

A proposed strategy to improve GLP-1 agonist use: financial cost and pharmacological efficacy

Wilson C. Santos.^{1,2}

¹ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para a Saúde, Niterói, RJ, Brasil.

² Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

The glucagon like peptide (GLP-1) agonists such as liraglutide, semaglutide, or tirzepatide were first approved for the treatment of type 2 diabetes, but now they are also approved in many countries as adjuncts to a reduced calorie diets and increased physical activity for the management of obesity. Considering that bodyweight reduction is a crucial component of glycaemic control, the available drugs that share both effects are keen for the management of diabetes and obesity, combined as diseases or not. The data available are almost unanimously pointing to obesity or type 2 diabetes as epidemic and public health threats all over the world; therefore they lead to a strongly urgent need for the implementation of effective prevention and treatment strategies.

Nevertheless, a recent paper from Mozaffarian (2024) on GLP-1 agonists employment has pointed out some crucial issues on costs and budgets for the utilization of those drugs.

The average weight loss plateau time in clinical trials for GLP-1 agonists is around 12-18 months and some years of continuing treatment are required to keep the benefits achieved. Considering that in the US, for instance, list prices are \$12,000 to \$16,000 per year, if all eligible US adults took GLP-1 agonists even at maximum discount prices an estimate for annual cost for them would

reach the fabulous amount of \$600 billion. This value is close to all other prescription drugs expenditure combined. On the other hand, if the patients stop using the drugs it is really possible to regain the lost weight in around one year. Thus a recommendation for chronic use is mandatory even for just the maintaining of the lost weight. Although the clear benefits for health the reality is that the GLP-1 agonists increase costs and budget. Furthermore the scenario can be worsened if compliance data is put on the table: about 27% of patients prescribed GLP-1 agonists were adherent after 1 year of use. Indeed the amount paid for starting the therapy may be overcome for the high number of patients that stop taking the drug and regain weight.

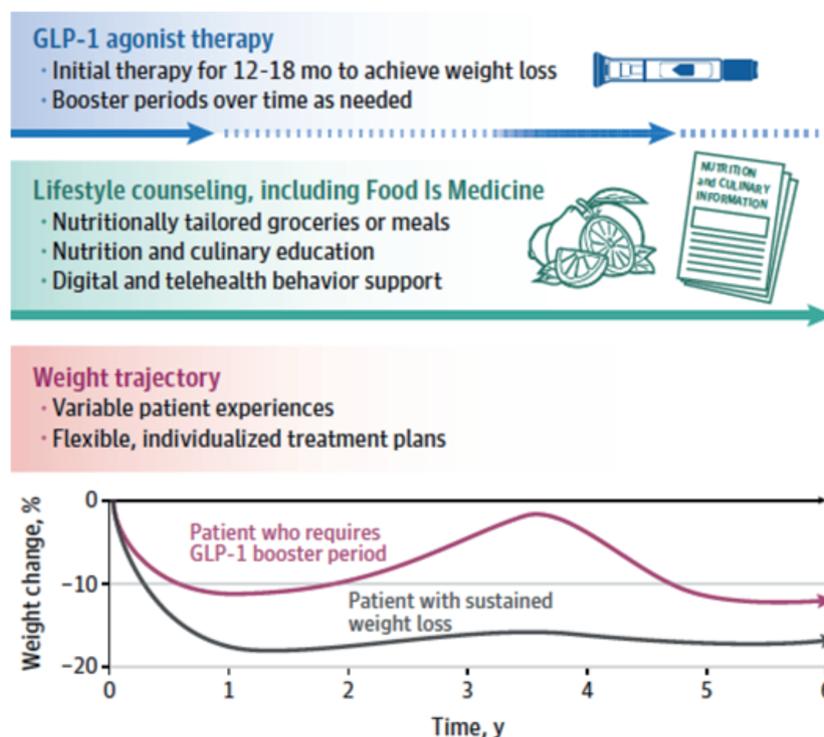
An interesting approach to face the dilemma has been proposed, which includes a combination of an initial GLP-1 agonists use supported by long-term lifestyle programming that addresses structural barriers. A Food Is Medicine (FIM) approach using medically appropriate groceries or meals. Such an individualized program should include efficient guidance and tracking around nutrition, cooking, exercise, and sleep, leveraging telehealth, apps, peer support, artificial intelligence, and gamification. In this proposed paradigm, all eligible patients would receive GLP-1 agonists plus the FIM program. At 12 to 18 months, planned cessation of GLP-1

