

Fig. 26.3 The role of leptin, insulin and hypothalamic peptides in the regulation of energy balance and fat stores. The level of hypothalamic control is vested in two groups of neurons, with opposing actions, in the arcuate nucleus. Both groups express leptin receptors. In one group, the peptides neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AGRP) are colocalised, the other group contains pro-opiomelanocortin (POMC), which releases α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH). Activation of the NPY/AGRP neurons by fall in leptin levels results in increased food intake and decreased energy expenditure. Increased leptin levels following overfeeding activates the second group and has the opposite effect. Alpha-MSH acts on melanocortin-4 receptors, an action that is inhibited by AGRP. Insulin receptors also occur in both groups. Leptin and insulin act in concert on the hypothalamic neurons, but leptin is the primary regulating factor. Many other factors are involved in regulating food intake and energy expenditure; see text and footnote or

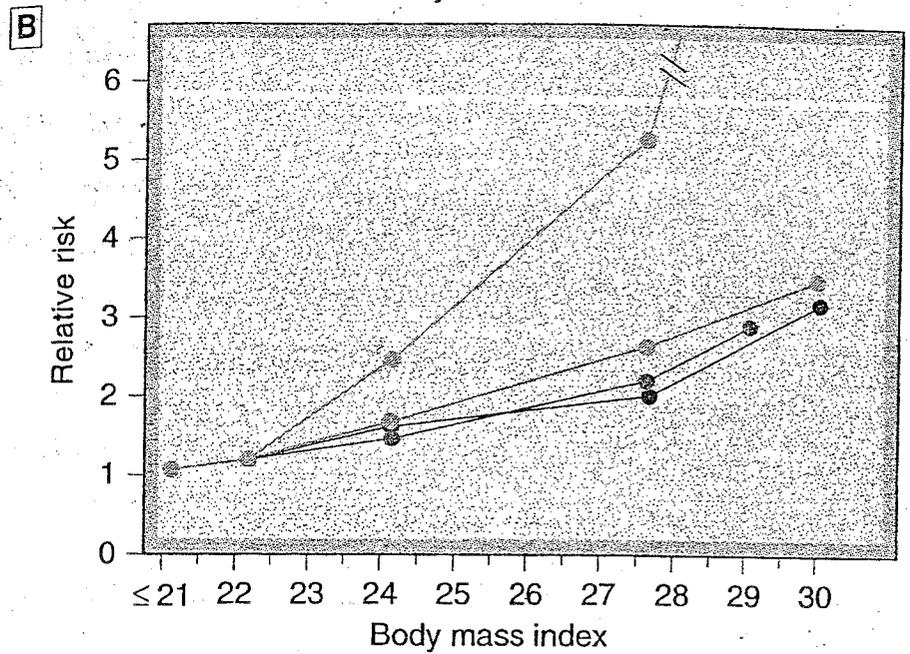
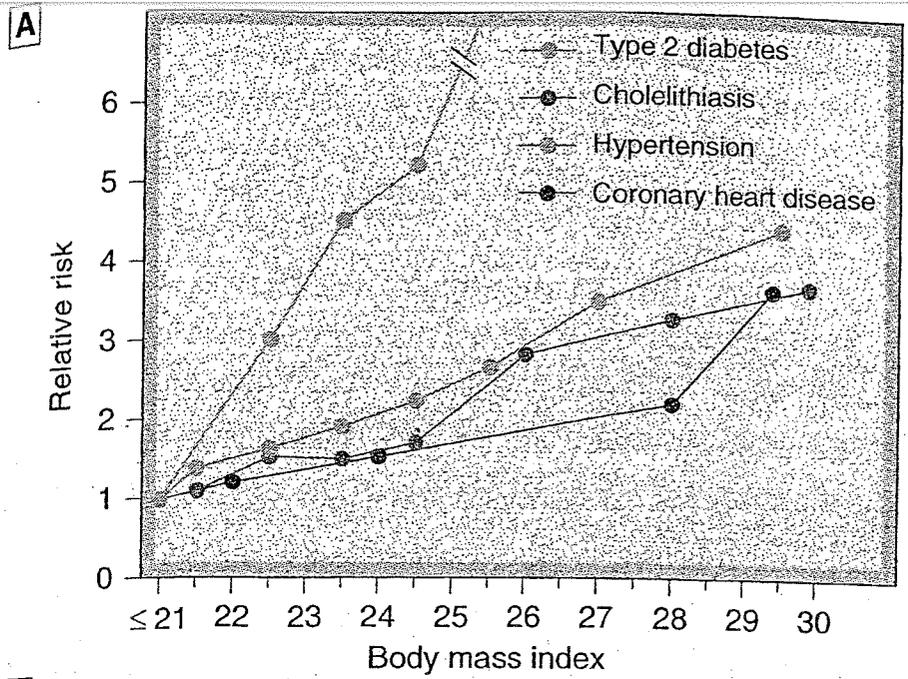


