

ΣΚΕΠΤΟΜΕΝΟΙ ΕΞΩΣΥΜΒΑΤΙΚΑ

# Θεραπεία των διαταραχών πρόσληψης τροφής με αγωνιστές GLP-1

**Ο**ι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1), που αρχικά αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αργότερα για την παχυσαρκία, έχουν προσελκύσει την προσοχή για τον πιθανό τους ρόλο στη θεραπεία των διαταραχών πρόσληψης τροφής. Οι μοναδικές επιδράσεις τους στη ρύθμιση της όρεξης, την επεξεργασία της λειτουργίας της αμοιβής στον εγκέφαλο («απόλαυση» από τη λήψη του φαγητού και όχι από τη θρεπτική του αξία) και την μεταβολική υγεία, τους καθιστούν μια πολλά υποσχόμενη φαρμακολογική παρέμβαση για διαταραχές όπως η αδηφαγική διαταραχή (Binge Eating Disorder), η νευρική βουλιμία (Bulimia Nervosa) και ακόμη και ορισμένες περιπτώσεις νευρικής ανορεξίας (Anorexia Nervosa). Παρακάτω παρατίθεται εκτενής αιτιολόγηση για τη καταρχήν δοκιμαστική χρήση τους κάτω από αυστηρά ελεγχόμενα κλινικά πρωτόκολλα.





Η πρόταση χρήσης των αγωνιστιών GLP-1 στις διαταραχές πρόληψης τροφής βασίζεται στο ότι η νευροβιολογική βάση αυτών των διαταραχών σχετίζεται ισχυρά με τους μηχανισμούς δράσης αυτών των φαρμάκων. Πράγματι, οι διαταραχές πρόληψης τροφής περιλαμβάνουν δυσλειτουργικές οδούς του εγκεφάλου που σχετίζονται με την πείνα, τον κορεσμό, τον έλεγχο των παρορμήσεων και την επεξεργασία της αμοιβής. Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 δρουν σε αυτές τις οδούς με τρόπους που μπορούν να βοηθήσουν στην ομαλοποίηση των διατροφικών συμπεριφορών.

Οι υποδοχείς GLP-1 βρίσκονται στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα σε περιοχές που ρυθμίζουν την πείνα και τον κορεσμό. Αυτά τα φάρμακα μειώνουν την πείνα και αυξάνουν τον κορεσμό μέσω: α. επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης, οδηγώντας σε παρατεταμένο αίσθημα πληρότητας μετά το γεύμα. β. μείωσης των επιπέδων της γκρελίνης ("ορμόνης της πείνας") και γ. ενίσχυσης της ευαισθησίας στη λεπτίνη («ορμόνη του κορεσμού»), κάνοντας τα άτομα πιο δεκτικά στα σήματα κορεσμού. Δεδομένου ότι η αδηφαγική διαταραχή και η νευρική βουλιμία συχνά περιλαμβάνουν διαταραγμένα σήματα κορεσμού, οι αγωνιστές GLP-1 μπορούν να βοηθήσουν στην αποκατάσταση της σωστής ρύθμισης της όρεξης.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το ντοπαμινεργικό Σύστημα της Αμοιβής στον εγκέφαλο παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη τροφής. Η αδηφαγία και η καταναγκαστική υπερφαγία συνδέονται με την υπερδραστηριότητα στο Σύστημα της Αμοιβής, ιδιαίτερα στο μεσομειαιχμακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Οι αγωνιστές GLP-1 τροποποιούν τη σηματοδότηση της ντοπαμίνης μειώνοντας: το αμοιβικό φαγητό, την ενισχυτική επίδραση των εύγευστων τροφών και την παρορμητική διατροφική συμπεριφορά. Αυτοί οι μηχανισμοί καθιστούν τους αγωνιστές GLP-1 ιδιαίτερα ελκυστικούς για την αδηφαγική διαταραχή και τη νευρική βουλιμία, όπου η τροφή συχνά καταναλώνεται για την αμοιβή της και όχι για τη θρεπτική της αξία.

