

ΤΑ “ΝΕΑ ΔΙΣΚΙΑ” ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

(ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ)

Έχουμε μιλήσει αρκετές φορές για τα **GLP-1 ανάλογα**.

Προς υπενθύμιση θα αναφέρουμε πως πρόκειται για ουσίες-πεπτιδία που φυσιολογικά παράγονται από τον οργανισμό μας όταν τρώμε. Αμέσως μετά από κάθε γεύμα, το λεπτό μας έντερο εκκρίνει τις ουσίες-πεπτιδία (GLP-1, GIP και άλλα) με πολλαπλές θετικές μεταβολικές δράσεις όπως:

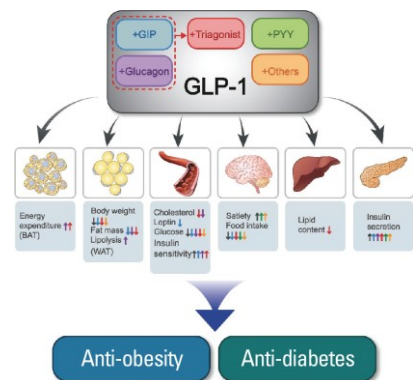
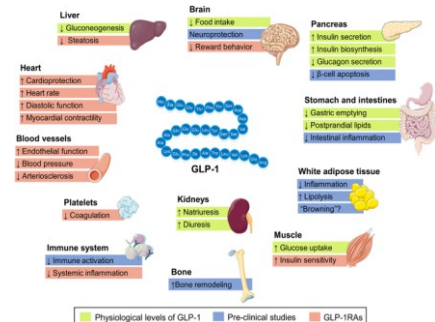
- **προαγωγή της έκκρισης ινσουλίνης** από τα β-κύτταρα και αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος
- **καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου** (δημιουργώντας ένα πρώιμο αίσθημα κορεσμού του τύπου “χόρτασα νωρίτερα”)
- **επίδραση στον υποθάλαμο** προάγοντας την ανορεξία
- **μείωση των επιπέδων λιπιδίων** στην κυκλοφορία, **ευμενή επίδραση στην αρτηριακή πίεση** κ.α.

Μέσω αυτών των δράσεων, μειώνεται η προσλαμβανόμενη τροφή (λιγότερες θερμίδες / ημηρεσίως), μειώνεται το σωματικό βάρος, παράλληλα αποφεύγεται η μεταγευματική αύξηση των τιμών σακχάρου η οποία θα επιφέρει μεσοπρόθεσμα και την μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Με λίγα λόγια τα πεπτιδία αυτά μας προστατεύουν μακροπρόθεσμα από τις επιπλοκές του μεταβολικού συνδρόμου (καρδιαγγειακά συμβλήματα, εγκεφαλικά επεισόδια, νεφρικά, ηπατικά και άλλα προβλήματα).

Για τους λόγους αυτούς τα φάρμακα που μελετήθηκαν και αναπτύχθηκαν με την ονομασία **GLP-1 ανάλογα**, έλαβαν έγκριση για τον **Σακχαρώδη Διαβήτη** και την **Παχυσαρκία**. Με διακριτές δόσεις για την κάθε νόσο και κανονικά κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Τα φάρμακα που υπάρχουν μέχρι σήμερα έχουν ένδειξη για υποδόρια χορήγηση σε ενέσιμη μορφή, κάποια για καθημερινή χορήγηση π.χ. **λιραγλουτιδ** (εμπορ. ονομασία: **Victoza**) για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και (εμπορ. ονομασία **Saxenda**) για την παχυσαρκία και κάποια άλλα για εβδομαδιαία χορήγηση π.χ. **ντουλαγλουτιδ** (εμπορ. ονομασία **Trulicity**) μόνο με έγκριση για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προς το παρόν, **σεμαγλουτιδ** (εμπορ. ονομασία **Ozempic**) για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και (εμπορ. ονομασία **Wegovy 2,4mg**) για την παχυσαρκία που όμως προς το παρόν κυκλοφορεί μόνο στις ΗΠΑ. Ακολούθησε ένας νέος διπλός αγωνιστής **GLP-1 / GIP** με την ονομασία **τιρζεπατιδ** (εμπορ. ονομασία **Munjaro**) με έγκριση προς το παρόν για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αναμένονται αρκετά ακόμη !