Fig. 26.4 The relation between body mass index (BMI) and the relative risk of the diseases specified. **A** The figures for females, initially 30–55 years of age, who were followed for 18 years. **B** The figures for males, initially 40–65 years of age, who were followed up for 10 years. (Adapted from Kopelman P G 2000 *Nature* 404: 635–643; data from Willet W C, Dietz W H, Colditz G A 1999 *N Engl J Med* 341: 427–433.)

Box 63-4 Potential Pharmacological Agents for Obesity

Drugs affecting absorption

Tetrahydrolipostatin lipase inhibitor

Acarbose: α -glucosidase inhibitor

Combined adrenergic and serotonergic mechanisms:

Sibutramine

Others (all are currently experimental)

GI peptides

GI peptide antagonists

Growth hormone, growth factors

Opioid antagonists

Thermogenic agents

Lipid-oxidizing agents

Gene products

Entretien avec le Pr M. Malais, rhumatologue (CHU, Sart-T...ian)

L'obèse veut une pilule miracle

I.M.: L'obèse consulte-t-il et pour quelles raisons?

Pr M. Malais: L'excès pondéral est monnaie courante dans nos consultations. Ce qui prédomine est un syndrome trophostatique avec un télescope des articulaires postérieurs, bien plus que la pathologie discale en elle-même. Ce n'est pas nécessairement une obésité absolue, c'est aussi une obésité relative qui renforce une hyperlordose et crée finalement un télescope des articulaires postérieurs qui s'hypertrophie. Sont également diagnostiqués des phénomènes classiques de gonarthrose.

I.M.: Que proposez vous au patient obèse?

Pr M.M.: Comme il consulte surtout pour la douleur, il faut d'abord proposer un anti-inflammatoire, ensuite une perte pondérale accompagnée d'une rééducation kinésithérapique pour les lordoses et en dernière intention, l'une ou l'autre infiltration sur des points restant douloureux au niveau de l'articulaire postérieur. Les infiltrations ne sont jamais pratiquées en première intention parce qu'elles contrecarrent la perte de poids, d'où un découragement si on

tente en même temps de faire maigrir le patient.

I.M.: La moyenne d'âge des patients obèses diminue-t-elle?

Pr M.M.: Non, pas au niveau rhumatologique. Il faut 20 ans d'obésité pour amener le patient à consulter et il est alors difficile de lui faire admettre "le poids des ans": 10 ou 15 ans de surcharge créés un état radiologiquement évident sans être cliniquement parlant. La plus petite déstabilisation qui survient sur des lésions créées laisse peu de sujets indemnes de symptômes rhumatologiques même s'ils perdent 15 kg.

