2: 1,8mg/d
- Obesidad: 3mg/d
- Adm SC

ID:

- DM2
- SOP
- IC
- Trastornos psiquiátricos
- Ob Monogénica
- adolescentes

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Nauseas**
- vómitos
- Intolerancia gastrointestinal
- Diarrea
- Estreñimiento
- Cefalea
- Dispepsia
- **Aumenta FC**
- Fatiga

CONTRAINDICACION

- Embarazo y lactancia
- **MEN 2**
- **Carcinoma Medular de Tiroides**
- Colecistitis Aguda
- Pancreatitis Aguda

PRECAUCIONES

- EII
- Gastroparesia
- ERC (FG menor a 15)
- Enfermedad Hepática avanzada
- IC fase IV
- Colelitiasis
- Antec de pancreatitis

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2015

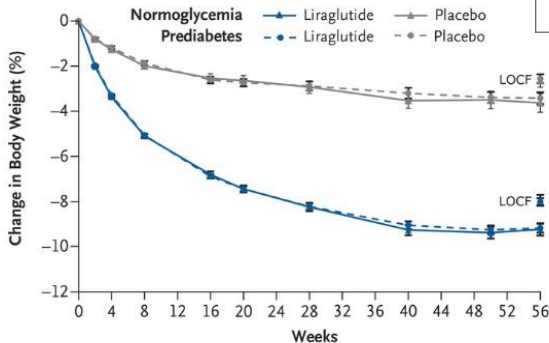
VOL. 373 NO. 1

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

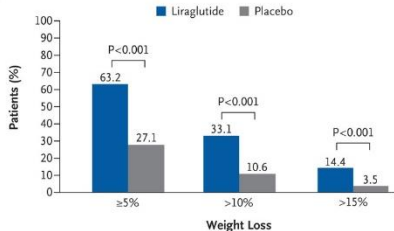
Xavier Pi-Sunyer, M.D., Arne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, M.D., Frank Greenway, M.D., Alfredo Halpern, M.D., Michel Kropff, M.D., Ph.D., David C.W. Lau, M.D., Ph.D., Carel W. le Roux, F.R.C.P., Ph.D., Rafael Violante Ortiz, M.D., Christine Bjørn Jensen, M.D., Ph.D., and John P.H. Wilding, D.M.,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

N: 3731

A



B



2,6%

8%

Mas del 33%
disminuyo mas
del 10% de
PESO

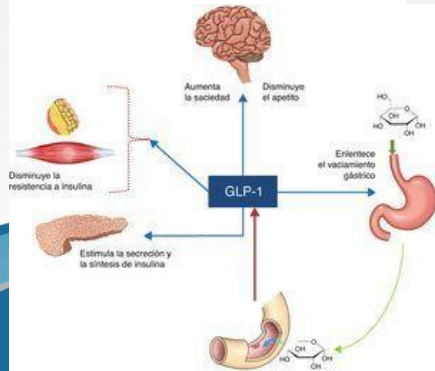


Desde 1975

SEMAGLUTIDE

- Agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)
- **Uso:**
 - DM2: 1mg/sem
 - Obesidad: 2,4 mg/sem
- **Mecanismo = AGLP1**

FDA: junio 2021



ORIGINAL ARTICLE

Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity

John P.H. Wilding, D.M., Rachel L. Batterham, M.B., B.S., Ph.D., Salvatore Calanna, Ph.D., Melanie Davies, M.D., Luc F. Van Gaal, M.D., Ph.D., Ildiko Lingray, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Barbara M. McGowan, M.D., Ph.D., Julio Rosenstock, M.D., Marie T.D. Tran, M.D., Ph.D., Thomas A. Wadden, Ph.D., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Koutaro Yokote, M.D., Ph.D., Niels Zeuthen, M.Sc., and Robert F. Kushner, M.D., for the STEP 1 Study Group*

N =1961

Peso promedio: 105,3 kg
IMC promedio: 37,9
68 semanas
Inicia PP 4ª semana
Punto máximo 60 semanas

PRIMARY OUTCOME

-14.9

percentage change
in body weight %
P<0.001

-2.4

86.4

weight reduction of at least 5%
P<0.001

31.5

SECONDARY OUTCOME

-15.3

Mean change in body weight from
baseline to week 68 (kg)
diff -12.7 kg; 95% CI, -13.7 to -11.7

-2.6

Conclusion: In participants with overweight or obesity, 2.4 mg of semaglutide once weekly plus lifestyle intervention was associated with sustained, clinically relevant reduction in body weight.

John P.H. Wilding, et al. NEJM, 2021; 384:989-1002

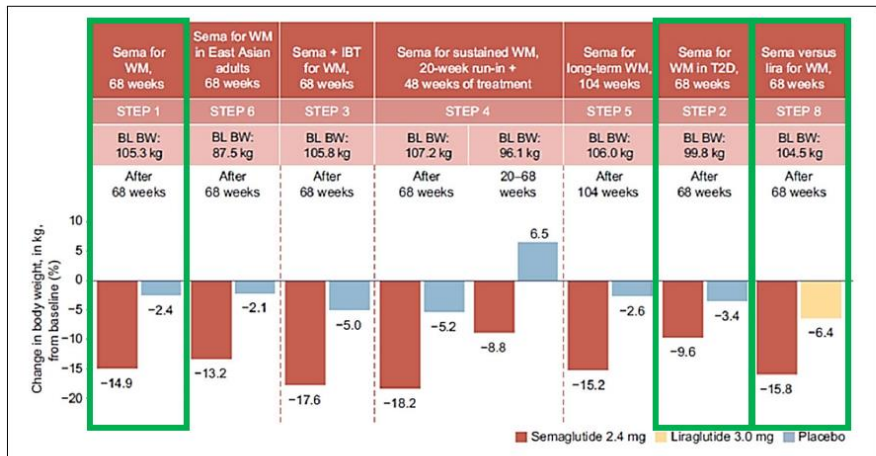
Visualme



Desde 1975

Overview of STEP Trials:

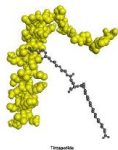
Once-weekly semaglutide 2.4 mg for weight loss



