

# Νεότερες φαρμακευτικές προοπτικές για την αντιμετώπιση τής παχυσαρκίας και πιθανές επιδράσεις επί του καρδιαγγειακού κινδύνου

⇨ **Έλπίδα Π. Άθανασοπούλου**

*Είδικευόμενη Παθολογίας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημίου Άθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»*

**Άλέξανδρος Δ. Κόκκινος**

*Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημίου Άθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»*

## Είσαγωγή

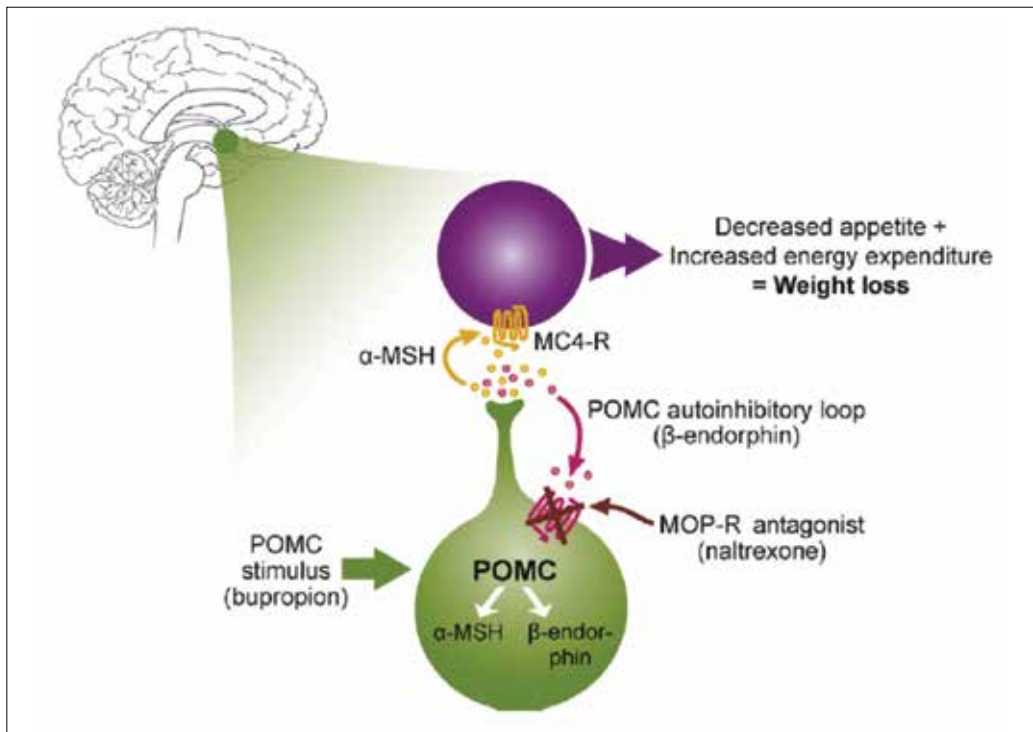
Η παχυσαρκία αποτελεί ένα σοβαρό και ταχέως εξελισσόμενο πρόβλημα υγείας του σύγχρονου κόσμου. Ο αριθμός τών παχύσαρκων προσώπων παγκοσμίως έχει διπλασιαστεί από το 1980 έως το 2008, ενώ στην Εύρώπη, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Όργανισμού Υγείας, το 10-30% τών ενηλίκων είναι παχύσαρκοι και ένα στα τρία παιδιά ηλικίας 11 ετών είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, έμφραγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικών αγγειακών έγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά και υπνικής άπνοιας, καρκίνου, οστεοαρθρίτιδας και φλεγμονής. Το 2010, εκτιμήθηκε ότι η παχυσαρκία ήταν ή αιτία για 3,4 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Για τους λόγους αυτούς, τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να χαρακτηριστεί ως επίσημη νόσος από όλους τους ιατρικούς φορείς παγκοσμίως, ώστε να εντατικοποιηθεί ή προσπάθεια για την πρόληψη και αντιμετώπισή της.

Η ιατρική κοινότητα, ήδη από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα, έχει προσπαθήσει να καταπολεμήσει την παχυσαρκία φαρμακευτικά, με την πρώτη καταγεγραμμένη προσπάθεια να γίνεται από τον Baron, το 1893, ο

όποιος χορήγησε θυρεοειδική όρμόνη σε παχύσαρκους ανθρώπους. Έκτοτε χρησιμοποιήθηκαν και κυκλοφόρησαν πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα, κυρίως κεντρικώς δρώντες παράγοντες, με άλλοτε ικανοποιητικά αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους, κανένα όμως από αυτά δεν κατάφερε να επιβιώσει μέχρι τον 21<sup>ο</sup> αιώνα, λόγω πληθώρας ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τα περισσότερα από αυτά αποσύρθηκαν λόγω βαλβιδοπαθειών, αύξησης τής αρτηριακής και τής πνευμονικής πίεσης, αύξησης τής καρδιακής συχνότητας και τών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Στην Ελλάδα, για πολλά χρόνια, το μόνο έγκριμένο φάρμακο κατά τής παχυσαρκίας ήταν ή όρλιστάτη (έμπορική όνομασία Xenical®), ή οποία προκαλεί δυσσπορόφηση του προσλαμβανόμενου με την τροφή λίπους κατά 30% περίπου, αναστέλλοντας τή δράση τών παγκρεατικών και έντερικων λιπασών.