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9971-094X>

E-mail:
wsantos@id.uff.br

agonists would occur, with continued FIM programming for weight maintenance, as pointed out by Mozaffarian (2024) and it is depicted at the picture below:

Figuer. Combined, Staged GLP-1/FIM Approach to Obesity Treatment



This proposed, testable program combines and leverages the complementary strengths of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists, lifestyle counseling, and Food Is Medicine (FIM). Initial GLP-1 agonist use could achieve substantial early weight loss, followed by long-term FIM programming and behavioral support for healthier eating, lifestyle, and sustained weight maintenance. A flexible, individualized treatment program would include potential booster periods of GLP-1 agonist use as needed. This combined strategy leverages (1) GLP-1 agonists' effective initial weight reduction while minimizing challenges of long-term tolerability and costs and (2) the benefits of FIM for addressing structural barriers around healthier eating while also amplifying its otherwise modest weight and health effects. This combined program may also advance equity in obesity management by reducing total treatment cost and directly supporting better nutrition and lifestyle through provision of food. The bottom panel depicts experiences of 2 hypothetical patients: one who achieves sustained weight loss after initial GLP-1 agonist use (black line) and another in whom FIM slows weight regain but requires booster GLP-1 agonist use at 3.5 years (purple line). The challenges of high price, low cost-effectiveness, and high attrition of GLP-1 agonist, together with the summed evidence on benefits of nutrition, behavioral counseling, and FIM, provide a compelling rationale to design and test this proposed intervention in carefully conducted trials.

Extract from: Mozaffarian, JAMA, 331(12), 2024. doi:10.1001/jama.2024.2252

According to the Author, there is plenty of evidence that the tolerability, safety and efficacy, but also the cost of the association of GLP-1 agonists and FIM program favors and improves the health systems but indeed the patients (Mozaffarian, *et al.*, 2024). Nonetheless, his conclusion is remarkable and also a challenge:

"... At a time when clinical and public perspectives on GLP-1 agonists oscillate between positive and negative hyperbole, but with real challenges of cost, long-term tolerability, and equitable access and when FIM shows early promise to improve nutrition-related disparities it is time to combine and test these advances in a new paradigm that might start to curb the health, equity, and cost burdens of obesity."

REFERENCES

1. Mozaffarian, D. GLP-1 Agonists for Obesity—A New Recipe for Success? JAMA, 331(12), 2024. doi:10.1001/jama.2024.2252.
2. Mozaffarian D, Aspry KE, Garfield K, *et al.* "Food Is Medicine" strategies for nutrition security and cardiometabolic health equity. J Am Coll Cardiol. 2024;83(8):843-864.

La psilocibina un mecanismo de acción complejo entre droga psicodélica y neuropsicofármaco

Cecilio Álamo.^{1,2}

¹ Catedrático Universitario de Farmacología.

² Profesor Emérito de la Universidad de Alcalá.

La psilocibina es una triptamina fosforilada, que está presente en más de 200 especies de hongos, la mayoría del género *Psilocybe*, conocidos como “hongos o setas mágicas”, con un uso ancestral en ceremonias rituales y mágico-religiosas. Según el franciscano español Bernardino de Sahagún, los aztecas les llamaban “la carne de Dios”. Existen figuras con apariencia de setas (*Psilocybe hispánica*) en las pinturas rupestres de Selva Pascuala (Villar del Humo, Cuenca), que constituyen la primera evidencia del “hongo mágico” en la prehistoria europea (Akers *et al.*, 2011).

En 1958 Albert Hofmann, el padre del LSD (su “niño problema”), aisló y sintetizó la psilocibina (Indocybin®; Sandoz). Sin embargo, el uso recreativo del LSD, relacionado con la contracultura “hippie” y la oposición a la guerra de Vietnam, dio lugar a la “Ley de Sustancias Controladas” que clasificó a todos los psicodélicos, incluida la psilocibina, como “drogas sin uso médico aceptado y con un alto potencial de abuso” (Lowe *et al.*, 2021).