From Lau D, et al. Expert Review of Clinical Pharmacology 2022;15:251-68



Tirzepatide



- GIP: secretado por células K del yeyuno en respuesta a la ingesta de alimentos.
- **Una molécula peptídica diseñada a partir del GIP nativo, modificado para unirse al GIP y GLP1,**
- afinidad de unión al receptor GIP comparable al GIP nativo y una afinidad 5 veces menor al receptor GLP-1 que la del GLP-1 nativo.
- Primera combinación de hormonas enteropancreáticas
- subcutáneo, semanal. Vida media: aprox 5 días (116,7 hs)
- mayo de 2022: DM2 (Mounjaro)
- **Noviembre 2023 FDA y EMA: Obesidad**



GIP = glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP-1R = glucagon-like peptide-1

1. Coskun T, et al. Mol Metab. 2018;18:3-14. 2. Heise T, et al. Lancet. 2022;10(6):P418-429. doi:10.1016/S2213-8587(22)00085-7 3. Unva S, et al. Diabetes. 2020;69(Suppl. 1):Abstract 571-P. 4. Unva S, et al. Clin Pharmacokinet. 2021;60(8):1049-1059.

Desde 1975

Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach

- ↓ Gastric Emptying

Systemic

- ↓ Hyperglycemia

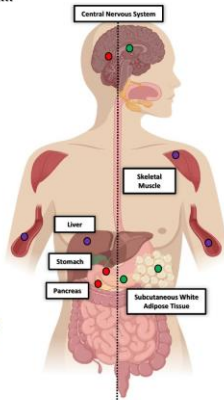
Liver

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

 Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism

 Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonism

 Indirect Action



Central Nervous System

- ↓ Food Intake
- ↓ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↑ Glucagon

Subcutaneous White Adipose Tissue

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Lipid Buffering Capacity
- ↑ Blood Flow
- ↑ Storage Capacity
- ↓ Proinflammatory Immune Cell Infiltration

Systemic

- ↓ Hyperglycemia
- ↓ Dietary Triglyceride

Skeletal Muscle

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Metabolic Flexibility
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

- Mejora de la capacidad amortiguadora de lípidos
- Mejora la secreción de insulina y reduce los niveles de glucagón dependientes de glucosa

GIP

	↓ appetite*	↓ nausea
	↑ insulin	↑ glucagon
	↓ gastric acid secretion	
	↑ lipid deposition	↑ lipogenesis

RESEARCH SUMMARY

Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

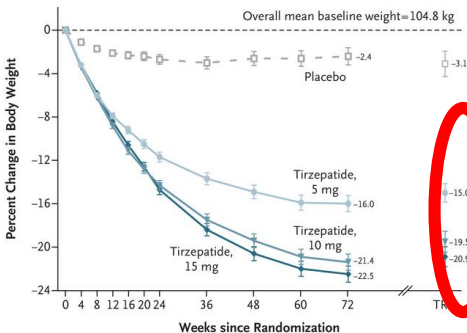
Jastreboff AM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038

N = 2539

- SURMOUNT 1
- E Fase3, Internacional, doble ciego, aleatorio, controlado con placebo
- IMC: 30 o más, o 27 o más y al menos una complicación, excluida DM
- Peso medio 104,8, IMC 38
- Sc semanal. Intervención del estilo de vida
- 72 semanas
- puntos finales: cambio porcentual en el peso y reducción de peso del 5% o más.
- sin signos de estancamiento, sugiere que puede ser mayor PP
- Interrupción: 4%

AM Jastreboff et al. N Engl J Med 2022;387:205-216.

B Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



C Participants Who Met Weight-Reduction Targets (treatment-regimen estimand)



SURMOUNT 4

JAMA

QUESTION Does once-weekly subcutaneous tirzepatide, with diet and physical activity, affect maintenance of body weight reduction vs placebo in individuals with obesity or overweight?

CONCLUSION In participants with obesity or overweight, withdrawing tirzepatide led to substantial regain of lost weight, while continued treatment maintained and augmented initial weight reduction.

© AMA

POPULATION

473 Women
197 Men



Adults with overweight or obesity without diabetes

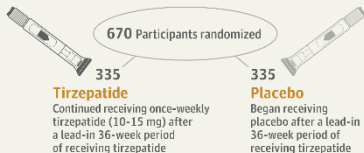
Mean age: 48 years

LOCATION

70
Medical centers
in 4 countries



INTERVENTION



PRIMARY OUTCOME

Mean percent change in weight from randomization (at week 36) to week 88

FINDINGS

Mean (95% CI) percentage change in body weight

Tirzepatide

-5.5%
(-6.8% to -4.2%)

Placebo

14.0%
(12.8% to 15.2%)

There was a significant difference in change in weight:

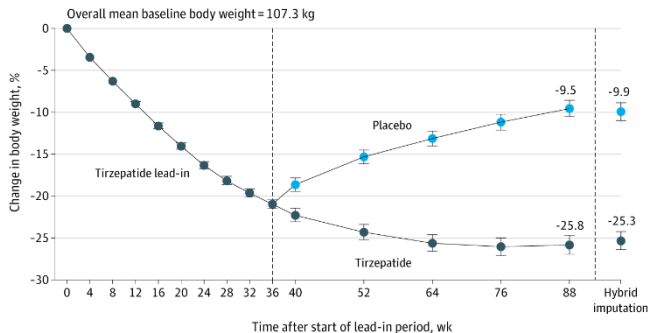
Between-group difference, **-19.4%**
(95% CI, -21.2% to -17.7%); $P < .001$

Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al; for the SURMOUNT-4 Investigators. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA*. Published online December 11, 2023. doi:10.1001/jama.2023.24945

Deside 1975

LA PARADOJA DE LA OBESIDAD: "La obesidad protege a la obesidad"

A Percent change in body weight (week 0-88)



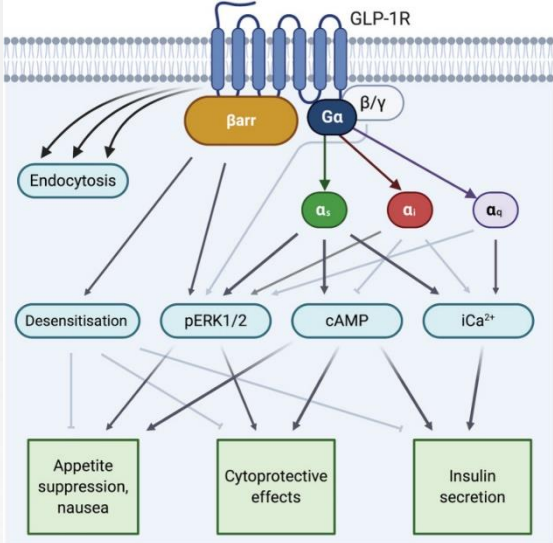
No. at risk

Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670
Tirzepatide								335	333	
Placebo								335	330	