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου εξετάσθηκε στη διπλή- τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη XENDOS, με 3.305 συμμετέχοντες, όπου φάνηκε ότι ή όρλιστάτη μείωνε σημαντικά, εκτός από το σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση, την LDL χοληστερίνη, αλλά και την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οί άνε-



**Σχήμα 1.** Ο μηχανισμός δράσης του συνδυασμού ναλτρεξόνης βουπροπιόνης στον υποθάλαμο. Προσαρμογή από Billes SK et al, *Pharmacol Res* 2014;84:1-11.

πιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι πρακτικά μόνο γαστρεντερικές, λόγω του τρόπου δράσης του.

## Νεότερα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας

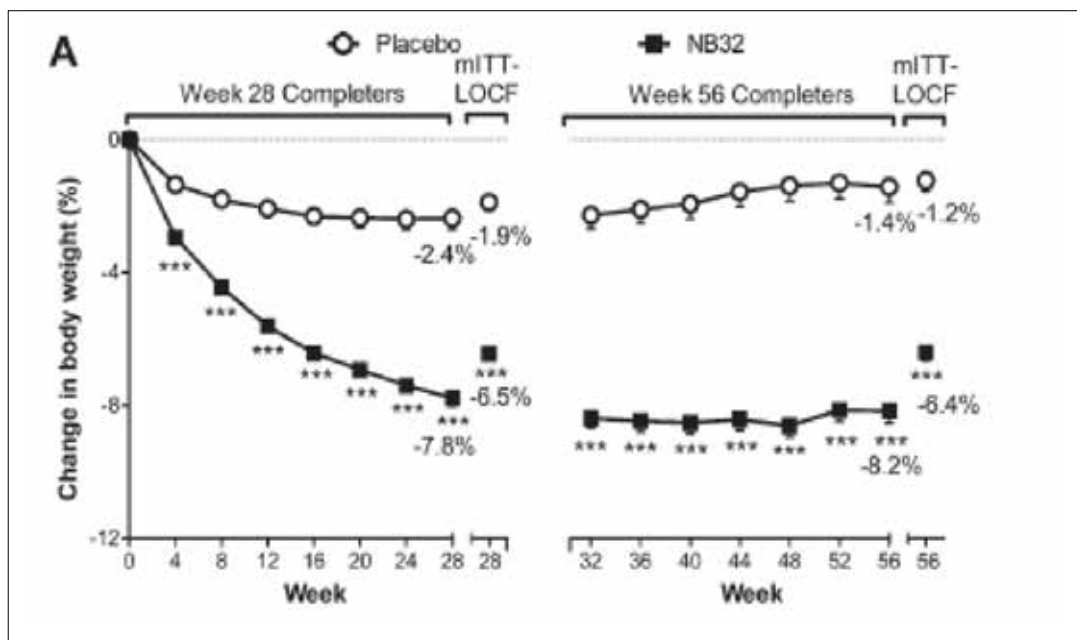
### 1. Ναλτρεξόνη/Βουπροπιόνη

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (Mysimba®) είναι ένα φάρμακο κατά της παχυσαρκίας, που κυκλοφορεί στη χώρα μας από το 2017. Είναι ένας συνδυασμός που δρα κεντρικά στο σύστημα των μελανοκορτινών, που σηματοδοτεί κορεσμό στον υποθάλαμο, αλλά και στο σύστημα ανταμοιβής στο μεσεγκέφαλο. Η βουπροπιόνη είναι ένας μη έκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- ντοπαμίνης, που χρησιμοποιείται ως αντικαταθλιπτικό. Διαπιστώθηκε, όμως, ότι προάγει την έκκριση της προοπιομελανοκορτίνης (POMC), κύριο προϊόν της οποίας είναι η α-μελανοκυτταροτρόπος ορμόνη (α-MSH), η οποία συμβάλλει στην επέλευση του κορεσμού. Παράλληλο προϊόν της POMC είναι η β-ενδορφίνη, η οποία δρα ανασταλτικά μέσω των υποδοχέων της ενδορφίνης στο ανώτερο σύστημα, προκαλώντας αρνητική ανατροφοδότηση. Η ναλτρεξόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων

των όπιοειδών, που χρησιμοποιείται στην απεξάρτηση από το αλκοόλ και τα όπιοειδη. Δρά συνεργικά με τη βουπροπιόνη, καθώς δεσμεύει τους υποδοχείς της β-ενδορφίνης, με αποτέλεσμα να διακόπτεται το σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης των κυτάρων της προοπιομελανοκορτίνης, ενισχύοντας, με αυτόν τον τρόπο, το ανορεξιογόνο αποτέλεσμα της βουπροπιόνης (Σχήμα 1). Τα αποτελέσματα του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, στην απώλεια βάρους, έχουν φανεί σε σειρά τυχαιοποιημένων μελετών (σειρά COR- Contrave Obesity Research), με χαρακτηριστικά τα αποτελέσματα της μελέτης COR-II, στην οποία οι συμμετέχοντες, που πήραν το συνδυασμό, εμφάνισαν μείωση του σωματικού βάρους κατά 8,2% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, που έχασε μόνο το 1,8% του αρχικού της βάρους σε 56 εβδομάδες (Σχήμα 2).

### 2. Λιραγλουτίδη

Η λιραγλουτίδη, ένας συνθετικός GLP-1 αγωνιστής, είναι ένα γνωστό αντιδιαβητικό φάρμακο, με δράση ινκρετίνης ορμόνης, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως και στη χώρα μας, εδώ και περίπου μία



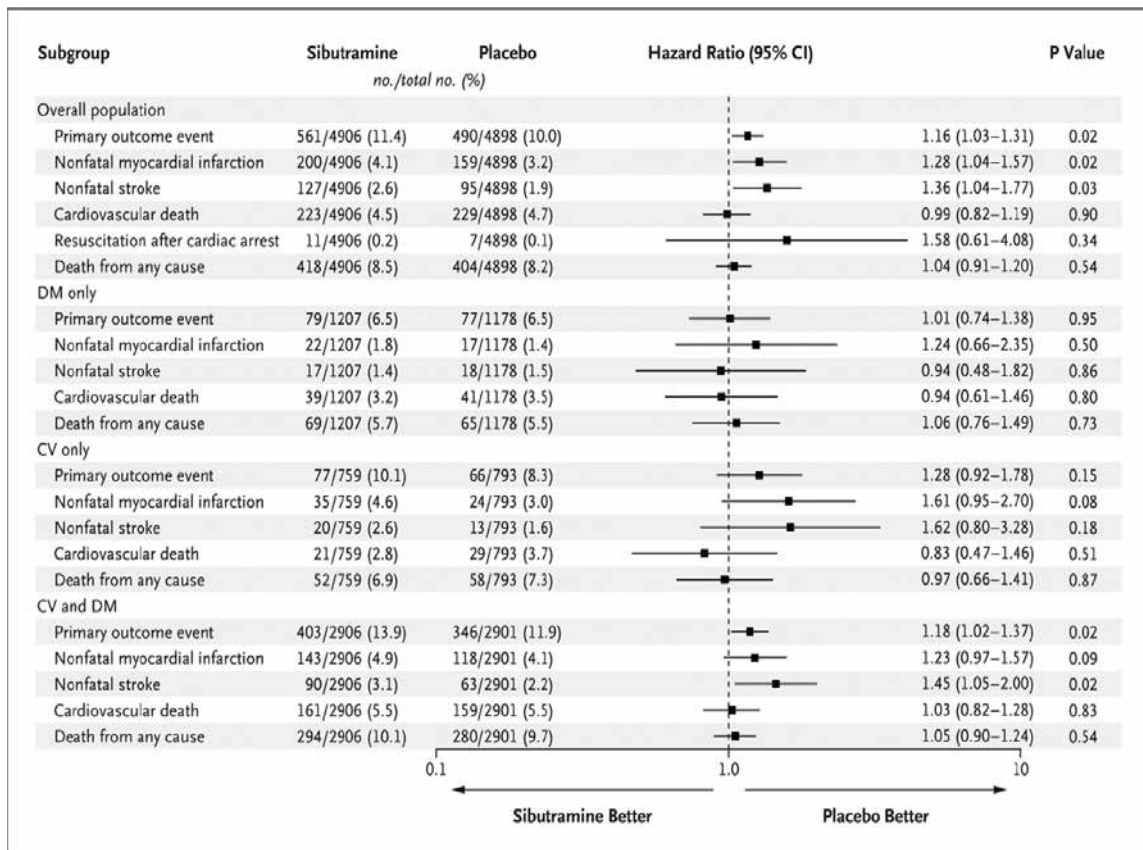
**Σχήμα 2.** Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (BN32) έναντι του εικονικού φαρμάκου στην απώλεια του σωματικού βάρους στη μελέτη COR-II. Προσαρμογή από Aronian MC et al. *Obesity* 2013;21: 935-943.

