تيرزيباتايد: الدواء الأحدث في علاج السمنة

Tirzepatide: the latest drug to treat obesity

الملخص:

يعد انتشار السمنة مشكلة عالمية متزايدة تستدعي محاولة إيجاد أساليب علاج متقدمة للحد منها بسبب الاختلاطات الخطيرة الناتجة عنها كالداء السكري والامراض القلبية الوعائية وفرط شحميات الدم وغيرها.

يعتبر دواء تيرزيباتايد Tirzepatide من الادوية الحديثة لعلاج الداء السكري، فهو ناهض لكل من مستقبلات الببتيد الشبيه بالغلوكاكون−1 (GLP−1) والببتيد المطلق للأنسولين المعتمد على الغلوكوز (GIP).

في نهاية عام 2023 تمت الموافقة على استعمال هذا الدواء لعلاج ارتفاع الوزن المزمن لدى البالغين الذين يعانون من السمنة مع حالة واحدة على الأقل من الأمراض المرتبطة بالوزن بدون شرط الإصابة بالداء السكري.

كلمات مفتاحية: السمنة، خفض الوزن، GLP−1، Tirzepatide

السمنة:

هي التراكم المفرط أو غير الطبيعي للدهون أو الأنسجة الدهنية في الجسم مما يؤدي الى ضعف في الصحة بسبب ارتباطها بخطر الإصابة بالداء السكري وأمراض القلب والأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم وفرط شحميات الدم. تعد السمنة وباء خطير على الصحة العامة وقد تفاقم تدريجياً على مدى الخمسين سنة الماضية. وتعتبر مرض معقد وله مسببات متعددة العوامل. وهو السبب الثاني الأكثر شيوعًا للوفاة التي يمكن الوقاية منها بعد التدخين. تحتاج السمنة إلى استراتيجيات علاجية متعددة الجوانب وقد تتطلب علاجًا مدى الحياة، ويمكن لفقدان الوزن بنسبة 5٪ إلى 10٪ أن يحسن بشكل كبير من الصحة ونوعية الحياة والعبء الاقتصادي للفرد والدولة ككل. [1] [2] [3] [4] [5].

مؤشر كتلة الجسم Body mass index (BMI):

هو طريقة للاستفادة من طول ووزن الشخص البالغ لتصنيفه بشكل عام إلى مجموعة من الفئات حسب الوزن (نقص الوزن، والوزن الطبيعي، والوزن الزائد، والسمنة). يعتبر مؤشر كتلة الجسم للفرد مهمًا في تحديد المشكلات الصحية المستقبلية المحتملة وقد تم استخدامه على نطاق واسع كعامل في تحديد سياسات الصحة العامة المختلفة، ويمكن حساب مؤشر كتلة الجسم باستخدام الوحدات المترية أو الإنجليزية. [6]

بالوحدات المترية:

$$\frac{\text{الوزن (كغ)}}{\text{الطول (م}^2\text{)}} = BMI$$

بالوحدات الإنجليزية:

$$703 \times \frac{\text{الوزن (رطل)}}{\text{الطول (بوصة}^2\text{)}} = BMI$$

ويصنف حسب منظمة الصحة العالمية بالوحدات المترية كما في (الجدول 1).

الجدول رقم (1): مؤشر كتلة الجسم بحسب منظمة الصحة العالمية

مؤشر كتلة الجسم	حالة الجسم
اقل من 16 كجم/م2	نقص وزن شديد
من 16 الى 18.4 كجم/م2	نقص وزن
من 18.5 الى 24.9 كجم/م2	وزن طبيعي
من 25 الى 29.9 كجم/م2	وزن زائد
من 30 الى 34.9 كجم/م2	سمنة معتدلة
من 35 الى 39.9 كجم/م2	سمنة مفرطة
أكبر او يساوي 40 كجم/م2	سمنة مفرطة جدا

يمكن أن يشير مؤشر كتلة الجسم إلى الكمية النسبية للدهون في الجسم على إطار الفرد ولكنه لا يحسب نسبة الدهون في الجسم بشكل مباشر، حيث يميل مؤشر كتلة الجسم إلى المبالغة في تقدير نسبة الدهون في الجسم لدى الأشخاص ذوي كتلة الجسم النحيلة (مثل الرياضيين أو لاعبي كمال الأجسام) ويقلل من تقدير نسبة الدهون الزائدة في الجسم لدى الأشخاص الذين لديهم كتلة جسم متزايدة. [7]