SURMOUNT 2 – 72 sem	TIRZE VS PLACEBO EN OB – DM2	PP media 15,7% con 15 mg vs 3,3%
SURMOUNT 3 – 72 sem	TIRZE VS PLACEBO EFICACIA Y SEGURIDAD	PP adicional de 18,4% vs recuperación de peso del 2,5%

Tirzepatide development program includes obesity and obesity-related metabolic outcomes trials





- La activación del receptor GIP no está claro.
- Una teoría predominante es que la tirzepatida es un AR GLP-1 desequilibrado y sesgado con muy baja eficacia para el reclutamiento de β -arrestina, mientras que actúa como un agonista imparcial del GIP con plena eficacia para el reclutamiento de β -arrestina.
- AMPc > β -arrestina
- \uparrow Antihiper glucemia,
 \uparrow pérdida de peso (activ gip)



Jones B. The therapeutic potential of GLP-1 receptor biased agonism. Br J Pharmacol. 2022 Feb;179(4):492-510. doi: 10.1111/bph.15497. Epub 2021 May 20. PMID: 33880754; PMCID: PMC8820210.

Desde 1975

- Otras hipótesis: la activación del receptor GIP como el antagonismo del receptor GIP como mecanismos potenciales para la eficacia de tirzepatida
- la mayor evidencia sugiere que es poco probable que las respuestas fisiológicas posteriores a la activación del receptor GLP-1 dependan exclusivamente de una sola vía de señalización en particular.

Jones B. (2022). The therapeutic potential of GLP-1 receptor biased agonism. *British journal of pharmacology*, 179(4), 492–510.

Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, Capozzi ME, van der Velden WJ, Stutsman C, Cardona GR, Urva S, Emmerson PJ, Holst JJ, D'Alessio DA, Coghlan MP, Rosenkilde MM, Campbell JE, Sloop KW. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020 Sep 3;5(17):e140532.



Desde 1975

hoy



Desde 1975

Farmacoterapia VO en PY

Fentermina



18,75 mg
37,5 mg

18,75
37,5



Orlistat



120 mg



**Fentermina /
Topiramato**

3,75 – 23 mg



7,5 – 46 mg

15 – 92 mg



**Naltrexona/
Bupropión**



8 – 90 mg

	AM <small>Hay que comer alimentos</small>	PM <small>Hay que estar despierto</small>
Week 1	1 pill in AM	N/A
Week 2	1 pill in AM	1 pill in PM
Week 3	2 pills in AM	1 pill in PM
Week 4 and Beyond	2 pills in AM	2 pills in PM



Desde 1975

En PY - inyectables

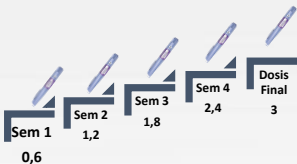
Liraglutide



1,8 mg



3 mg



Semaglutide



1 mg



2,4 mg



Dp de 12 sem de tratamiento no se logra el descenso del 5% (FT) o 4% (Liraglutide), la medicación deberá ser discontinuada

1ra a 4ta Semana
0.25mg = 0.2ml

Inic

5ta a 8va Semana
0.5mg = 0.4ml

9na a 12va Semana
1mg = 0.8ml

13va Semana
en adelante
2mg = 1.5ml

Max



Futuro



Desde 1975

GLP-1 agonists

GLP-1 Injectable

- 3 Semaglutide 7.2mg - NN

GLP-1 Oral

- 3 Semaglutide 50mg* - NN
- 3 Orforglipron - Eli Lilly
- 2 Danulipron - Pfizer
- 1 CT996 - Carmot Therapeutics

Key:

1 Phase 3

2 Phase 2

3 Phase 1

Pre clinical

GLP-1 + GIP agonists

- 3 Tirzepatide* - Eli Lilly
- 1 SCD-094 - Scobia Pharma
- 1 YK2735 oral/subcut - Viking Therapeutics
- 1 CT388 - Carmot Therapeutics

GLP-1 + GIP antagonist

- 2 AMG 133 - Amgen

GIP agonist

- 1 ZP6590 - Zealand Pharma

GLP-1 + GIP + Glucagon agonist

- 3 Retatrutide - Eli Lilly
- 1 HM15211 - Hanmi Pharmaceutical

GLP-1 + glucagon agonists

- 3 Survodutide - Boehringer Ingelheim
- 2 Efinopegdutide - Hanmi Pharmaceutical
- 2 Mazdutide - Eli Lilly
- 2 Pemvidutide ALT-801 - Altimmune

Glucagon agonist

- 1 HM15136 - Hanmi Pharmaceutical

amylin agonists

- 2 Cagriintide- NN
- 1 Long acting amylin agonist - Eli Lilly
- 1 ZP8396 - Zealand Pharma
- 1 AZD6234 - AstraZeneca

GLP-1 + amylin agonists

- 3 CagriSema - NN
- 1 Oral amycretin - NN

PYY agonists

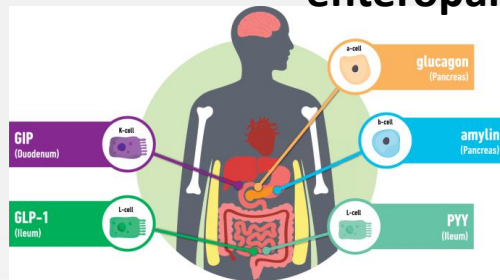
- 2 NNC0165-1875 - NN
- 1 NNC0165-1562 - NN
- 1 Y-14 - Zhipp