δεκαετία. Είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τη γλυκαιμική ρύθμιση, ενώ ταυτόχρονα έχει φανεί ότι μειώνει το σωματικό βάρος των ασθενών με διαβήτη, καθότι επίδρα στον υποθάλαμο, ευοδώνοντας την επέλευση του κορεσμού. Αργότερα, και με βάση την ανωτέρω παρατήρηση, η λιραγλουτίδη δοκιμάστηκε σε υψηλότερη δόση από εκείνη που χορηγείται για τη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη (3 mg έναντι 1,8 mg) σε παχύσαρκα άτομα με ή χωρίς διαβήτη και φάνηκε η ευεργετική της δράση στην απώλεια βάρους. Κυκλοφορεί στη χώρα μας με το εμπορικό όνομα Saxenda®, ήδη από το Σεπτέμβριο του 2017. Το κλινικό πρόγραμμα SCALE μελέτησε την επίδραση της λιραγλουτίδης σε αυξημένη δόση, σε περίπου 5.000 παχύσαρκα πρόσωπα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή χωρίς, και έδειξε μείωση του σωματικού βάρους, που κυμαινόταν από 6% έως 12% περίπου, έναντι του εικονικού φαρμάκου, που μείωσε το βάρος κατά 2%. Έντυπωσιακό ήταν το γεγονός, ότι περίπου οι μισοί (54,3%) ασθενείς, που πήραν λιραγλουτίδη σε μέγιστη δόση, έχασαν περίπου το 5% του αρχικού τους σωματικού βάρους, ενώ περίπου το ένα τέταρτο (25,2%) έχασε πάνω από το 10% του βάρους τους, απώλεια που

προσομοιάζει με αυτήν που επιτυγχάνουν τα βαρειατρικά χειρουργεία.

### 3. Λορκασερίνη

Ένα ακόμη φάρμακο κατά της παχυσαρκίας, που όμως δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη, είναι η λορκασερίνη. Πρόκειται για έναν έκλεκτικό αγωνιστή των υποδοχέων (5HT)<sub>2c</sub> της σεροτονίνης, που εδράζονται μεταξύ άλλων περιοχών και στον υποθάλαμο. Η διέγερσή τους συμβάλλει στη επέλευση του κορεσμού. Σε σχέση με παλαιότερους αγωνιστές σεροτονίνης, που είχαν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η λορκασερίνη είναι λιγότερο συγγενής με τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται στις βαλβίδες της καρδιάς, με αποτέλεσμα να θεωρείται λιγότερο επιβλαβής. Η αποτελεσματικότητα της λορκασερίνης, για την απώλεια σωματικού βάρους, μελετήθηκε κατά βάση από τρεις μεγάλες μελέτες (BLOOM, BLOSSOM, BLOOM DM), στις οποίες φάνηκε πως το συγκεκριμένο φάρμακο έχει μέτρια μόνο επίδραση στο σωματικό βάρος, με απώλεια περίπου 3-3,6%, ενώ μόνο το ένα τρίτο περίπου των ασθενών κατάφερε να χάσει πάνω από το 5% του αρχικού τους βάρους. Επίσης, μεγάλα ήταν και τα



**Σχήμα 3.** Τα αποτελέσματα της καρδιαγγειακής μελέτης SCOUT για τη σιμπουτραμίνη, που την έθεσαν εκτός κυκλοφορίας. Προσαρμογή από James WP et al. *N Engl J Med* 2010 ;363(10):905-17.

ποσοστά των ασθενών, που έγκατέλειψαν τις μελέτες, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### 4. Φεντερμίνη/τοπιραμάτη βραδείας αποδέσμευσης

Η φεντερμίνη είναι ένα ανάλογο της άμφεταμίνης με άνορεξιογόνο δράση, ενώ η τοπιραμάτη κλασικά χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό, με άσαφη μηχανισμό ως προς τη μείωση της όρεξης, που μάλλον εμπλέκει το γ-αμινοβουτυρικό οξύ. Το φάρμακο αυτό έχει δοκιμαστεί σε διάφορες μελέτες αποτελεσματικότητας (EQUIP, CONQUER, SEQUEL) με πολύ θετικά αποτελέσματα μέσης απώλειας σωματικού βάρους 7,8%- 9,8%. Ο συνδυασμός δεν κυκλοφορεί στην Εύρωπη.

