ΕΝΤΥΠΗ ΕΚΔΟΣΗ - ΥΓΕΙΑ

Ινκρετίνες: Η αθέατη άμυνα απέναντι στις λοιμώξεις

Από τις σοβαρές λοιμώξεις έως τη φυματίωση, όταν η μεταβολική θεραπεία συναντά την ανοσία



Γεώργιος Π. Χρούσος

Πρώτη Δημοσίευση 22/10/2026, 19:16
Share

Μέχρι πριν από λίγα χρόνια, τα φάρμακα που μιμούνται τη δράση των εντερικών ορμονών θεωρούνταν κυρίως εργαλεία για τη ρύθμιση του σακχάρου. Στη συνέχεια, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 και τα συγγενικά φάρμακα των ινκρετινών έγιναν γνωστά ως ισχυρά όπλα κατά της παχυσαρκίας. Σήμερα αρχίζουμε να αντιλαμβανόμαστε ότι η σημασία τους μπορεί να είναι πολύ ευρύτερη.

Πέρα από την καρδιά, τα αγγεία και τους νεφρούς, φαίνεται ότι επηρεάζουν τη φλεγμονή και, ίσως, την ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίζει σοβαρές λοιμώξεις. Η φυματίωση, μάλιστα, αποτελεί το πιο πρόσφατο και εντυπωσιακό παράδειγμα αυτής της απρόσμενης συνάντησης του μεταβολισμού με την ανοσία. Η ιδέα δεν είναι τόσο παράδοξη όσο φαίνεται. Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν αποτελεί άθροισμα ανεξάρτητων οργάνων. Ο μεταβολισμός συνομιλεί αδιάκοπα με το ανοσοποιητικό σύστημα, τον εγκέφαλο και το ενδοκρινικό δίκτυο.

Η παχυσαρκία δεν είναι απλώς υπερβολική αποθήκευση ενέργειας, αλλά κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής, αντίστασης στην ινσουλίνη και αγγειακής δυσλειτουργίας. Ο υπερτροφικός και δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός μετατρέπεται σε ενδοκρινικό όργανο που παράγει φλεγμονώδη σήματα. Ο διαβήτης προσθέτει ένα ακόμη στρώμα ευαλωτότητας: η υπεργλυκαιμία διαταράσσει τη λειτουργία των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, δυσχεραίνει την επούλωση και ευνοεί την ανάπτυξη μικροοργανισμών.

Μελέτες. Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη, που δημοσιεύθηκε στο British Medical Journal, εξέτασε την τιρζεπατίδη, ένα φάρμακο διπλής δράσης στους υποδοχείς GLP-1 και GIP. Οι ερευνητές ανέλυσαν στοιχεία από 52.971 άτομα άνω των 40 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Από αυτούς, 35.353 άρχισαν θεραπεία με τιρζεπατίδη και 17.618 με σιταγλιπτίνη. Μέσα σε έναν χρόνο, ο κίνδυνος εμφράγματος, εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου ήταν 2,9% στην πρώτη ομάδα και 4,4% στη δεύτερη, δηλαδή καταγράφηκε σχετική μείωση κατά 32%.

Η μεγαλύτερη έκπληξη, όμως, δεν αφορούσε την αθηροσκλήρωση. Οι λοιμώξεις που απαιτούσαν νοσηλεία ήταν κατά 36% λιγότερες στους ασθενείς που λάμβαναν τιρζεπατίδη, ενώ η θνησιμότητα που σχετιζόταν με λοιμώξεις εμφανίσθηκε μειωμένη κατά 60%. Λιγότερες ήταν ακόμη και οι ουρολοιμώξεις. Σε απόλυτους αριθμούς, για κάθε 48 ασθενείς που λάμβαναν το φάρμακο επί ένα έτος θα μπορούσε να αποτρέπεται μία νοσηλεία λόγω σοβαρής λοίμωξης. Πρόκειται για εύρημα που δεν αποδεικνύει ακόμη προστατευτική δράση, αλλά δημιουργεί ένα ισχυρό επιστημονικό ερώτημα.