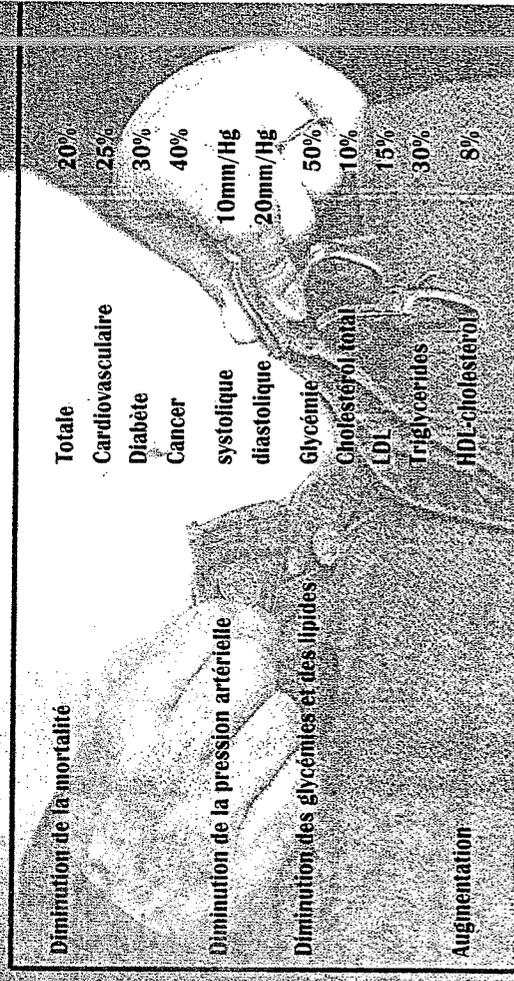
I.M.: Faut-il appréhender l'obésité?

Pr M.M.: La réponse est oui pour de multiples raisons qui sont à la fois physiologiques, l'existence de co-morbidités, et socio-culturelles. Les complications sont graves et souvent irréversibles. Et pourtant la plupart des patients n'acceptent plus aucun effort, ils veulent un traitement du type "pilules miracles" et refusent la pratique d'une certaine hygiène de vie. Il y a heureusement des exceptions: à Liège, nous remarquons par exemple des différences ethniques ou socio-culturelles très importantes. Les germanophones ont gardé un souci d'une culture phy-

sique modérée, d'un entretien corporel au contraire des francophones plus actifs. La sédentarité limite l'effort physique, les dépenses énergétiques diminuent, l'ennui est compensé par des ingestats caloriques et le cercle vicieux s'installe. Le médecin en est le spectateur démuné de moyens.

La sédentarité limite l'effort physique, les dépenses énergétiques diminuent, l'ennui est compensé par des ingestats caloriques et le cercle vicieux s'installe. Le médecin en est le spectateur démuné de moyens.

LES BÉNÉFICES D'UNE PERTE DE 10 KILOS



sions des sujets obèses ne réagissent pas à la perte de poids et le recours aux différentes classes d'hypertenseurs est quasi indispensable.

• Insuffisance cardiaque

Les effets de l'obésité sur la fonction cardiaque sont multiples et complexes. Chez l'obèse, l'insuffisance cardiaque gauche peut être secondaire à l'insuffisance coronarienne et à l'hypertension artérielle. Mais certaines données suggèrent un rôle direct du surpoids. C'est ainsi que les altérations hemodynamiques associées à l'excès de graisse corporelle, en particulier l'augmentation de la pré-charge, peuvent entraîner une HVG excentrique. La perte de poids