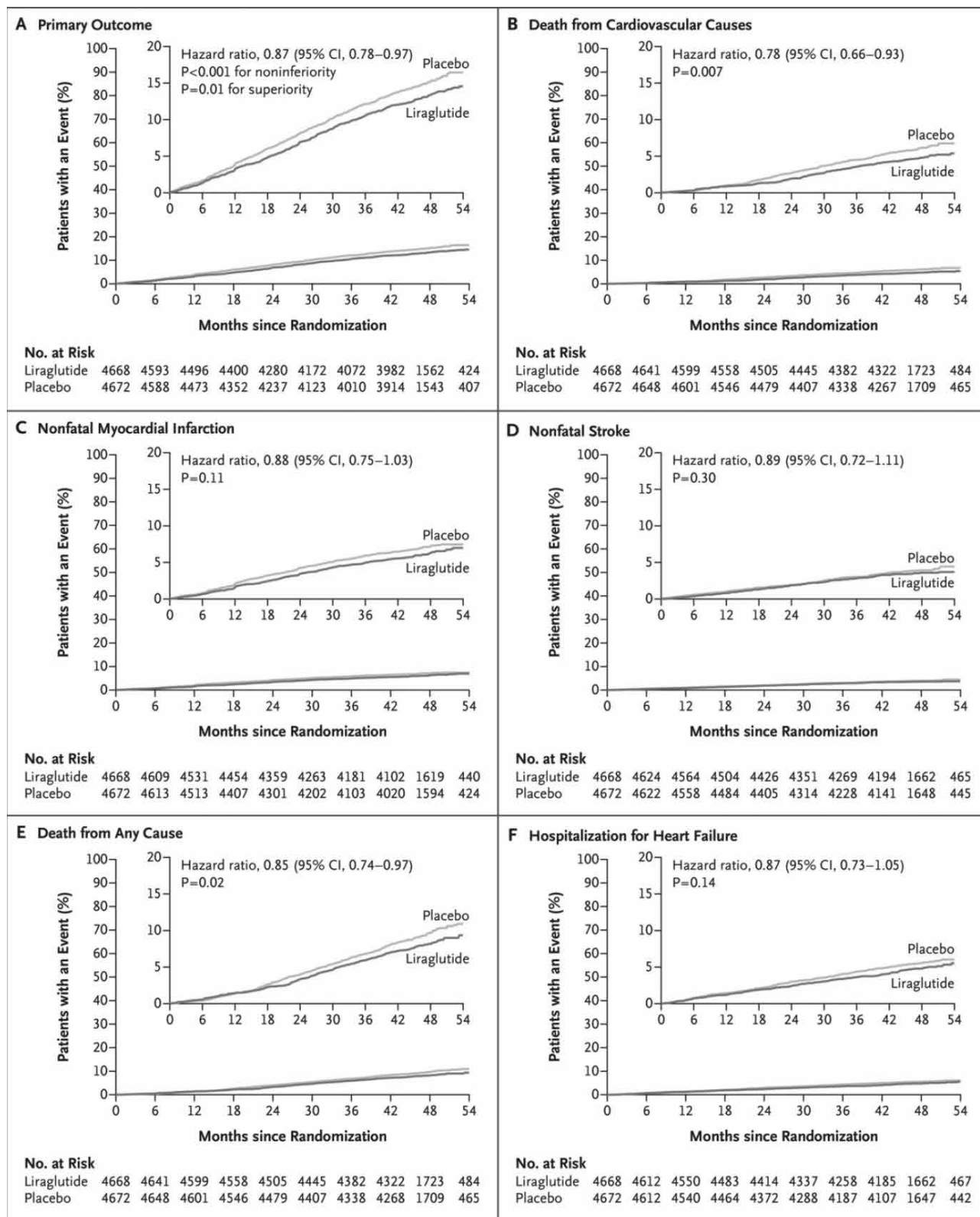
#### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Πέραν του όφελους των φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας στην απώλεια βάρους, είναι σημαντικό να εξετάσει κάποιος και την επίδρασή τους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς πολλά από τα