Τα φάρμακα αυτά απέκτησαν μεγάλη δημοφιλία, γιατί ακόμα και όσα χρησιμοποιούνται για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οδηγούν σε ιδιαίτερα μεγάλη απώλεια βάρους που φτάνει στο 10-14%, σε κάποιες περιπτώσεις ακόμα και 25-30% του αρχικού σωματικού βάρους. Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν, πως εξαιτίας της παγκόσμιας αύξησης των ποσοστών παχυσαρκίας, τόσο η επιστημονική κοινότητα όσο και ο ενδιαφερόμενος πληθυσμός ασθενών, αναζητούν νέες αγωγές και φάρμακα. Αξίζει να σημειωθεί πως οι υπάρχουσες αγωγές σήμερα λόγω της μεγάλης ζήτησης έχουν σχεδόν εξαφανισθεί από τα ράφια των φαρμακείων.



Εν ολίγοις έχει ξεκινήσει ένας “άτυπος πόλεμος”, για το ποιος έχει μεγαλύτερη ανάγκη από αυτά τα φάρμακα, οι διαβητικοί ή οι παχύσαρκοι ασθενείς ; Ανούσιοι στην πραγματικότητα προβληματισμοί, καθότι μιλάμε για δύο αλληλένδετα, εξίσου σοβαρά νοσήματα.

Σήμερα υπάρχουν στον κόσμο 4,8 δισεκατομμύρια υπέρβαροι και 2 δισεκατομμύρια παχύσαρκοι ενώ οι προβλέψεις μιλούν ότι το 2035, οι παχύσαρκοι θα είναι διπλάσιοι, εκ των οποίων οι μισοί και πλέον εξ αυτών θα πάσχουν από νοσογόνο παχυσαρκία !!! Ο οικονομικός οργανισμός ΟΟΑΣΑ μας παραθέτει απογοητευτικά μεγέθη για τις δαπάνες που θα απαιτηθούν από τα ασφαλιστικά ταμεία των κρατών για τη δημόσια υγεία. Από την άλλη, πολλοί αναφέρουν ότι τα φάρμακα που έχουμε στην διάθεσή μας σήμερα είναι πολύ ακριβά, με αποτέλεσμα τα συστήματα υγείας να μην μπορούν να τα χορηγήσουν και να τα αποζημιώσουν σε όλους τους παχύσαρκους. Οι φαρμακευτικές εταιρείες μπροστά σε αυτά τα θέματα-διλήμματα, ξεκίνησαν τις προσπάθειες - έρευνες τους για ανάπτυξη νέων αγωγών μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας και με όσο το δυνατόν μικρότερο κόστος (π.χ. σε μορφή δισκίων / χαπιών αντί για ενέσιμα). Περισσότερες από οκτώ εταιρείες τα τελευταία χρόνια, βρίσκονται σε στάδιο ανάπτυξης τέτοιων φαρμάκων για την παχυσαρκία και μάλλον το 2024 θα πάρουν την πολυπόθητη έγκριση για την παραγωγή και διάθεσή τους. Στην κούρσα υπάρχουν οι *NovoNordisk, Eli Lilly, Pfizer, Astra Zeneca, Amgen, Takeda, Novartis, Boehringer*. Ωστόσο προς στιγμήν προηγούνται χρονικά οι:

1. **Εταιρία NovoNordisk (εμπορική ονομασία Rybelsus)** με την ίδια δραστική ουσία της σημερινής σεμαγλουτίδης (κυκλοφορεί στην χώρα μας μόνο ως ενέσιμο: **Ozempic**). Το Rybelsus παράχθηκε σε μορφή χαπιού, στα 3mg, 7mg και 14mg. Έχει πάρει ήδη έγκριση από το αμερικάνικο FDA, με αποκλειστική όμως χρήση για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ας δούμε συνοπτικά την δράση του:

Rybelsus: Πρόκειται όπως είπαμε για το γνωστό μόριο σεμαγλουτίδη (συνθετικό ανάλογο του ανθρώπινου ενδογενούς GLP-1), σε μορφή χαπιού για από του στόματος λήψη. Χημικά είναι πεπτίδιο που μπορεί να διασπαστεί από τα πεπτικά ένζυμα, λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το γεύμα, το πρωί, πριν τη λήψη άλλων χαπιών, με σχεδόν ένα ποτήρι νερό, δεν το σπάμε, δεν το μασάμε. Συστήνεται προσοχή στη λήψη αλκοόλ και λιπαρών γευμάτων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σχεδόν ίδιες με αυτές της κατηγορίας των GLP-1 γενικότερα (ναυτία, έμετοι, διάρροιες, κοιλιακά άλγη). Συστήνεται επίσης προσοχή κατά την συγχορήγησή της σεμαγλουτίδης με αντιχολινεργικές θεραπείες π.χ. για την Χ.Α.Π. (ιπρατρόπιο, πιοτρόπιο κλπ) ή με γαστροκινητικά φάρμακα (σκοπολαμίνη για ναυτίες-ιλίγγους κλπ), διότι μπορεί να προκαλέσει ευκολότερα τις προαναφερόμενες παρενέργειες της κατηγορίας GLP-1 αναλόγων που προαναφέραμε. Κατά την έναρξη της αγωγής προτείνεται τιτλοποίηση από 3mg → σε 7mg → και σε 14mg. Το φάρμακο έχει πάρει ένδειξη αρχικά και θα χρησιμοποιείται μόνο για τον σακχαρώδη διαβήτη. Η αποτελεσματικότητά του στη ρύθμιση της γλυκαιμίας είναι παρόμοια ή και ανώτερη από την ενέσιμη μορφή (Ozempic 0,25-0,5-1,0mg). Αντενδείκνυται στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, στην διαβητική κετοξέωση, σε ιστορικό παγκρεατίτιδας και σε νοσήματα χοληδόχου κύστεως. Το Rybelsus εφόσον λάβει και επίσημη έγκριση για χρήση του κατά της παχυσαρκίας θα απαιτεί πολύ μεγαλύτερες δόσεις από αυτές που χρησιμοποιούνται κατά του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι μελέτες για τον ισχυρισμό αυτό έχουν γίνει με χορήγηση 50mg (φάνηκαν καλά ανεκτά, ενώ λόγω κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών διέκοψε την λήψη του μόνο ένα 13% των συμμετεχόντων στη μελέτη). Η υψηλότερη δοσολογία χορηγήθηκε σε απλούς παχύσαρκους αλλά και σε παχύσαρκους διαβητικούς. Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με το Wegovy (σεμαγλουτίδη 2,4mg - ενέσιμο υποδορίως 1 φορά την εβδομάδα – όπως είπαμε στην αρχή χρησιμοποιείται σήμερα μόνο στις Η.Π.Α. για την παχυσαρκία), οδήγησε στις 68 εβδομάδες σε απώλεια 15% του αρχικού σωματικού βάρους (η δημοσίευση έγινε στο περιοδικό *The Lancet*). Το πρόβλημα είναι ότι η βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας μέσω της χορήγησης από το στόμα είναι πολύ μικρή (περίπου 1%) και ως εκ τούτου, επειδή θα χάνεται πολύ μεγάλη ποσότητα της δραστικής ουσίας κατά την απορρόφηση (επιχειρείται ήδη ενίσχυση της δραστηριότητας του δισκίου), μάλλον η τιμή του δεν θα είναι και τόσο προσιτή.



2. **Εταιρία Eli Lilly (εμπορική ονομασία Orfoglipron)** που βρίσκεται στην φάση 3 μελέτης (έχουν ήδη ανακοινωθεί τα αποτελέσματα της φάσης 2). Ας δούμε συνοπτικά την δράση της:

Orfoglipron: Ανήκει σε μια νέα κατηγορία “Non Peptide GLP-1 Agonist”. Πρόκειται για μία μη πεπτιδική ουσία για χορήγηση από του στόματος. Στοχεύει στην θεραπεία του **σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2** αλλά και της **παχυσαρκίας**. Η λήψη θα γίνεται μια φορά την ημέρα, ανεξαρτήτως της λήψης τροφής, δεν αποσυντίθεται από τα πεπτικά ένζυμα και τα αποτελέσματα που έχουν ανακοινωθεί είναι συγκρίσιμα με τα ενέσιμα GLP-1. Τα αποτελέσματα μετά το τέλος της φάσης 2 ανακοινώθηκαν στις 23/6/2023 στο ADA “83rd Scientific Session” και δημοσιεύθηκαν στο “New England Journal of Medicine” για τους υπέρβαρους και παχύσαρκους και στο “The Lancet” για τους Διαβητικούς. Η δοσολογία στη μελέτη τιτλοποιήθηκε από τα 12mg, στα 24mg, στα 36mg και στα 45mg για μία μερίδα των συμμετεχόντων στη μελέτη, ενώ οι υπόλοιποι λάμβαναν placebo. Στις 36 εβδομάδες υπήρχε **απώλεια 14,7% του αρχικού σωματικού βάρους στο 75% των παχύσαρκων** και για όσους εξ’αυτών έλαβαν τη δόση των 45mg. Σχετικά με την μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) των διαβητικών ασθενών, φάνηκε καλύτερη απ’ όσα έδειξαν τα αποτελέσματα αντίστοιχης μελέτης για την Ντουλαγλουτίδη 1,5mg (Trulicity 1,5mg). Υπολογίζεται ότι μετά την 36^η εβδομάδα χορήγησης το **Orfoglipron** προσφέρει επιπλέον όφελος μείωσης του σωματικού βάρους που φτάνει συνολικά στο 22% του αρχικού σωματικού βάρους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, διάρροιες κλπ) από το γαστρεντερικό ήταν ήπιες και λιγότερες όταν η τιτλοποίηση γίνονταν με υπομονή. Σίγουρα η παρασκευή ενός χαπιού θα είναι πολύ φτηνότερη λύση σε σχέση με μία πένα για ενέσιμη χορήγηση.

3. **Εταιρία Pfizer (εμπορική ονομασία Danuglipron)** βρίσκεται στην έναρξη της φάσης 3 μελέτης. Ας δούμε και εδώ συνοπτικά την δράση της :

Danuglipron: ανήκει και αυτό στην κατηγορία “Small Molecule Non Peptide GLP-1 Agonist” που δεν αποσυντίθεται από το πεπτικό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Ως συχνότητα λήψης συστήνεται δις ημερησίως. Η εταιρεία έχει δηλώσει πως θα προχωρήσει και σε version-εκδοχή για δόση μία φορά την ημέρα. Οι δοσολογίες που χρησιμοποιήθηκαν στην φάση 2 της μελέτης κινήθηκαν με τιτλοποίηση από 2,5mg, 10mg, 40mg, 80mg και 120mg, όλα από δύο φορές την ημέρα. Μέχρι τα 40mg δεν φάνηκαν σημαντικά οφέλη στην απώλεια βάρους, όμως σε δοσολογίες 80mg δις ημερησίως φάνηκε πως η απώλεια βάρους έφτασε τα 4,0 έως και 7,9 Kg σε 4 έως 16 εβδομάδες. Από ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν οι γνωστές ελάχιστες ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές. Είναι βεβαίως ακόμη νωρίς για τελικές εκτιμήσεις (σε αυτή τη φάση τα αποτελέσματα είναι σχεδόν όμοια με τα ενέσιμα, στην δόση των 80mg ή και 120mg από 2 φορές την ημέρα).

Τι μας επιφυλάσσει το μέλλον

Άλλα σκευάσματα που αναμένουμε από την κατηγορία GLP-1 αναλόγων.

- **Icosema:** (Insuline Icodec + Semaglutide) για εβδομαδιαία ενέσιμη χορήγηση
- **Cangrilite + Semaglutide** (Ανάλογο Αμυλίνης με GLP-1 ανάλογο), δείχνει μέχρι στιγμής όφελος 15-17% μείωσης από το αρχικό σωματικό βάρος στις 20 πρώτες εβδομάδες.
- **GLP-1ανάλογο + Glucagon**
- **GLP-1 ανάλογο + Glucagon + Oxyntomoduline:** φαίνεται πως τα ποσοστά απώλειας βάρους θα αγγίζουν το 15%.
- **GLP-1 ανάλογο + Dexamethasone**
- **Triagonist Retatrutide: GLP-1ανάλογο + GIP + Glucagon** με πολύ ψηλά ποσοστά απώλειας βάρους που ενδέχεται να ξεπεράσει ακόμη και το 25% του αρχικού.

Το μέλλον για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας φαίνεται να είναι μπροστά μας !

Αισιοδοξούμε και περιμένουμε !