GLP-1 + PYY agonists

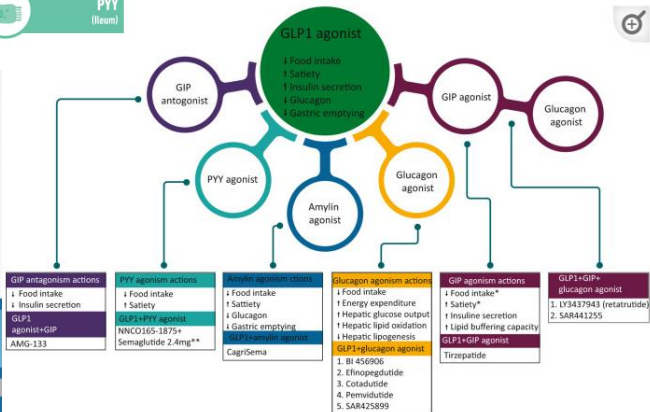
- 2 NNC0165-1875 + Semaglutide - NN
- 1 NNC0165-1562 + Semaglutide - NN

Combinación de hormonas enteropancreáticas

agentes con mecanismos de acción diferentes a las hormonas enteropancreáticas (bimagramab) pueden mejorar la composición corporal durante la PP. Ensayos clínicos de fase inicial.



combinaciones de GLP-1 con otras hormonas enteropancreáticas con acciones complementarias y/o potencial sinérgico



What is the pipeline for future medications for obesity? Eka Melson. 2024 International Journal of Obesity; <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>

Nombre	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Compañía	Fecha de finalización prevista	Gobierno de ensayos clínicos	Otras indicaciones
Ensayos de obesidad de fase 3							
Semaglutida*	50 mg	PO, DE	GLP-1 AR	Novo Nordisk	Terminado	NCT05035095	Fase 3 - DT2
Orforglipron	N / A	PO, DE	GLP-1 AR	Eli Lilly	Septiembre-2027	NCT05869903	Fase 3: diabetes tipo 2, resultados CV en diabetes tipo 2
Semaglutida	7,2 mg	SC, OW	GLP-1 AR	Novo Nordisk	N / A	N / A	N / A
CagriSema	2,4 mg/2,4 mg	SC, OW	GLP-1 RA + Amilina RA	Novo Nordisk	Octubre-2026	NCT05567796	Fase 3: diabetes tipo 2, resultados CV
Sobrevudítud	3,6 a 6 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Boehringer Ingelheim	Terminado	NCT04667377	Fase 2: DT2, MASH
Mazdutide	4-6 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Biológicos innovadores	abril-2024	NCT05607680	Fase 3 - DT2 Fase 1 ERC
Mazdutide	9 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Biológicos innovadores	Septiembre 2025	NCT06164873	N / A
retatrutida	4-12 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GIP RA + GCG RA	Eli Lilly	Mayo-2026	NCT05929066	Fase 3 - DT2, OA Fase 2 - ERC

Semaglutida oral 50 mg

- aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
- 68 semanas
- IMC 30 o 27 con complicaciones, sin DM2
- Semaglutida oral 50 mg PP del 17,4% vs 1,8% placebo, con mejoras en múltiples factores de riesgo cardiometabólico

THE LANCET

ARTÍCULOS | VOLUMEN 402, NÚMERO 10403, PÁGS 719-726 DE AGOSTO DE 2023

Descargar el número completo

Compra
Suscripción

Semaglutida oral, 50 mg una vez al día en adultos con sobrepeso u obesidad (OASIS 1): ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

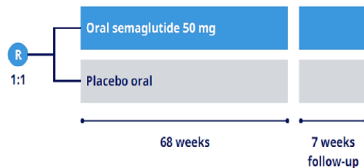
Professor Filip K Knop, MD, PhD • Yanita R Aroda, MD • Rubén D de Vale, PhD • Dr. Thomas Holst-Hansen • Peter N Laursen, PhD • Julio Rosenstock, MD • et al. [Mostrar todos los autores](#) • [Mostrar notas al pie](#)

Publicado: 25 de junio de 2023 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01185-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6) • [Check for updates](#)

OASIS-1: Phase 3 oral semaglutide for obesity

Global trial planned was started in H2 2021

Plan to include 660 patients with obesity



Semaglutida oral, 50 mg una vez al día en adultos con sobrepeso u obesidad (OASIS 1): ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Profesor Filip K Knop, MD et al. 2023.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S06736\(23\)01185-6](https://doi.org/10.1016/S06736(23)01185-6)

Desde 1975

Orforglipron

- GLP-1 RA (molécula pequeña) no peptídico, oral, una vez al día y que interactúa con el receptor de GLP-1 de una manera ligeramente diferente en comparación con el GLP-1 nativo.
- alternativa competitiva a la semaglutida oral, con una administración menos onerosa, ya que no requiere tomarse en ayunas.



Desde 1975

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 7, 2023

VOL. 389 NO. 10

Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity

Sean Wharton, M.D., Thomas Blevins, M.D., Lisa Connelly, M.D., Julio Rosenstock, M.D., Rong Liu, Ph.D., Xiaosu Ma, Ph.D., Kieren J. Mather, M.D., Axel Haupt, M.D., Edward Pratt, M.D., Christof Kazda, M.D., and Manige Konig, M.D., Ph.D., for the

N:272

- fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- Peso medio=108,7 kg. IMC medio = 37,9.
- semana 36, PP entre -9,4% y -14,7% con orforglipron vs -2,3% con placebo.
- Mejoría en todas las medidas cardiometabólicas y relacionadas con el peso preespecificadas.
- EA más comunes: gastrointestinales, leves a moderados, principalmente durante el aumento de la dosis. Interrupción: 10 a 17%.

S Wharton et al. N Engl J Med 2023;389:877-888.