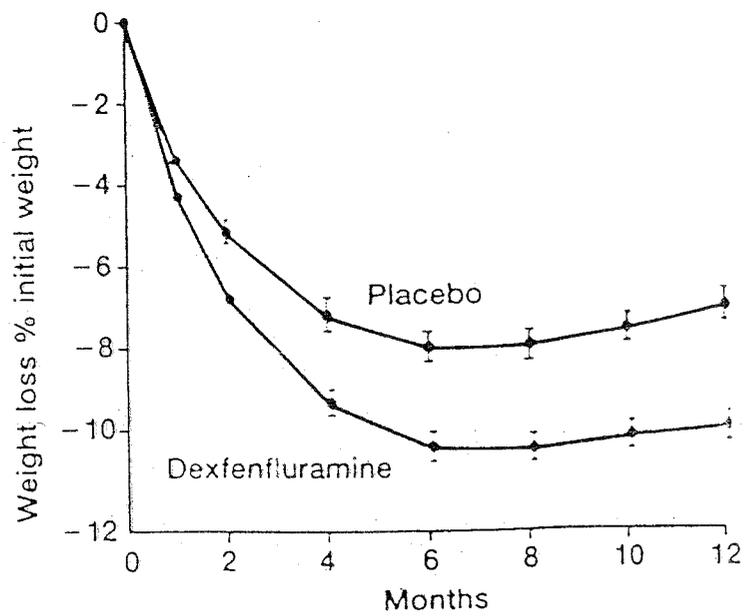
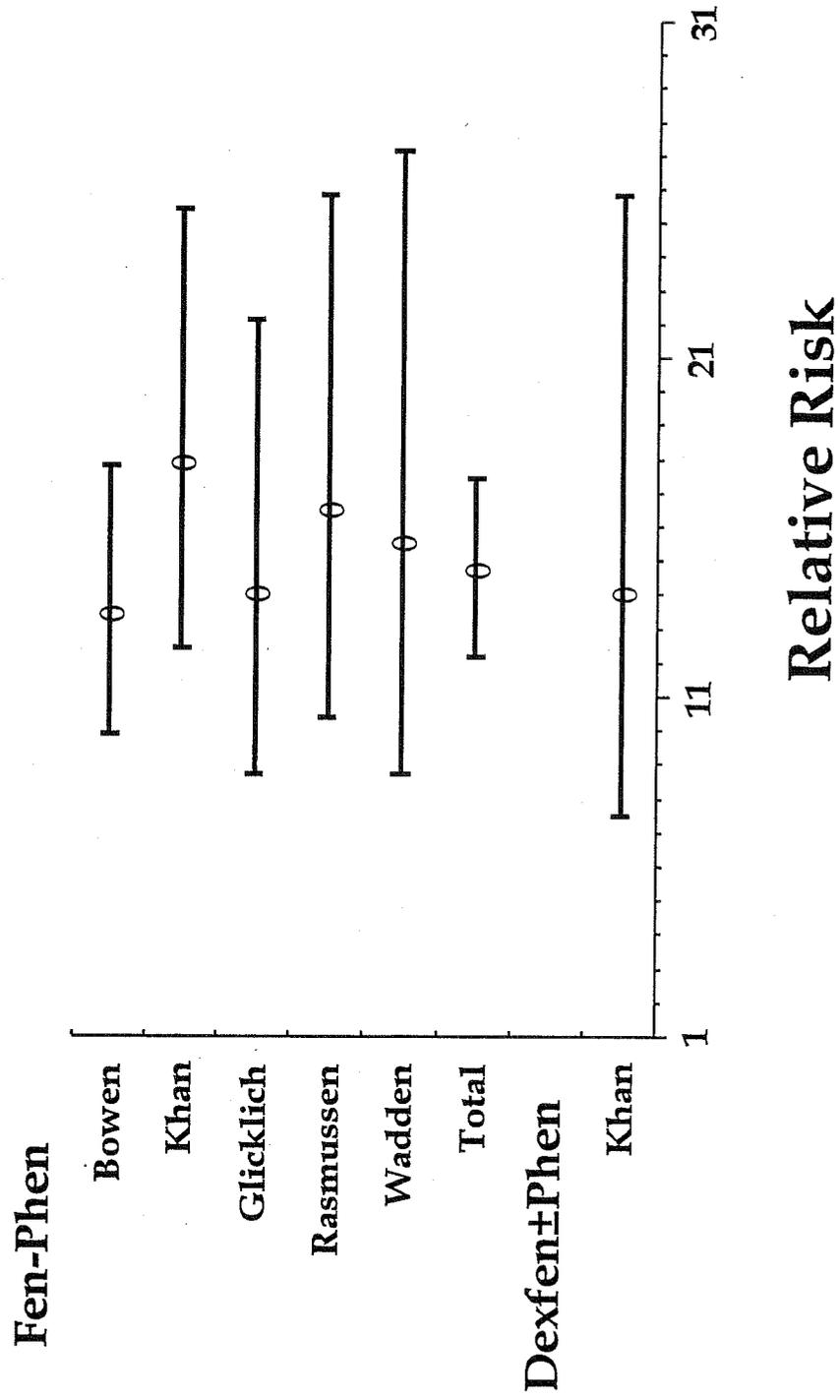