من الضروري أيضًا أن نفهم أن مؤشر كتلة الجسم له قيمة محدودة في تقييم وزن الجسم لدى الأشخاص ذوي القامة القصيرة ولا يأخذ في الاعتبار الاختلافات في أنواع الجسم بين الرجال والنساء. [8]

مخاطر السمنة:

تعتبر السمنة من اهم الاسباب لخطر الإصابة بأمراض نمط الحياة الأساسية الأربعة، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD)، والسرطانات، والسكري (النمط الثاني)، وأمراض الرئة المزمنة (مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD، والربو)، ويعد عبء هذه الأمراض مرتفع للغاية بين البلدان والسكان ذوي الدخل المنخفض. [9] وفقًا لذلك، توصي العديد من الإرشادات السريرية الآن بالعلاج بالأدوية المضادة للسمنة للأشخاص الذين يعانون من السمنة أو الذين يعانون من زيادة الوزن والمضاعفات المرتبطة بالوزن وذلك للحد من المخاطر التي تنتج عن زيادة الوزن. [10] [11]

تأثير الإنكرتينات (GLP-1, GIP) الفيزيولوجي:

GLP-1:

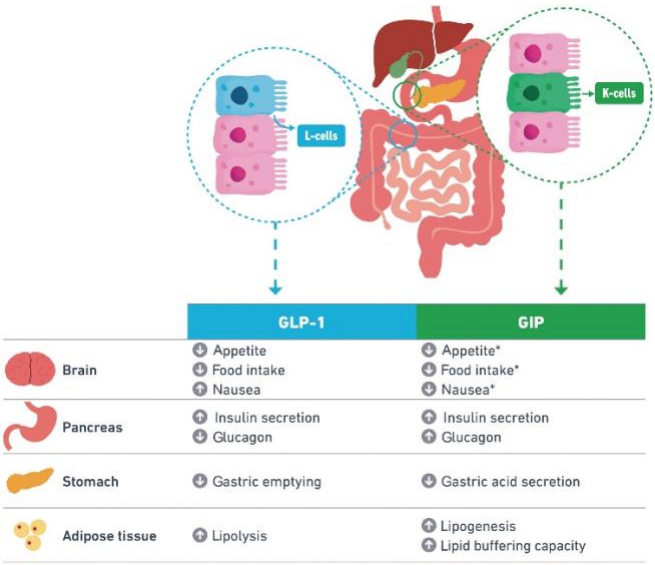
هو الببتيد الشبيه بالغلوكاكون. يفرز من الخلايا L الموجودة في اللفائفي والقولون استجابةً لتناول الطعام.[12]

وله مجموعة من التأثيرات الفيزيولوجية في الجسم حيث يعمل على إنقاص الشهية وزيادة افراز الأنسولين وتقليل إفراز الغلوكاكون. يحفز إعطاء GLP-1 خارجيًا اليات متعددة لخفض سكر الدم مثل تحفيز إفراز الأنسولين الناجم عن ارتفاع سكر الدم بعد الوجبة، وتأخير إفراغ المعدة وتثبيط إفراز الغلوكاكون في الأفراد الأصحاء وكذلك في الأشخاص الذين يعانون من الداء السكري من النمط الثاني. (الشكل رقم 1)

GIP:

هو الببتيد المطلق للأنسولين المعتمد على الغلوكوز الذي تفرزه الخلايا K في الاثني عشر والصائم استجابةً لتناول الطعام. عند الأشخاص الذين لا يعانون من مرض السكري، يحفز GIP إفراز الأنسولين ولكنه لا يغير من افراز الغلوكاكون أثناء ارتفاع السكر في الدم. [13] [14]