Weight loss

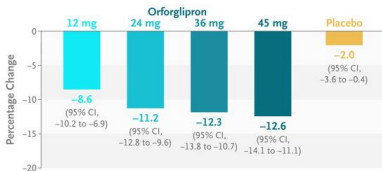


Orforglipron
12, 24, 36,
or 45 mg
(N=222)

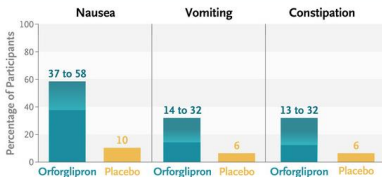
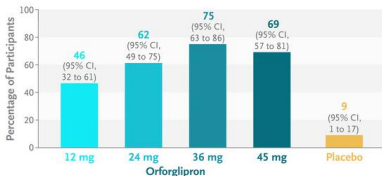


Placebo
(N=50)

Change in Body Weight at 26 Wk



Weight Reduction of ≥10% at 36 Wk



Semaglutide 7,2mg subcutaneo



Desde 1975

Coagonistas de GLP-1 y glucagón

- Glucagón: secretado por células α en respuesta a niveles bajos de glucosa en sangre. Aumenta la glucosa en sangre a través de la producción hepática de glucosa.
- A pesar de ser hipergluceante, desencadena el catabolismo lipídico y el gasto energético y reduce la ingesta de alimentos. Esto respaldan su uso en combinación con otras hormonas intestinales.
- In vivo análogos GCG de acción prolongada sugieren que la hipoaminoacidemia podría ser un mecanismo importante que contribuye al aumento observado en el gasto de energía, pero también conduce a una mayor pérdida de masa magra.
- Mejora del metabolismo de los lípidos en todo el cuerpo y la promoción de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos, lo que puede proporcionar acciones terapéuticas para MASLD y/o MASH.

Glucagon



↓ appetite
↓ food intake

↑ nausea



↑ insulin



↑ hepatic glucose
production

↑ lipid oxidation
↓ hepatic lipid synthesis



↓ gastric emptying



↑ energy expenditure



↑ heart rate

Survodutide

- Coagonista de GLP-1/glucagón, fase 3 como tratamiento para la obesidad (programa SYNCHRONIZE).

CAREL LE ROUX , OREN STEEN , KATHRYN J. LUCAS , ELENA STARTSEVA , ANNA UNSELD , ANITA M. HENNIGE; 51-OR: Estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de búsqueda de dosis de BI 456906 en personas con sobrepeso/obesidad. *Diabetes* 20 de junio de 2023; 72 (Suplemento_1): 51-O.



Desde 1975

Volume 72, Issue
Supplement_1

June 2023



OR: CLINICAL THERAPEUTICS—INCRETIN-BASED THERAPIES | JUNE 23 2023

51-OR: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of BI 456906 in People with Overweight/Obesity **FREE**

CAREL LE ROUX, OREN STEEN, KATHRYN J. LUCAS, ELENA STARTSEVA, ANNA UNSELD, ANITA M. HENNIGE



Diabetes 2023;72(Supplement_1):51-OR

<https://doi.org/10.2337/db23-51-OR>

N:387

- fase 2 finalizado. Estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo, 46 semanas
- IMC $\geq 37,1$, P:105,7 promedio
- Survodutida SC semanal (0,6, 2,4, 3,6, 4,8 mg)
- PP media del 18,7 % vs 2 % placebo
- Interrupcion: 20 y 29%.
- EA GI, durante la fase de aumento rápido; esto puede mitigarse con un aumento más gradual.

CAREL LE ROUX. Estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de búsqueda de dosis de BI 456906 en personas con sobrepeso/obesidad. *Diabetes* 20 de junio de 2023; 72 (Suplemento_1): 51-O.

*Desde 1975*

A phase 2 randomised controlled trial of mazdutide in Chinese overweight adults or adults with obesity

Received: 29 May 2023

Accepted: 29 November 2023

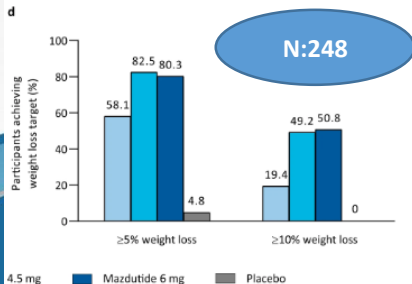
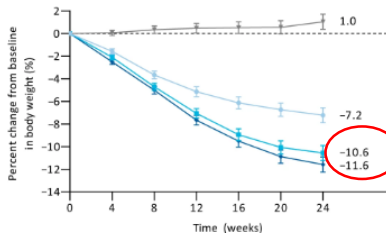
Published online: 14 December 2023

Linong Ji^{1,15}, Hongwei Jiang^{2,15}, Zhifeng Cheng^{3,15}, Wei Qiu^{4,15}, Lin Liao⁵, Yawei Zhang⁶, Xiaoli Li⁷, Shuguang Pang⁸, Lihui Zhang⁹, Liming Chen¹⁰, Tao Yang¹¹, Yan Li¹², Shen Qu¹³, Jie Wen¹⁴, Jieyu Gu¹⁴, Huan Deng¹⁴, Yanqi Wang¹⁴, Li Li¹⁴, Han Han-Zhang¹⁴, Qingyang Ma¹⁴ & Lei Qian¹⁴ ✉

- Análogo de oxintomodulina, actúa sobre receptores de GLP-1 y glucagón. Semanal.
- Fase 2 aleatorizado, 24 sem
- Mazdutida 3/4,5/6 mg vs placebo.
- Otro ensayo fase 2 usa Mazdutida 9 mg, PP de 15,4% en 24 semanas
- fase 3: tratamiento de la obesidad en una población china (dosis entre 4 y 9 mg)

Ji, L., Jiang, H., Cheng, Z. *et al.* Un ensayo controlado aleatorio de fase 2 de mazdutida en adultos chinos con sobrepeso o adultos con obesidad. *Nat Comuna* **14**, 8289 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44067-4>

Mazdutida

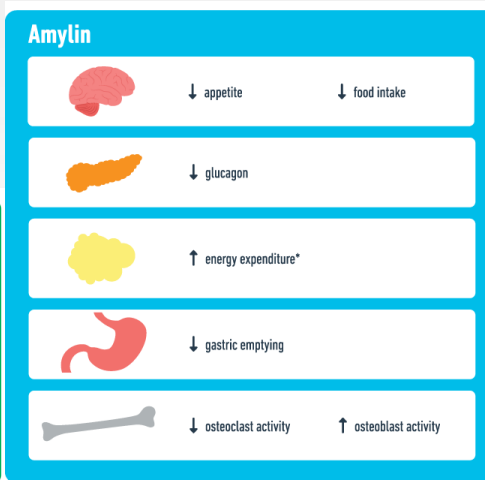


Agonismo dual GLP-1 y amilina

- Amilina: hormona cosecretada con la insulina por las células β en respuesta a la ingesta de alimentos. Implicado en la regulación de la saciedad a través de acciones centrales y mejora el control glucémico al retrasar el vaciamiento gástrico e inhibir la secreción de glucagón.