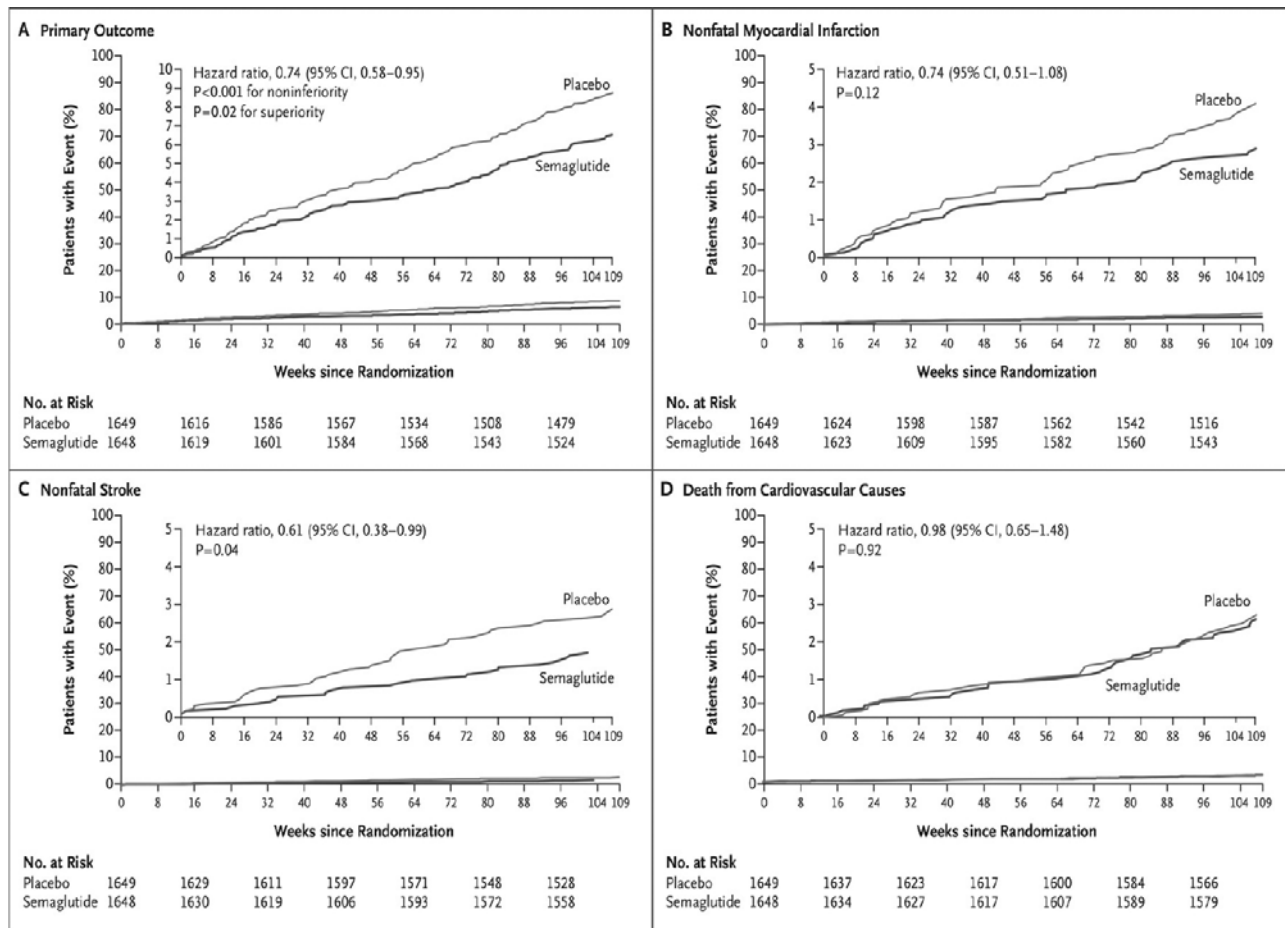
παιλιότερα φάρμακα έχουν αποδειχθεί επιβλαβή, ενώ κάποια από τα νεώτερα φαίνεται να επιδρούν ευεργετικά και σε αυτόν τον παράγοντα.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτέλεσε η μελέτη SCOUT, που δημοσιεύθηκε το 2010, για το καρδιαγγειακό προφίλ της σιμπουτραμίνης, ενός αναστολέα έπαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης, που αρχικώς χρησιμοποιήθηκε ως αντικαταθλιπτικό και στη συνέχεια ως άνορεξιογόνο φάρμακο. Σε αυτή συμμετείχαν περισσότερα από 10.000 πρόσωπα, για περίπου 3,4 χρόνια, και φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν σιμπουτραμίνη, για αυτό το χρονικό διάστημα, είχαν αύξημένα ποσοστά εμφάνισης μη θανατηφόρων έμφραγμάτων του μυοκαρδίου και έγκεφαλικών επεισοδίων, γεγονός που έθεσε το φάρμακο εκτός κυκλοφορίας (Σχήμα 3).

Πρόσφατα, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μεγάλης μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας για τη λορκασερίνη. Η μελέτη ονομάστηκε CAMELLIA-TIMI 61 και σε αυτή συμμετείχαν περίπου 12.000 υπέρ-



**Σχήμα 4.** Τα καρδιαγγειακά όφέλη της λιραγλουτιδής, όπως φάνηκαν στην πολυκεντρική μελέτη LEADER. Προσαρμογή από PS et al. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):311-22.



**Σχήμα 5.** Τò καρδιαγγειακό όφελος τής σεμαγλουτίδης, όπως φάνηκε από τή μελέτη SUSTAIN-6. Προσαρμογή από Marso PS et al. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.

βαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς, με έγκαιρη άθροιστική καρδιαγγειακή νόσο ή με ύψηλο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μελέτη είχε μέση διάρκεια παρακολούθησης τὰ 3,3 έτη και έδειξε ότι οι ασθενείς πού έλαβαν λορκασερίνη έχασαν περισσότερο βάρος και βελτίωσαν ήπιως τούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τήν ομάδα έλέγχου. Όσο προς τὰ καρδιαγγειακά συμβάματα, δέν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, σε σχέση με τò εικονικό φάρμακο. Όστόσο, υπάρχει σχετικός προβληματισμός, σε σχέση με τήν εμφάνιση ή και τήν επιδείνωση ήδη υπάρχουσών βαλβιδοπαθειών και σεροτονινεργικού συνδρόμου, παρά τò γεγονός ότι ή μελέτη δέν έδειξε αύξηση αυτών τών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σημειούται, όμως, ότι υπήρξε αριθμητική, μη στατιστικά σημαντική, αύξηση στην εμφάνιση ήπιας άορτικής ανεπάρκειας στην ομάδα τής λορ-

κασερίνης. Έπιπλέον, τò φάρμακο έχει σοβαρούς περιορισμούς χορήγησης σε ασθενείς με ψυχιατρικά προβλήματα, ειδικά όταν λαμβάνουν ήδη άντικαταθλιπτικά τής κατηγορίας τών SSRIs και MAOIs.

Άναφορικά με τήν καρδιαγγειακή ασφάλεια τού συνδυασμού ναλρεξόνης/βουπροπιόνης, από τις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3, παρατηρήθηκε αύξηση τής άρτηριακής πίεσης και τής καρδιακής συχνότητας στους ασθενείς πού έλαβαν τò συνδυασμό. Για τò λόγο αυτό ζητήθηκε από τόν Άμερικανικό Όργανισμό Φαρμάκων ή διεξαγωγή μελέτης καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι, τò 2012, ή εταιρεία Orexigen Therapeutics ξεκίνησε τή μελέτη LIGHT, με σχεδιασμό να τυχαιοποιηθούν περίπου 8.000 παχύσαρκοι ασθενείς ύψηλου καρδιαγγειακού κινδύνου, ώστε να άποδειχθεί ή μη κατωτερότητα τού φαρμάκου στα καρδιαγγειακά συμβάματα και τούς θανάτους,

συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, το 2015, ανακοινώθηκε δημοσίως η ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης, όταν είχε επιτευχθεί το 50% των απαιτούμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, γεγονός που έθεσε σε κίνδυνο την αξιοπιστία της συνέχισης της μελέτης, με αποτέλεσμα την πρόωρη διακοπή της το Μάιο του 2015. Παρά την πρόωρη διακοπή, η ενδιάμεση ανάλυση πρακτικά δεν έδειξε αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα που έλάμβανε το συνδυαστικό φάρμακο, σε σχέση με το εικονικό, ωστόσο η τάση για αύξημένη αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα σημειώθηκε και σε αυτή τη μελέτη.

Όσον αφορά στη λιραγλουτίδη σε δόση για την παχυσαρκία, στις μελέτες SCALE φάσης III δεν φάνηκε να αυξάνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Στοιχεία, όμως, σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της λιραγλουτίδης, αντίλυνται από τη σημαντική μελέτη LEADER, της οποίας τα αποτελέσματα δημοσιοποιήθηκαν το 2016. Στη μεγάλη αυτή πολυκεντρική μελέτη εντάχθηκαν περισσότεροι από 9.000 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είτε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και μελετήθηκε σε βάθος πενταετίας η επίδραση της λιραγλουτίδης σε δόση 1,8 mg, στα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, με πρωτεύον καταληκτικό σημείο τον καρδιαγγειακό θάνατο, τα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα μη θανατηφόρα αγγειακά έγκεφαλικά επεισόδια. Φάνηκε, λοιπόν, πώς η λιραγλουτίδη μείωνε κατά 13% το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Αναλυτικότερα, μείωσε κατά 22% το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, ενώ ο θάνατος από όλα τα αίτια μειώθηκε συνολικά κατά 15%, σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Σχήμα 4). Συνεπώς η λιραγλουτίδη, σε δόση που χρησιμοποιείται ευρέως στο σακχαρώδη διαβήτη, έχει αποδείξει το καρδιαγγειακό της όφελος σε πολύ σημαντικό βαθμό. Παρόμοια μελέτη για τη λιραγλουτίδη σε υψηλή δόση φαίνεται ότι δεν θα διεξαχθεί, καθώς οι παγκόσμιοι οργανισμοί φαρμάκων αποδέχονται το όφελος του φαρμάκου, όπως αυτό αναδείχθηκε από τη μελέτη LEADER, ανεξαρτήτως δοσολογίας.