A principios del siglo XXI, la “Unidad de investigación psicodélica John Hopkins” reinició la investigación clínica con psilocibina, siguiendo el formato de psicoterapia asistida (Lyons y Carhart-Harris, 2018). Una dosis única de psilocibina tiene una vertiente psicodélica (trip; viaje), con distorsiones agudas de la percepción temporo-espacial y disolución del ego y otra vertiente terapéutica con efectos rápidos y persistentes en humanos que han fomentado su investigación. La necesidad de la fase psicodélica para la eficacia terapéutica de la psilocibina sigue en discusión. La realidad señala que, en la actualidad, la psilocibina es el agente psicodélico más estudiado y su empleo en depresión resistente ha sido aprobado en Australia (julio de 2023), no sin opiniones en contra de esta decisión (Nadeem *et al.*, 2024) motivadas por

la heterogeneidad de la experiencia psicodélica, por el difícil enmascaramiento en los estudios frente a placebo, así como por el pequeño tamaño de las muestras en los estudios clínicos, lo que no permite detectar efectos adversos de baja frecuencia pero que, en la práctica habitual y sobre todo con el uso recreativo, podrían ser problemáticos. Además, la duración de los estudios no garantiza la seguridad y eficacia a largo plazo en trastornos mentales generalmente crónicos (Dodd *et al.*, 2022).

El hipotético mecanismo de acción de la psilocibina es complejo y controvertido. En este sentido, no parece probable que sus variados efectos psicodélicos, adversos y terapéuticos puedan responder a un mecanismo de acción único. De acuerdo con este criterio, Felicia Reed y Claire J. Foldi (2024) de la Universidad australiana de Monash, han publicado una excelente revisión en la que hacen hincapié en la posible participación de mecanismos gastrointestinales en sus potenciales acciones terapéuticas.

La psilocibina es desfosforilada en el tubo digestivo por las fosfatasas alcalinas, convirtiéndose en psilocina, un metabolito activo más lipofílico y con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Ambas triptaminas tienen una gran similitud estructural con la serotonina por lo que no es de extrañar su alta afinidad por varios receptores serotoninérgicos (*NIMH Drug Screening Program*), actuando como agonistas parciales, con una actividad intrínseca de un 40%, sobre el receptor 5HT_{2A}. Este receptor parece jugar un papel predominante, pero no exclusivo, tanto en sus efectos psicodélicos como terapéuticos. A nivel central, la psilocina estimula los receptores 5-HT_{2A} de las neuronas piramidales prefrontales, liberando glutamato que estimula a los receptores AMPA y aumenta la producción de la neurotrofina BDNF, implicada en la

repopulación neuronal y la sinaptogénesis hipocampal, dañada en los trastornos del estado de ánimo y en las adicciones. Estos efectos coinciden temporalmente, inicio temprano y duración durante al menos un mes, con los efectos terapéuticos de una administración aislada de psilocibina. Hay que señalar que la BDNF participa también en el efecto antidepresivo rápido de la ketamina y lento de algunos antidepresivos (Dodd *et al.*, 2022).

Además, la psilocina, estimula el receptor 5HT1A, lo que puede ser trascendente en sus efectos antidepresivos. De hecho, la desensibilización de estos receptores es fundamental para el efecto antidepresivo de los ISRS. Por otra parte, la psilocina tiene afinidad por otros receptores serotoninérgicos, Histaminérgicos H1, dopaminérgicos D3 y alfa-2A y 2B adrenérgicos, a la vez que inhibe a la MAO (monoaminoxidasa), por lo que aumenta la tasa de serotonina. Todo ello contribuye a su complejidad funcional (Dodd *et al.*, 2022).

Reed y Foldi (2024), en el trabajo que motiva estos comentarios, destacan la importancia del sistema serotoninérgico a nivel digestivo, donde se sintetiza más del 90% de la serotonina del organismo y donde se encuentran todos los receptores serotoninérgicos que se han descubierto en el SNC. De hecho, los efectos adversos más frecuentes de la psilocibina, como la anorexia, náuseas, vómitos y diarreas son compatibles con la estimulación serotoninérgica gastrointestinal. Entre el tubo digestivo y el cerebro existe una interacción bidireccional a través de distintos mecanismos, entre los que destaca el eje de comunicación vagal. Este eje participa en la fisiopatología de la depresión y la anorexia nerviosa y la estimulación vagal es una indicación aprobada para el tratamiento de la depresión (Acero *et al.*, 2023).