يوضح الشكل رقم (1) تأثير هذه الببتيدات على جسم الانسان

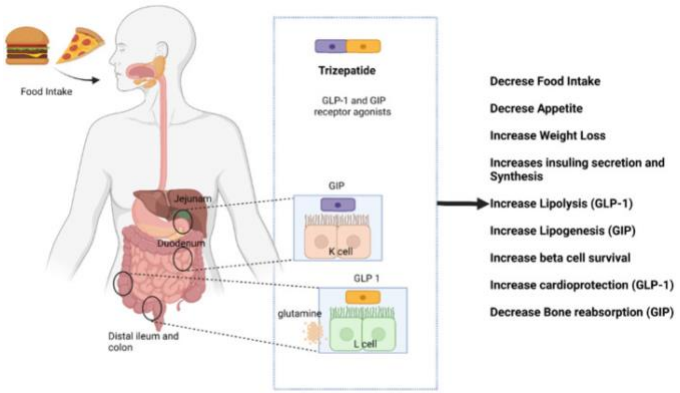


الشكل رقم (1): يوضح الشكل التالي تأثير الانكرتينات في جسم الانسان. [15]

Tirzepatide في الداء السكري وخفض الوزن:

يعد انتشار السمنة ومرض السكري مشكلة عالمية متزايدة، خاصة في البلدان المتقدمة، ويشار إليها بالوباء المزدوج. وهناك حاجة إلى استخدام أساليب العلاج المتقدمة للحد منها.

يعرف تيرزيباتيد باسم (twincretin)، وهو "الأول من نوعه" حيث يعمل بالية مزدوجة كناهض لمستقبلات الببتيد الشبيه بالغلوكاكون 1- (GLP-1) وناهض لمستقبلات الببتيد المطلق للأنسولين المعتمد على الغلوكوز (GIP) والذي يمكن أن يقلل بشكل كبير من مستويات السكر في الدم. وتحسين حساسية الأنسولين، وكذلك خفض وزن الجسم بنسبة تزيد عن 20٪ وتحسين التمثيل الغذائي للدهون حيث يعمل على خفض مستويات (Total cholesterol, LDL, TG) ويرفع من مستويات HDL. ويستخدم عن طريق الحقن تحت الجلد. مرة واحدة في الأسبوع، وهو مناسب لنصف عمره الطويل حوالي خمسة أيام. تمت الموافقة على Tirzepatide الذي طورته شركة Eli Lilly، تحت الاسم التجاري (Mounjaro)، من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في مايو 2022 كعلاج للداء السكري من النمط الثاني. ومن ثم توجهت الأنظار الى فعاليته الكبيرة في خفض الوزن حيث يعمل كعلاج للبدانة بدون احداث هبوط في سكر الدم لدى المرضى الغير سكريين. [16]



الشكل رقم (2): آلية عمل دواء Tirzepatide في الجسم. [16]

التجارب السريرية على الدواء:

تم اجراء دراسة في الطور الثالث من التجارب السريرية على الدواء حيث كان عدد المشاركين 2539 شخص من البالغين لديهم مؤشر كتلة جسم أكبر من 30 كغ/م٢ او أكبر من 27 كغ/م٢ مع وجود واحدة على الاقل من المضاعفات المرتبطة بالوزن (باستثناء الداء السكري). تم تقسيم المشاركين الى 4 مجموعات وتم اعطاء الدواء تحت الجلد لمدة 72 اسبوعاً بتدريج زيادة جرعة كل ٢٠ اسبوع كما يلي:

المجموعة الاولى تلقت الدواء بجرعة 5 ملغ مرة اسبوعيا.

المجموعة الثانية تلقت الدواء بجرعة 10 ملغ مرة اسبوعيا.

المجموعة الثالثة تلقت الدواء بجرعة 15 ملغ مرة اسبوعيا.

المجموعة الرابعة تلقت البلاسيبو. وكانت النتائج كما يلي:

في البداية، كان متوسط كتلة الجسم للمشاركين 104.8كغ ومتوسط مؤشر كتلة الجسم 38كغ/م2 وكان 94.5% من المشاركين لديهم مؤشر كتلة جسم 30 او أكثر.