Στο μετωπιαίο φλοιό του εγκεφάλου εδράζεται ο έλεγχος των παρορμήσεων και οι διαταραχές πρόληψης τροφής σχετίζονται με διαταραχές στη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την συναισθηματική αυτορρύθμιση και τη λήψη αποφάσεων. Οι αγωνιστές GLP-1 βελτιώνουν: τον αυτοέλεγχο στην κατανάλωση τροφής, τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις διατροφικές επιλογές και τη μείωση των καταναγκαστικών διατροφικών συμπεριφορών.

Υπάρχουν προκλινικές και ανέκδοτες κλινικές ενδείξεις που υποστηρίζουν τη χρήση των αγωνιστιών GLP-1 στην αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς. Ειδικά στην αδηφαγική διαταραχή, οι μελέτες με λιραγλουτιδίη και σεμαγλουτιδίη έχουν δείξει ότι οι αγωνιστές GLP-1 μειώνουν τα επεισόδια αδηφαγίας, τη συνολική πρόληψη θερμίδων και το σωματικό βάρος, ενώ οι συμμετέχοντες αναφέρουν μειωμένη επιθυμία για αδηφαγία και αυξημένη ικανότητα ελέγχου των μερίδων. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν ψυχολογικά οφέλη, όπως μείωση της εμμονής με το φαγητό και της συναισθηματικής υπερφαγίας.

Στη νευρική βουλιμία, οι αγωνιστές GLP-1 μπορεί να βοηθήσουν στη ρύθμιση των επεισοδίων υπερφαγίας και να μειώσουν



την παρόρμηση για πρόκληση εμετού, ενώ μπορεί να μειώσουν τις καταναγκαστικές συμπεριφορές μέσω της σταθεροποίησης των σημάτων όρεξης. Η πλέον εξουσιωτική σκέψη σε αυτό το δοκίμιο είναι στη χρήση αγωνιστιών GLP-1 στη νευρική ανορεξία ειδικά στις άτυπες μορφές. Φυσικά εδώ απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και έλεγχος λόγω της πιθανής πρόκλησης περαιτέρω απώλειας βάρους.

Οι αγωνιστές GLP-1 πιθανόν να έχουν μεταβολικά και φυσιολογικά οφέλη, καθώς μπορούν να αντιμετωπίσουν τις μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με τις διαταραχές πρόληψης τροφής, όπως βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της γλυκαιμικής ρύθμισης, μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης, αυξάνοντας τον κορεσμό. Σε σύγκριση με άλλες θεραπείες που χρησιμοποιούνται σήμερα, οι αγωνιστές GLP-1 συγκρίνονται ευνοϊκά με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόληψης σεροτονίνης (SSRIs, π.χ. φλουοξετίνη), που ρυθμίζουν τη διάθεση αλλά έχουν περιορισμένη επί-

δραση στην όρεξη, και την τοπιραμίτη, η οποία μειώνει τα επεισόδια υπερφαγίας αλλά έχει γνωστές γνωστικές παρενέργειες.

Συμπερασματικά, οι αγωνιστές GLP-1 αποτελούν πιθανόν μια καινοτόμο προσέγγιση για τη θεραπεία των διαταραχών πρόληψης τροφής, προσφέροντας τόσο φυσιολογικά όσο και ψυχολογικά οφέλη. Χρειάζονται περισσότερες έρευνες για τη βέλτιστη χρήση τους, αλλά τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν ότι μπορούν να φέρουν επανάσταση στη θεραπεία αυτών των διαταραχών.



**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΧΡΟΥΣΟΣ**  
Ακαδημαϊκός-Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, Διευθυντής, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μπέρκας, Παιδιού, και Ιατρικής Ακριβείας, Επικεφαλής, Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Πρόεδρος, Hellenic Pasteur Institute