Fig. 32.2 Effect of an amphetamine analogue (dexfenfluramine) on weight loss by patients undergoing treatment for obesity. Dexfenfluramine (1–5 mg twice daily) or placebo were given under double-blind conditions. (From: Guy-Grand B et al. 1989 Lancet 1: 142–144)

Relative Risk of Valvulopathy from Echo- Based Prevalence Surveys; CARDIA as Reference



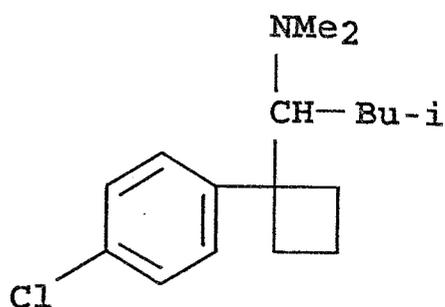
7.4. Stimulants centraux

Ce chapitre traite des dérivés de l'amphétamine et des substances apparentées.

Les spécialités à base de stimulants centraux sont utilisées dans des indications spécifiques telles le syndrome hypercinétique chez l'enfant et la narcolepsie.

La place des dérivés de l'amphétamine dans la prise en charge de l'obésité est très limitée, et un effet favorable à long terme sur la mortalité et la morbidité n'a été mis en évidence avec aucun anorexigène. En outre, des cas d'hypertension pulmonaire ont été décrits lors de l'utilisation prolongée de stimulants centraux à des fins anorexigènes. En raison de ce risque d'hypertension pulmonaire, mais aussi de valvulopathies, la fenfluramine et la dexfenfluramine ont déjà été retirées du marché au niveau mondial en 1997. En outre, les résultats d'une étude suggérant que l'utilisation de la phénylpropanolamine à des fins anorexigènes augmente le risque d'hémorragie cérébrale chez les femmes ont été publiés récemment.

D'autres effets indésirables des stimulants centraux sont l'insomnie et des modifications de l'humeur. Des psychoses peuvent également apparaître ou être aggravées, surtout en cas de surdosage et d'abus chronique. Des manifestations orthosympathiques telles tachycardie et palpitations sont parfois observées. L'association de ces substances à des inhibiteurs des monoamine oxydases peut provoquer des poussées d'hypertension.



Sibutramine

N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine hydrochloride monohydrate for use in treating depression. Jeffery, James Edward; Whybrow, Derek. (Boots Co. PLC, UK). Brit. UK Pat. Appl. (1987), 5 pp.

SPECIFICATION

The present invention relates to N, N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine hydrochloride which is useful in the treatment of depression.

Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. Gokcel, Adnan; Karakose, Hatice; Ertorer, Eda Melek; Tanaci, Nedret; Tutuncu, Neslihan Basçil; Guvener, Nilgun. Division of Endocrinology and Metabolism, Baskent University, Adana, Turk. *Diabetes Care* (2001), 24(11), 1957-1960. CODEN: DICAD2 ISSN: 0149-5992. Journal written in English. CAN 136:145004 AN 2001:841667 CAPLUS

Abstract

In this study, we evaluated the efficacy of sibutramine in combination with hypoglycemic drugs in obese type 2 diabetic women whose glucose levels were poorly regulated. Female patients with type 2 diabetes, poorly controlled glucose levels, and HbA_{1c} >8% were randomly assigned to one of two groups. In addn. to their prescribed hypoglycemic agents (max. doses of sulfonylureas and metformin), one group (n = 30) received a placebo twice daily for 6 mo and the other (n = 30) received sibutramine 10 mg b.i.d. for the same period. One patient in the sibutramine group was excluded during the study period because of hypertension; thus, a total of 29 data sets were analyzed for this group. In the placebo group, five patients had to be excluded because of low treatment efficacy, leaving a total of 25 who completed the study. Comparing the changes that occurred over 6 mo in the sibutramine and placebo groups, the former showed significantly greater redns. in fasting blood glucose (P < 0.0001), second-hour postprandial blood glucose (P < 0.0001), insulin resistance (P < 0.0001), waist circumference (P < 0.0001), BMI (P < 0.0001), HbA_{1c} (P < 0.0001), diastolic blood pressure, pulse rate, uric acid levels, and all elements of the lipid profile except HDL cholesterol and apolipoprotein A1. The addn. of sibutramine to oral hypoglycemic therapy resulted in significant wt. loss and improvement in metabolic parameters in this patient group. Sibutramine is an effective adjunct to oral hypoglycemic therapy in obese women with type 2 diabetes.