Στο μέλλον, όμως, το όπλοστάσιο κατά της πα-

χυσαρκίας επίκειται να εμπλουτιστεί μεταξύ άλλων με τη σεμαγλουτίδη, ένα νέο, πολύ δραστικό φάρμακο. Η σεμαγλουτίδη είναι ένας νεότερος GLP-1 αγωνιστής, όπως η λιραγλουτίδη, με τη διαφορά ότι χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως. Πρόκειται για ένα πολύ αποτελεσματικό αντιδιαβητικό φάρμακο, που επίσης, έχει δείξει όφελος ως προς τη μείωση του σωματικού βάρους, χωρίς ωστόσο να έχει πάρει ακόμα έγκριση για χορήγηση σε πρόσωπα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μία διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της σεμαγλουτίδης με τη λιραγλουτίδη σε 1.000 παχύσαρκους ανθρώπους, όπου φάνηκε μείωση κατά μέσο όρο από 6% έως και 13,8% του αρχικού σωματικού βάρους σε 52 εβδομάδες, ανάλογα με τη χορηγούμενη μέγιστη δόση της σεμαγλουτίδης, ποσοστό που ανταγωνίζεται το αποτέλεσμα των βαριατρικών χειρουργείων. Το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα ελέγχου ήταν 2,3%.

Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις της σεμαγλουτίδης έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην πολυκεντρική μελέτη SUSTAIN-6, με 2.700 περίπου ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, με διάρκεια παρακολούθησης τις 109 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν εξίσου εντυπωσιακά με εκείνα της μελέτης LEADER για τη λιραγλουτίδη. Συγκεκριμένα, η σεμαγλουτίδη μείωσε κατά 26% το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, που αφορούσε στον καρδιαγγειακό θάνατο και στα μη θανατηφόρα εμφράγματα και αγγειακά έγκεφαλικά επεισόδια. Συγκεκριμένα, η μεγάλη μείωση του μικτού αυτού σημείου αποδόθηκε, κατά κύριο λόγο, στη σημαντική μείωση των αγγειακών έγκεφαλικών επεισοδίων, που άγγιξε το 39% (Σχήμα 5). Επιπλέον, τον Οκτώβριο του 2018, ξεκίνησε μία νέα πολυκεντρική διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, με σκοπό να μελετήσει το ενδεχόμενο καρδιαγγειακό όφελος της σεμαγλουτίδης σε περίπου 17.500 υπέρβαρα ή παχύσαρκα πρόσωπα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Η μελέτη λέγεται SELECT (Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity) και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2024 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03574597). ■

## Συμπερασματικά

Η παχυσαρκία αποτελεί έπιδημία του σύγχρονου κόσμου με θανατηφόρες επιπτώσεις. Πά το λόγο αυτό η ιατρική έχει στραφεί ολοένα και περισσότερο στην ανεύρεση νέων όπλων, πλήν της διαιτολογικής και βariatρικής παρέμβασης, για την αντιμετώπισή της, στοχεύοντας παράλληλα στη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή και στα καρδιαγγειακά συμβάματα καθεαυτά. Έπι του παρόντος, στην Ελλάδα έχουμε δύο νέα έγκεκριμένα φάρμακα

για την παχυσαρκία, με ίκανοποιητικά αποτελέσματα τόσο στην απώλεια βάρους όσο και στο καρδιαγγειακό προφίλ των παχύσαρκων ασθενών. Αναμένονται ακόμη περισσότερες έξιξεις στον τομέα αυτό, με τη σεμαγλουτίδη να αποτελεί, ίσως, το πιό υποσχόμενο μελλοντικό φάρμακο, με αποτελέσματα έφάμιλλα με αυτά της βariatρικής χειρουργικής και ένδεχομένως με καρδιαγγειακό όφελος για τους παχύσαρκους ασθενείς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- WHO | Obesity and overweight. WHO. [cited 2014 Apr 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Torgerson JS Hauptman J, Boldrin MN et al. 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. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
- Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: Current status and future prospects. *Eur J Inter Med* 2015. doi:10.1016/j.ejim.2015.01.005
- Vorsanger MH, Subramanyam P, Weintraub HS et al. Cardiovascular Effects of the New Weight Loss Agents. *J Am Coll Cardiol* 2016 Aug 23;68(8):849-59.
- Shyh G, Cheng-Lai A. New Antiobesity Agents Lorcaserin (Belviiq) and Phentermine/Topiramate ER (Qsymia). *Cardiology in Review* 2013;22: 43-50.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):687-99.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013 May;21(5):935-43.
- Steven EN Kathy EW, Lisa P et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(10):990-1004.
- Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med* 2018 Sep 20;379(12):1107-1117.
- Weissman NJ, Smith SR, Fain R et al. Effects of lorcaserin on pre-existing valvulopathy: A pooled analysis of phase 3 trials. *Obesity (Silver Spring)* 2017 Jan;25(1):39-44.
- Maggioni AP, Caterson ID, Urso R et al. Relation between weight loss and causes of death in patients with cardiovascular disease: finding from the SCOUT trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017 Mar;18(3):144-151.
- le Roux CW, Astrup A, Fujjoka K et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409.
- James WP, Caterson ID, Coutinho W et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010 Sep 2;363(10):905-17.
- Gadde KM, Allison DB, Ryan DH et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Apr 16;377(9774):1341-52.
- O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018 Aug 25;392(10148):637-649.
- Marso PS, Bain CS, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.