Το ερώτημα αποκτά μεγαλύτερο βάθος από μια δεύτερη, πολύ μεγάλη ανάλυση ηλεκτρονικών αρχείων υγείας από 143 οργανισμούς περίθαλψης σε πολλές χώρες.

Από περισσότερους από επτά εκατομμύρια ανθρώπους με διαβήτη τύπου 2 δημιουργήθηκαν στατιστικά εξισορροπημένες ομάδες και συγκρίθηκαν οι χρήστες αγωνιστών GLP-1 με ασθενείς που λάμβαναν τα κλασικά αντιδιαβητικά φάρμακα σουλφονυλουρίες, μετφορμίνη, αναστολείς DPP-4 ή αναστολείς SGLT2. Η παρακολούθηση έφθασε έως τα πέντε χρόνια και το επίκεντρο ήταν η φυματίωση – μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου από λοιμώδη νοσήματα παγκοσμίως.

Οι αγωνιστές GLP-1 . Η συνύπαρξη διαβήτη και φυματίωσης αποτελεί σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία. Τα άτομα με διαβήτη διατρέχουν περίπου δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ενεργού φυματίωσης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία, η φλεγμονή και οι αγγειακές βλάβες μπορούν να αποδυναμώσουν την κυτταρική άμυνα και να διευκολύνουν την αφύπνιση μιας λανθάνουσας λοίμωξης. Στη νέα ανάλυση, οι αγωνιστές GLP-1 συσχετίσθηκαν με περίπου 47% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο φυματίωσης έναντι των σουλφονυλουριών, 40% έναντι της μετφορμίνης και 51% έναντι των αναστολέων DPP-4. Ακόμη και έναντι των αναστολέων SGLT2 καταγράφηκε μικρότερη, αλλά στατιστικά σημαντική, μείωση περίπου 18%. Οι συσχετίσεις αφορούσαν κυρίως την πνευμονική φυματίωση και ήταν εντονότερες στους ενηλίκους 18-64 ετών και σε όσους δεν είχαν σοβαρή παχυσαρκία.

Πώς θα μπορούσε μια μεταβολική θεραπεία να επηρεάζει την άμυνα απέναντι σε ένα μυκοβακτηρίδιο ή σε άλλες λοιμώξεις; Η πιθανότερη εξήγηση δεν είναι μια άμεση αντιμικροβιακή δράση. Η μείωση της γλυκόζης, του σωματικού βάρους, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της οξειδωτικής καταπόνησης αποκαθιστά το εσωτερικό περιβάλλον μέσα στο οποίο λειτουργεί η ανοσία. Παράλληλα, πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σηματοδότηση του GLP-1 μπορεί να επηρεάζει κατευθείαν τη φαγοκυτταρική λειτουργία ουδετερόφιλων και μακροφάγων, τη ρύθμιση των Τ-λεμφοκυττάρων, τη συστηματική και αγγειακή φλεγμονή και τη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Στη μελέτη της τιρζεπατίδης, υπήρξε μια ταχεία, άμεση επίδραση. Οι καμπύλες των καρδιαγγειακών συμβάντων άρχισαν να αποκλίνουν ήδη μέσα στους πρώτους τρεις μήνες, πριν προλάβει να σημειωθεί μεγάλη απώλεια βάρους. Το εύρημα υποδηλώνει ότι οι ινκρετίνες δεν είναι απλώς φάρμακα που περιορίζουν την όρεξη

και προκαλούν απώλεια βάρους. Ενδέχεται να λειτουργούν ως ευρύτεροι ρυθμιστές της ανοσομεταβολικής επικοινωνίας και της ομοιόστασης.