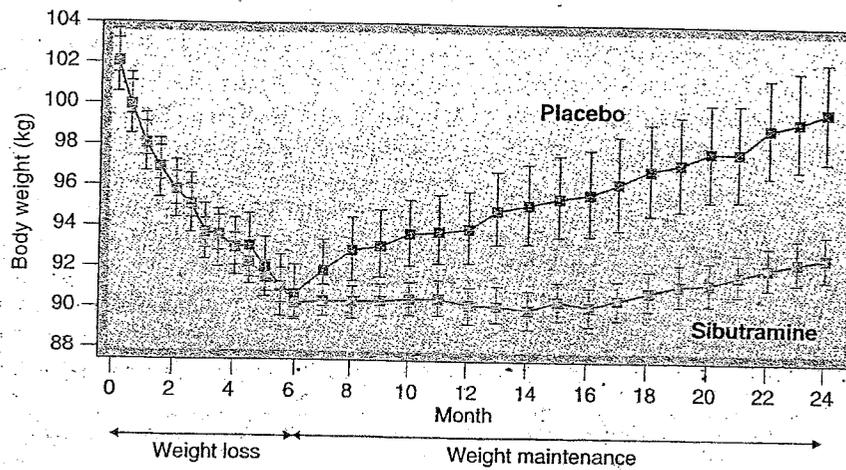
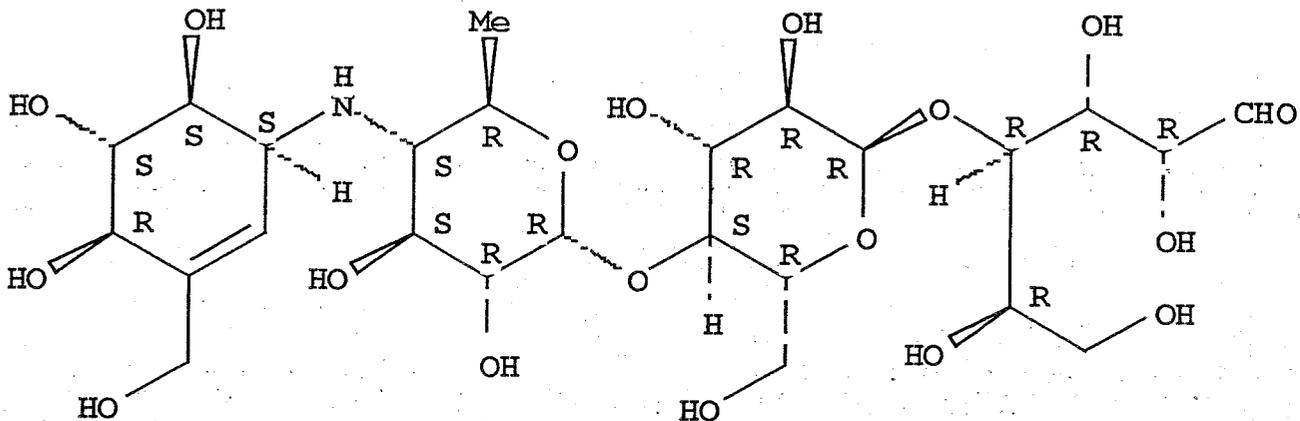
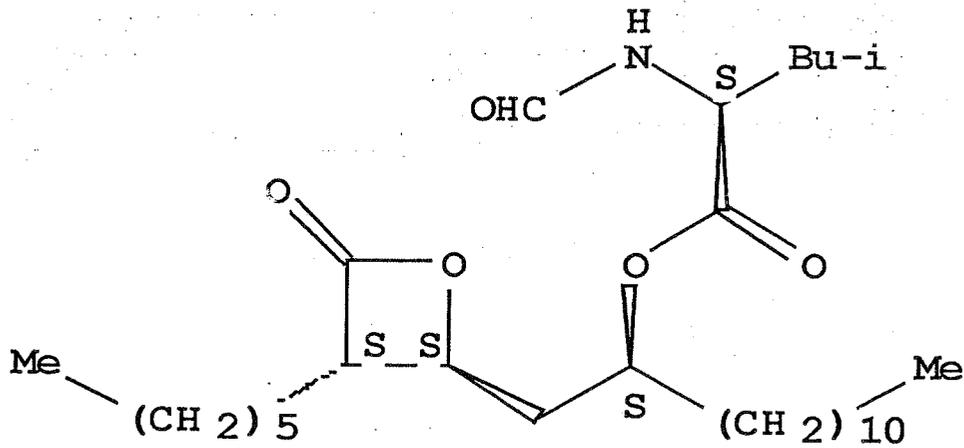