وكان متوسط الانخفاض في وزن الجسم للمشاركين بمعدل نقصان 15% من وزن الجسم للمشاركين وبمجال ثقة بنسبة 95%. حيث لوحظ انخفاض وزن الجسم بمعدل 14.2% – 15.9% بجرعة 5 ملغ اسبوعيا. وانخفاض بمعدل 19.5% بجرعة 10 ملغ اسبوعيا. وانخفاض بمعدل 20.9% بجرعة 15ملغ اسبوعيا. بالمقارنة مع انخفاض بنسبة 3.1% بالنسبة للبلاسيبو. وكانت قيمة P<0.001 لجميع المجموعات مقارنة مع البلاسيبو. واشارت الدراسة الى ان أكثر الاثار الجانبية شيوعا مع استخدام الدواء مرة اسبوعيا تحت الجلد بجميع الجرعات هي اثار هضمية اغلبها منخفض الى متوسط الشدة وتظهر بشكل اساسي عند الارتفاع بالجرعة. وكانت الاثار الجانبية سببا بتوقف العلاج لدى 4.2%, 7.1%, 6.2%, 2.6% من المشاركين الذين يأخذون الدواء بجرعات 5ملغ، 10ملغ، 15ملغ، بلاسيبو على التوالي. [17]

في 8 نوفمبر 2023 تمت الموافقة على دواء tirzepatid لعلاج ارتفاع الوزن المزمن لدى البالغين الذين يعانون من السمنة (مؤشر كتلة جسم 30كغ/م2 او أكثر) او البدانة (مؤشر كتلة جسم 27كغ/م2 او أكثر) مع حالة واحدة على الاقل من الامراض المرتبطة بالوزن مثل ارتفاع ضغط الدم او ارتفاع كولسترول الدم بالإضافة الى اتباع نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية وزيادة النشاط البدني [١٨].

المراجع:

1. Saalbach A, Anderegg U. Thy-1: more than a marker for mesenchymal stromal cells. FASEB J. 2019 Jun;33(6):6689-6696.
2. Kozlov AI. [Carbohydrate-related nutritional and genetic risks of obesity for indigenous northerners]. Vopr Pitan. 2019;88(1):5-16.
3. Gowd V, Xie L, Zheng X, Chen W. Dietary fibers as emerging nutritional factors against diabetes: focus on the involvement of gut microbiota. Crit Rev Biotechnol. 2019 Jun;39(4):524-540.
4. Holly JMP, Biernacka K, Perks CM. Systemic Metabolism, Its Regulators, and Cancer: Past Mistakes and Future Potential. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:65. [PMC free article]
5. Akinkuotu AC, Hamilton JK, Birken C, Toulany A, Strom M, Noseworthy R, Hagen J, Dettmer E, Langer JC. Evolution and Outcomes of a Canadian Pediatric Bariatric Surgery Program. J Pediatr Surg. 2019 May;54(5):1049-1053
6. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutr Today. 2015 May;50(3):117-128. [PMC free article] [PubMed]
7. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. 2023 Nov 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30571077.
8. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA, Sert-Kuniyoshi FH, Lopez-Jimenez F. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. Int J Obes (Lond). 2008 Jun;32(6):959-66.
9. Chatterjee A, Gerdes MW, Martinez SG. Identification of Risk Factors Associated with Obesity and Overweight-A Machine Learning Overview. Sensors (Basel). 2020 May 11;20(9):2734. doi: 10.3390/s20092734. PMID: 32403349; PMCID: PMC7248873.
10. .Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:342-362.
11. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020;192(31):E875-E891
12. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) Mol Metab. 2019;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.

13. Khoo B, Tan TM. Combination gut hormones: prospects and questions for the future of obesity and diabetes therapy. J Endocrinol. 2020;246:R65-74. doi: 10.1530/JOE-20-0119.
14. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. Molecules. 2022 Jul 5;27(13):4315. doi: 10.3390/molecules27134315. PMID: 35807558; PMCID: PMC9268041.
15. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. J Obes Metab Syndr. 2023 Mar 30;32(1):25-45. doi: 10.7570/jomes22067. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36750526; PMCID: PMC10088547.
16. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. Molecules. 2022 Jul 5;27(13):4315. doi: 10.3390/molecules27134315. PMID: 35807558; PMCID: PMC9268041.
17. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
18. Food and drug administration>