Actúan sobre vías distintas y superpuestas, efecto sinérgico en la PP

- **Cagrilintida**: análogo de la amilina de acción prolongada. Semanal. Subcutánea.



ARTICLES | VOLUME 402, ISSUE 10015, PAGES 720-730, AUGUST 26, 2023

Download Full Issue

Purchase

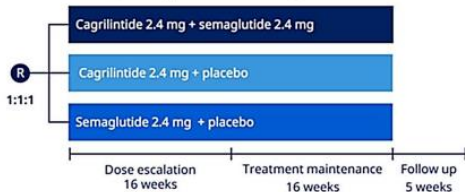
Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial

Juan P Frias, MD, A. Di • Srikanth Deemadayan, MD • Lars Ericsson, PhD • Prof Filip K Knop, MD • Prof Mikko Lingqvist, MD • Stanislava Masoura, MD • et al. Show all authors

Published: June 23, 2023 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01163-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01163-7) Check for updates

Cagri-Sema

Exploratory phase 2a trial of CagriSema in T2D



Primary endpoint:

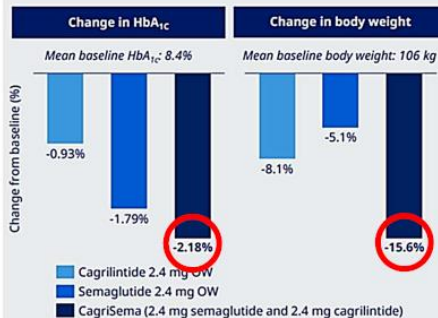
Change from baseline (week 0) to week 32 in HbA_{1c}

Inclusion criteria (92 people):

- Type 2 diabetes
- HbA_{1c} 7.5–10.0%
- Metformin +/- SGLT2i
- BMI ≥27 kg/m²

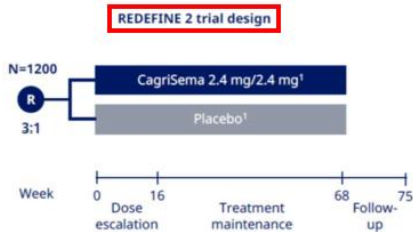
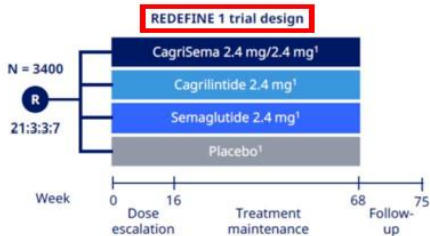
Note: Trial product estimands shown; Trial objective: To compare the effect of co-administered (separate injections) semaglutide and cagrilintide versus semaglutide in subjects with T2D inadequately controlled on metformin with or without SGLT2 inhibitor
T2D: Type 2 diabetes, BMI: body mass index; HbA_{1c}: Glycosylated haemoglobin; OW: Once-weekly

Headline trial results



In the trial, CagriSema appeared to have a safe and well-tolerated profile

The CagriSema phase 3 programme, REDEFINE, was initiated in the fourth quarter of 2022



Inclusion criteria

REDEFINE 1:

- BMI: ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² and ≥ 1 comorbidity
- Excludes diabetes diagnosis or HbA_{1c} $\geq 6.5\%$

REDEFINE 2:

- BMI: ≥ 27 kg/m²
- Type 2 diabetes, HbA_{1c} < 10%

Primary endpoints:

- Change in body weight (%)
- Achieve $\geq 5\%$ body weight reduction

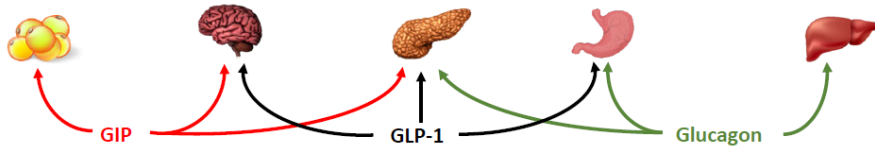
Confirmatory secondary endpoints:

- Change in waist circumference
- HbA_{1c}
- Systolic blood pressure
- Patient reported outcomes²

¹As an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity in adults with obesity or overweight. ² Patient reported outcomes include (IWQoL-Lite-CT, SF-36v2, and Vitality score)
CagriSema: Cagrilintide in combination with semaglutide; T2DM: Type 2 diabetes; BMI: Body mass index; HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}; IWQoL-Lite-CT: Impact of weight on quality of life - lite, clinical trials version; Short form 36v2

Triple agonistas GLP1, GIP y glucagón

Harnessing incretin and glucagon physiology for the development of pharmacotherapy for metabolic diseases



Adipose:

- ↑ insulin sensitivity
- regulation of lipid metabolism

CNS:

- ↓ appetite
- energy expenditure?

Islets:

- ↑ insulin secretion
- ↑ glucagon secretion

CNS:

- ↓ appetite

Islets:

- ↑ insulin secretion
- ↓ glucagon secretion

Stomach:

- delayed gastric emptying

CNS:

- ↑ energy expenditure, ↓ appetite

Islets:

- ↑ insulin secretion

Stomach:

- Delayed gastric emptying

Liver:

- ↑ glycogenolysis/gluconeogenesis
- ↑ hepatic glucose output
- ↑ fatty acid oxidation
- ↑ amino acid catabolism

Retatrutida

- Péptido multifuncional diseñado a partir del péptido nativo GIP, modificado para unirse al GIP, GLP1 y GCG.
- Más potente en los receptores GIP humanos y menos potente en los receptores GLP-1 y glucagón
- Peptido lineal de 39 aa, resto diácido graso c 20
- Vida media 6 días, semanal



Desde 1975

Retatrutida - TRIUMPH

- Ensayos de fase 3
- objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de retatrutida en diferentes poblaciones que viven con obesidad (AOS, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular establecida, osteoartritis).