Fig. 26.5 The results of a clinical trial of the efficacy of sibutramine in maintaining weight loss. Patients selected for the trial had a body mass index of 30–45 and were put onto an initial 6 month management programme including oral sibutramine, an individualised 600 kcal/day dietary deficit programme along with activity and behavioural advice. The results are shown in the 'weight loss' section of the graph. (Only patients who had lost 5% of their body weight are represented; 467 of the 499 who completed the 6 month programme). These responders were then entered into a randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group trial to evaluate the effect of sibutramine on weight maintenance. Figure adapted from James et al., 2000 *The Lancet* v. 356 pp. 2119–2125.)

Acarbose



Orlistat



Bruxelles, date de la poste

Concerne: XENICAL® (orlistat) : approche innovatrice dans le traitement de l'obésité

Docteur,

Nous avons le plaisir de vous annoncer qu'à partir du **lundi 8 mars 1999**, Xenical sera à la disposition du Corps Médical en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg.

Xenical est le premier et unique représentant d'une nouvelle classe de médicaments anti-obésité. Grâce à l'inhibition locale, sélective, des lipases gastro-intestinales, Xenical réduit l'absorption des graisses alimentaires de 30%. Il en résulte une réduction pondérale moyenne de 10% après un an de traitement, associée à une amélioration significative des facteurs de risque présents (dyslipidémie, intolérance au glucose, hypertension). La majeure partie de cette perte de poids est maintenue durant la seconde année de traitement. La sécurité et le profil de tolérance favorable de Xenical résultent de son action locale, non systémique.

Xenical est indiqué pour traiter l'obésité ($IMC^1 \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et le surpoids ($IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$) associé à des facteurs de risque.

Le traitement par Xenical doit être entrepris uniquement si un régime seul a précédemment permis une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 semaines consécutives. Il doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5% du poids mesuré au début du traitement médicamenteux.

La dose recommandée est de 3 capsules par jour, avec chaque repas principal (immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chaque repas).

Xenical est strictement sous prescription médicale et est disponible en emballage de 84 gélules à 120 mg, au prix public de 3004 Fr (TVA comprise).

¹ IMC = indice de masse corporelle

L'obésité nécessite une approche multidisciplinaire!

L'administration de Xenical doit être combinée avec un régime modérément hypocalorique. Cette adaptation alimentaire signifie une restriction de 600 kcal par rapport aux besoins énergétiques totaux, 30% maximum de cet apport provenant des graisses. Etant donné l'importance de cette adaptation alimentaire, il est plus que conseillé de faire appel à une diététicienne pour guider les patients.

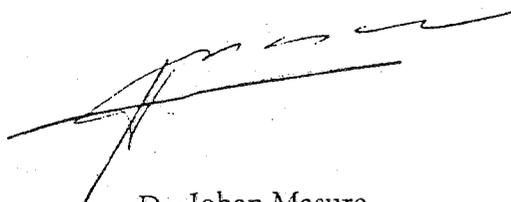
De plus, afin de vous aider à conseiller vos patients, Roche mettra à votre disposition via ses Attachés Scientifiques un programme complet de diagnostic et de conseils diététiques pour une alimentation adaptée à la prescription de Xenical.