Επιστημονική επιφύλαξη. Από τη σκοπιά της βιολογίας του στρες, η χρόνια υπερθρεψία, η υπεργλυκαιμία και η παχυσαρκία αποτελούν επίμονους μεταβολικούς στρεσογόνους παράγοντες. Ο οργανισμός προσπαθεί αρχικά να προσαρμοστεί μέσω της αλλόστασης. Οταν, όμως, η επιβάρυνση παρατείνεται, συσσωρεύεται αλλοστατικό φορτίο και η προσαρμογή μπορεί να μεταπέσει σε κακόσταση: σε ενδοθηλιακή βλάβη, ανοσολογική αποδιοργάνωση και νόσο. Ο αρρύθμιστος διαβήτης αποτελεί χαρακτηριστική έκφραση αυτής της χρόνιας κακοστατικής κατάστασης. Ελαφρύνοντας πολλούς κρίκους της ίδιας παθολογικής αλυσίδας, οι θεραπείες των ινκρετινών ενδέχεται να μειώνουν και το κακοστατικό φορτίο, επιτρέποντας στην άμυνα του οργανισμού να λειτουργήσει αποτελεσματικότερα.

Χρειάζεται, πάντως, επιστημονική επιφύλαξη. Και οι δύο μελέτες ήταν παρατηρητικές και όχι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η στατιστική εξισορρόπηση περιορίζει τις διαφορές μεταξύ των ομάδων, αλλά δεν εξαλείφει όλους τους συγχυτικούς παράγοντες. Είναι πιθανό ορισμένα φάρμακα να χορηγήθηκαν συχνότερα σε πιο εύθραυστους ασθενείς. Στη μελέτη της φυματίωσης δεν υπήρχαν πλήρη στοιχεία για προηγούμενη έκθεση, λανθάνουσα λοίμωξη, κοινωνικές συνθήκες, συνέπεια στη θεραπεία ή ακριβή διάρκεια της φαρμακευτικής έκθεσης.

Δεν μπορούμε, επομένως, να ισχυριστούμε ότι οι αγωνιστές GLP-1 προλαμβάνουν ή θεραπεύουν τη φυματίωση, ούτε να τους χορηγούμε γι’ αυτόν τον σκοπό. Δεν υποκαθιστούν τους εμβολιασμούς, την έγκαιρη διάγνωση, την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή ή τα μέτρα δημόσιας υγείας. Ειδικά για τη φυματίωση, δεν μπορούν να αντικαταστήσουν τον έλεγχο της λανθάνουσας λοίμωξης ούτε την αντιμετώπιση της φτώχειας, του υποσιτισμού και του συνωστισμού. Τα ευρήματα, όμως, είναι αρκετά συνεπή ώστε να δικαιολογούν μηχανιστικές μελέτες, προοπτική παρακολούθηση και ειδική ανάλυση των λοιμώξεων στις μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές αυτών των φαρμάκων.

Η ιατρική εισέρχεται έτσι σε μια εποχή όπου ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η καρδιαγγειακή νόσος και η ευπάθεια στις λοιμώξεις δεν μπορούν να αντιμετωπίζονται ως απομονωμένες διαταραχές. Αποτελούν διαφορετικές εκφράσεις μιας κοινής απώλειας της συστημικής ισορροπίας, με υπόβαθρο αυτό που έχω ονομάσει «σύνδρομο χρόνιου στρες και φλεγμονής». Τα φάρμακα των ινκρετινών δεν είναι πανάκεια και δεν υποκαθιστούν τον ύπνο, τη σωστή διατροφή, τη σωματική άσκηση και την πρόληψη. Μας θυμίζουν, όμως, κάτι θεμελιώδες: η μεταβολική υγεία είναι και προϋπόθεση αποτελεσματικής ανοσίας. Οταν αποκαθιστούμε την ισορροπία ενός ενιαίου προσαρμοστικού συστήματος, τα οφέλη μπορεί να φθάνουν πολύ πέρα από τον αρχικό θεραπευτικό μας στόχο – από την καρδιά και τα αγγεία έως τις άμυνες ολόκληρου του οργανισμού.

Ο Γεώργιος Π. Χρούσος είναι ακαδημαϊκός, ομότιμος καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, επικεφαλής της Εδρας UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, ΕΚΠΑ, πρόεδρος του Ελληνικού Ινστιτούτου Pasteur