Los receptores serotoninérgicos acoplados a las proteínas G, como el 5HT4, 5HT7 y 5HT2A, situados en las aferentes intestinales del nervio vago, cuando son estimulados por la psilocibina, activan el eje intestino cerebral, aumentando la expresión central de la BDNF y la actividad de circuitos cerebrales relacionados con la motivación, las recompensas, el humor y la cognición. Estos efectos podrían contribuir al potencial perfil terapéutico de la psilocibina. También los ISRS provocan estimulación vagal y la ablación del vago abole sus efectos antidepresivos experimentales. Por otra parte, la alta concentración intestinal de psilocibina ingerida por vía oral satura los receptores serotoninérgicos, lo que permite que la serotonina endógena estimule los receptores sobre los que las triptaminas carecen de

afinidad, como serían los ionotrópicos 5HT3, mejorando la comunicación intestino cerebral. Estos receptores son responsables de las náuseas y vómitos característicos de la psilocibina (Acero *et al.*, 2023).

Hay que señalar que la conexión intestino cerebral no se produce solo a través del vago. La existencia de alteraciones en marcadores inflamatorios e inmunitarios, así como en la composición del microbioma, tanto en trastornos gastrointestinales como mentales, hablan a favor de la existencia de otros ejes intestino cerebrales. La psilocibina disminuyendo los niveles de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y el TNF-alfa, podría establecer una conexión inmunológica con el cerebro. Además, tanto la psilocibina como los ISRS modifican el microbioma, lo que aumentando la síntesis de serotonina y la expresión de receptores 5HT2A intestinales, facilita la intercomunicación intestino cerebral. El papel del microbioma en las acciones de los psicofármacos es una caja de pandora por explorar (Caspani *et al.*, 2024).

En el trabajo de Reed y Foldi (2024) se aportan datos de gran interés sobre las interrelaciones entre los mecanismos periféricos y centrales en los efectos psicodélicos y terapéuticos de la psilocibina. Sin embargo, estos datos son solo algunas piezas del complejo puzzle del mecanismo de acción de la psilocibina que aún está por resolver. Pese a ello, el interés en el desarrollo terapéutico de la psilocibina va en aumento. En este sentido, la aprobación en 1919 de la esketamina para el tratamiento de la depresión resistente, así como la aprobación de la psilocibina en Australia para la misma indicación, ha llevado a la FDA a realizar una guía para aprobar ensayos clínicos con psilocibina en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, el trastorno de estrés postraumático y otros problemas neurológicos y mentales. Considerando que algunos agentes psicodélicos son productos prometedores, aunque aún en fase de investigación, la FDA muestra preocupaciones sobre posibles efectos adversos cognitivos y sobre el estado de ánimo, así como alucinaciones, por lo que deben establecerse medidas suficientes para prevenir el uso indebido durante el desarrollo clínico (Docket Number: [FDA-2023-D-1987](#)).

En conclusión, desde una perspectiva farmacológica, estamos interesados en un mejor conocimiento del mecanismo de acción de la psilocibina, lo que redundará en beneficios clínicos para los pacientes. Si la psilocibina cumple los requisitos comentados podrá traspasar la frontera de psicodélico a psicofármaco, sin que olvidemos que esta frontera es traspasable en sentido contrario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acero VP, Cribas ES, Browne KD, Rivellini O, Burrell JC, O'Donnell JC, Das S and Cullen DK. Bedside to bench: the outlook for psychedelic research. *Front. Pharmacol.* 2023; 14:1240295.
2. Akers, B.P.; Ruiz, J.F.; Piper, A.; Ruck, C.A.P. A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms? *Econ. Bot.* 2011, 65, 121–128.
3. Caspani G, Ruffell SGD, Tsang W, Netzband N, Rohani-Shukla C, Swann JR, Jefferies WA. Mind over matter: the microbial mindscapes of psychedelics and the gut-brain axis. *Pharmacol Res.* 2024; 207:107338.
4. Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, Berk M. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectr.* 2022:1-11.
5. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, Ngwa W, Gordon L. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules.* 2021;26(10):2948.
6. Lyons, T.; Carhart-Harris, R.L. Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *J. Psychopharmacol.* 2018, 32, 811–819.
7. Nadeem Z, Parker S, McGovern H, Oestreich LK. Attitudes toward psychedelics and psychedelic-assisted therapy among potential mental health service users and the general population in Australia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2024:48674241261779.
8. Reed F, Foldi CJ. Do the therapeutic effects of psilocybin involve actions in the gut? *Trends Pharmacol Sci.* 2024;45(2):107-117.