Desde 1975

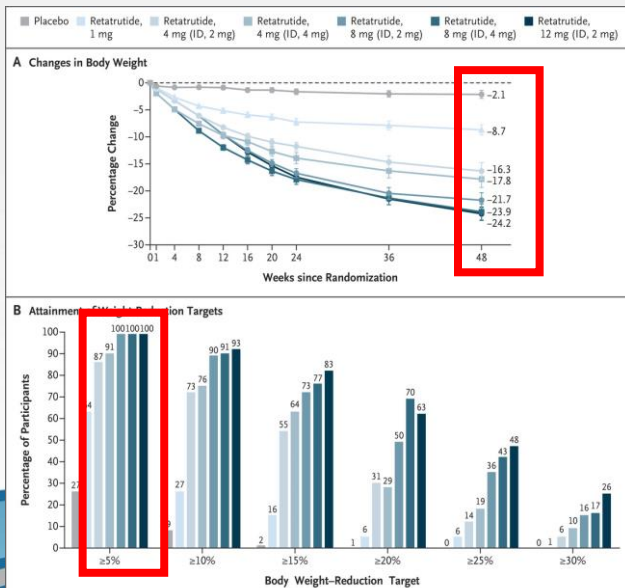
Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial

Jastreboff AM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972

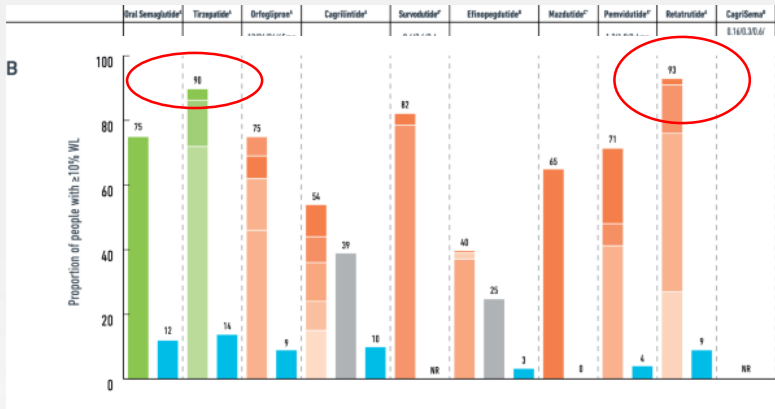
N:338

- Fase 2, Multicentrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo
- Obesidad sin DM
- Intervención del estilo de vida
- EA: GI
- mayor porcentaje de PP en IMC ≥ 35 kg/m² y mujeres.
- Mejoras en el perfil lipídico y la PA

- AM Jastreboff et al. N Engl J Med 2023;389:514-526.



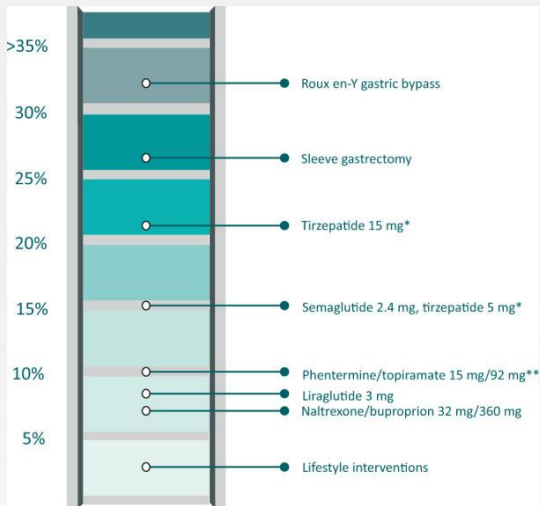




Desde 1975

Mensaje

- Todavía existe una diferencia significativa entre la PP que se puede lograr con la cirugía bariátrica y las farmacoterapias para la obesidad actualmente aprobadas, pero estamos avanzando en el camino correcto.
- la disponibilidad de múltiples farmacoterapias efectivas para la obesidad con diferentes mecanismos de acción brindará a los médicos la oportunidad de seleccionar tratamientos según el perfil y preferencia del paciente para lograr objetivos individualizados y mejorar la salud en general.



III CONGRESO PARAGUAYO DE DIABETES



2024

31 de julio al
3 de agosto

Yacht y Golf Club Paraguayo



INFORMES E INSCRIPCIONES:

+595 971 121217 spdiabetologia@gmail.com diabetparaguay.com.py



Muchas gracias!

Endorsed by



V BOARD

DE MEDICINA

INTERNA PARAGUAY

IX Curso Nacional de Recertificación

2024 30 - 31 de Octubre

1 - 2 de Noviembre

Resort Yacht y Golf Club Paraguayo

conclusion



- Un estilo de vida saludable es la base para optimizar los resultados de salud independientemente de la WL: los niveles elevados de actividad física tienen múltiples beneficios para la salud, incluida la mejora de la composición corporal, la función física y la aptitud cardiorrespiratoria, y una dieta mediterránea equilibrada puede estar asociada con beneficios cardiovasculares [[105](#)]. Dado que las nuevas farmacoterapias contra la obesidad producirán hasta un 15-25% de WL media, las intervenciones intensivas en el estilo de vida pueden proporcionar un pequeño beneficio adicional de WL a estos tratamientos [[11](#) , [106](#)]. Sin embargo, el riesgo de coleditiasis, deficiencias de micronutrientes y pérdida de masa muscular magra durante la fase rápida de WL son motivo de especial preocupación con los nuevos tratamientos para la obesidad. Una nutrición adecuada, centrada en la ingesta de proteínas y el ejercicio de resistencia durante la fase de WL, puede ayudar a las personas a preservar su masa muscular magra y prevenir deficiencias de micronutrientes.



Desde 1975

- Ha comenzado una nueva era para el tratamiento de la obesidad en la que la farmacoterapia con combinaciones de hormonas enteropancreáticas se acerca a la eficacia WL de la cirugía bariátrica. Tirzepatida es el primer agonista dual aprobado para el control crónico del peso, pero muchos otros agonistas duales y/o triples (cagrisema, retatrutida, mazdutida y survodutida) también se encuentran en ensayos de fase 3 como posibles tratamientos para la obesidad y sus complicaciones metabólicas. Además, también se están desarrollando GLP-1 AR orales y proporcionarán una opción alternativa.
- La gran cantidad de farmacoterapias eficaces para la obesidad con diferentes mecanismos de acción permitirán planes de tratamiento personalizados según las preferencias individuales, las comorbilidades y la respuesta al tratamiento. Un porcentaje de personas no podrá tolerar las nuevas farmacoterapias ni alcanzar los objetivos individualizados y es posible que otras no tengan acceso a largo plazo a estos tratamientos. La combinación de diferentes modalidades de tratamiento (incluidas intervenciones en el estilo de vida, farmacoterapias y cirugía bariátrica) puede ayudar a las personas a lograr objetivos individualizados a largo plazo, maximizar los beneficios para la salud y mejorar la calidad de vida.
- La farmacoterapia de la obesidad es un campo que evoluciona rápidamente y más investigaciones sobre la eficacia clínica, la seguridad y la rentabilidad a largo plazo informarán mejor su lugar en los algoritmos de tratamiento de la obesidad y las complicaciones relacionadas con la obesidad en los próximos años.