L'obésité est une pathologie chronique. "Les résultats des études supportent l'utilisation à long terme du Xenical chez les patients obèses en conjonction avec un régime modérément hypocalorique"².

Nous vous prions d'agréer, Docteur, nos salutations les plus distinguées.



Bruno Carlier
Product Manager



Dr. Johan Masure
Medical Manager

Notice scientifique en annexe.

² The Lancet - Vol 352 - July 18, 1998

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xénical 120 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 120 mg d'orlistat

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule : corps et tête turquoise avec l'inscription « ROCHE XENICAL 120 »

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xenical est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m²), ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m²) associé à des facteurs de risques. Le traitement par orlistat doit être entrepris uniquement si un régime seul a précédemment permis une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 semaines consécutives. Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids mesuré au début du traitement médicamenteux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La posologie recommandée pour orlistat est d'une gélule de 120 mg immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat doit être supprimée. Le patient doit suivre un régime modérément hypocalorique, bien équilibré sur le plan nutritionnel et contenant environ 30% de l'apport calorique sous forme de graisses. Il est recommandé que le régime soit riche en fruits et légumes. L'apport journalier en lipides, glucides et protéines doit être réparti sur les trois repas principaux. Des posologies supérieures à 3 x 120 mg par jour n'apportent pas de bénéfice supplémentaire. Orlistat provoque une augmentation de la quantité de graisse dans les selles 24 à 48 heures après la prise. A l'arrêt du traitement, le contenu fécal en graisses revient habituellement aux valeurs préthérapeutiques en 48 à 72 heures. Aucune donnée sur la tolérance et l'efficacité n'étant disponible au delà de 2 ans, la durée de traitement par orlistat ne doit pas dépasser 2 ans.

Population spéciale

Les effets d'orlistat chez les patients insuffisants hépatiques et/ou rénaux, les enfants et les personnes âgées n'ont pas été étudiés. Orlistat ne doit pas être utilisé chez les enfants.

4.3 Contre-indications

- Syndrome de malabsorption chronique
 - Cholestase
 - Allaitement
 - Hypersensibilité connue à l'orlistat ou à un des excipients du médicament
- Orlistat n'est pas recommandé pendant la grossesse.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables de l'orlistat sont essentiellement d'origine gastro-intestinale. Pendant la première année de traitement, les effets les plus couramment observés sont des traces de graisses anales (27% des patients), des gaz avec suintement (24% des patients), des selles impérieuses (22% des patients), des selles grasses/huileuses (20% des patients), des émissions de graisses (12% des patients), des selles abondantes (11% des patients), et des incontinenances fécales (8% des patients). L'incidence des effets indésirables diminue lors de l'utilisation prolongée d'orlistat. Les autres événements indésirables survenus avec une fréquence supérieure à 2% et supérieure d'au moins 1% par rapport au placebo sont :

Appareil digestif : douleur/gêne abdominale, flatulence, selles liquides, selles molles, douleur/gêne rectale, problèmes dentaires, problèmes gingivaux.

Appareil respiratoire : infection respiratoire haute, infection respiratoire basse

Système immunitaire : grippe

Système nerveux central : céphalées

Appareil reproducteur : règles irrégulières

Troubles psychiques : anxiété

Organisme dans son ensemble : asthénie

Appareil urinaire : infection urinaire

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage en orlistat n'a été rapporté. L'effet de doses uniques de 800 mg d'orlistat et de doses multiples allant jusqu'à 400 mg trois fois par jour pendant 15 jours a été étudié chez des sujets de poids normal et des sujets obèses sans mettre en évidence d'événement significatif. De plus, des doses de 240 mg trois fois par jour ont été administrées à des patients obèses pendant 6 mois. En cas de surdosage, il est recommandé de mettre le patient en observation pendant 24 heures. Selon les études chez l'animal et chez l'homme, tout effet systémique attribuable aux propriétés d'inhibition des lipases de l'orlistat devrait être rapidement réversible.