Desde 1975

Preguntas

Filtrado glomerular 20 de aglp1

Focus sema retinopatía 2028

Flow sema en renales 2026

Soul

Evoke deterioro cognitivo

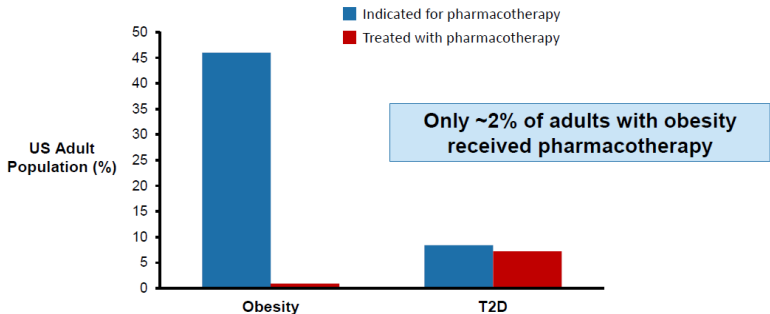
CV: SOUL – SOCRATES FA – STEP HPFRE

ERC: PIONEER 5

BARI STEP POST BARIATRICA

SURMOUNT-MMO (*NCT05556512*), puesto que valora sus efectos a nivel de eventos cardiovasculares mayores. Sus resultados se esperan para finales 2027 o 2028

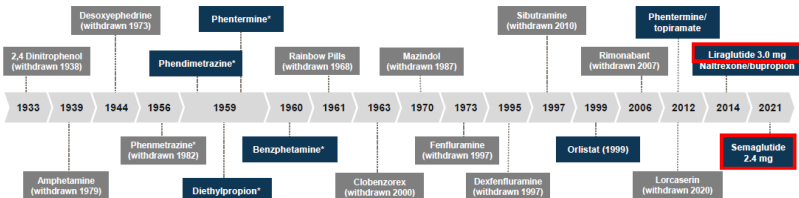
Despite the proven benefits of weight loss, the vast majority of persons with obesity do not receive pharmacotherapy



Adapted from Thomas CE, et al. Obesity. 2016;24:1955-1961.

Desde 1975

Anti-obesity medications over the years...



*Approved for short term use in the USA

Legend:

- Withdrawn AOMs (Grey box)
- AOMs on market (Dark blue box)

AOMs = Anti-obesity medications

1. Pilitsi E, et al. *Metabolism*. 2019;92:170-192.
2. Müller TD, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;1-23.
3. Onakpoya U, et al. *BMC Med*. 2016;14:191.

Slide adapted from SURMOUNT 1 presentation ADA 2022, Dr. U Aronne

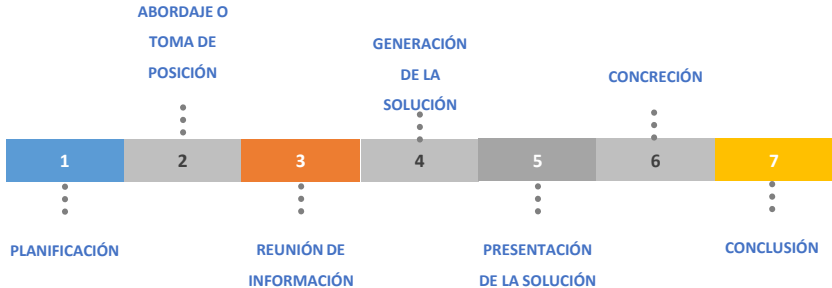


- <https://www.nature.com/articles/s41366-024-01473-y> papel de las futuras medicaciones



Desde 1975

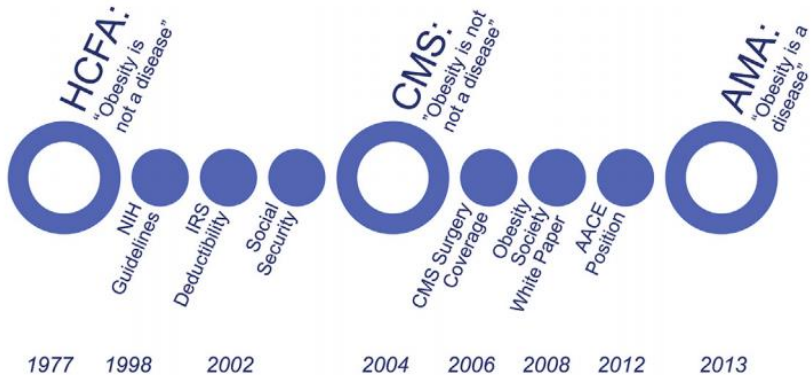
Los 7 pasos para hacer que el otro compre



- La arrestina beta 1, al igual que la [arrestina beta 2](#), fue identificada al demostrar su capacidad para inhibir la función de los [receptores beta adrenérgicos](#) en ensayos *in vitro*. La arrestina beta 1 es una proteína citosólica que actúa como [cofactor](#) de la quinasa del receptor beta adrenérgico [BARK](#) mediando la desensibilización de los receptores adrenérgicos. Además del [sistema nervioso central](#), presenta elevados niveles de expresión en [leucocitos](#) de [sangre](#) periférica, y por ello, el sistema BARK/arrestina beta se piensa que desempeña un papel más importante en la regulación de funciones inmunitarias mediadas por receptor.



Desde 1975



Theodore K. Kyle, RPh, MBAa, Emily J. Dhurandhar, PhD, David B. Allison, PhD. Regarding Obesity as a Disease Evolving Policies and Their Implications.
Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Sep;45(3):511-20.



Desde 1975