

SZTANEK FERENC DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A KETTŐS ÉS HÁRMAS GLP-1-, GIP- ÉS GLÜKAGONRECEPTOR-AGONISTÁK HATÁSAI AZ ELHÍZÁS ÉS A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

A GLÜKAGONSZERŰ PEPTID-1 (GLP-1) RECEPTOR AGONISTÁKNAK FONTOS SZEREPŰK LEHET A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG ÉS ELHÍZÁS HATÉKONY KEZELÉSÉBEN. A GLP-1 FŐ HATÁSAI AZ ÉHOMI ÉS ÉTKEZÉST KÖVETŐ VÉRCUKORSZINTEK MÉRSÉKLÉSE, A TESTSÚLYCSÖKKENTÉS ÉS A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK ELLEN IGAZOLT ANTIATEROGÉN VÉDELEM. EGYRE TÖBB ÚJ, AZ INKRETIN HORMONOK HATÁSMÉCHANIZMUSÁN ALAPULÓ KÉSZÍTMÉNY VÁLIK ELÉRHETŐVÉ A MINDENNAPI KLINIKAI GYAKORLAT SZÁMÁRA, IDEÉRTVE AZ ORÁLIS GLP-1-RECEPTOR-AGONISTÁKAT, A KETTŐS GLP-1/GLÜKÓZFÜGGŐ INZULINOTRÓP POLIPEPTID (GIP) RECEPTOR AGONISTA TIRZEPATIDOT, VALAMINT EGYÉB KETTŐS ÉS HÁRMAS GIP/GLP-1/GLÜKAGON RECEPTOR AGONISTÁKAT, AMELYEK TOVÁBBI JELENTŐS TERÁPIÁS POTENCIÁLT MUTATHATNAK. A VÉRCUKOREMELŐ HATÁSA ELLENÉRE A GLÜKAGON MÉRSÉKLI AZ ÉTELFOGYASZTÁST, FOKOZZA A ZSÍRSAVAK LEBONTÁSÁT ÉS AZ ENERGIAFELHASZNÁLÁST, EZEK A TULAJDONSÁGOK TÁMASZTJÁK ALÁ A GLÜKAGON HASZNÁLATÁNAK ÉRSZERŰSÉGÉT MÁS INKRETINHATÁSÚ HORMONOKKAL KOMBINÁLVA A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG ÉS AZ ELHÍZÁS KEZELÉSÉBEN. A VÉRCUKORSZINT HATÉKONY CSÖKKENTÉSÉN TÚL A GIP-ANALÓG-KEZELÉS TÁPLÁLÉKFELVÉTEL- ÉS TESTSÚLYCSÖKKENTŐ HATÁSÁT IS IGAZOLTÁK, KÜLÖNÖSEN A GLP-1-RECEPTOR-AGONISTÁKKAL KOMBINÁLVA, AZONBAN A ZSÍRSAVANYAGCSERÉRE, AZ ÉRELMESZESEDÉSRE, AZ ÉRSZÖVET METABOLIKUS AKTIVITÁSÁRA ÉS AZ ENERGIAFELHASZNÁLÁSRA KIFEJTETT GIP-HATÁSOK EGYELŐRE RÉSZLETEIBEN NEM TISZTÁZOTTAK. A KETTŐS GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONISTA TIRZEPATID MÁR JÓVÁHAGYÁST KAPOTT AZ EGYESÜLT ÁLLAMOKBAN ÉS EURÓPÁBAN, ÉS MÁR KETTŐS RECEPTORAGONISTÁK BEVEZETÉSE IS HAMAROSAN VÁRHATÓ LEHET. AZ ÁTTEKINTÉS CÉLJA A KÜLÖNBÖZŐ INKRETIN HORMONOK TERÁPIÁS HATÁSAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS A JÖVŐ KILÁTÁSAINAK BEMUTATÁSA A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG ÉS AZ ELHÍZÁS KEZELÉSÉBEN.

KULCSSZAVAK: 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG, ELHÍZÁS, GLP-1-RECEPTOR-AGONISTA, GIP-RECEPTOR-AGONISTA, GLÜKAGONRECEPTOR-AGONISTA

EFFECTS OF GLP-1/GIP/GLUCAGON DUAL AND TRIPLE RECEPTOR AGONISTS IN THE TREATMENT OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES. GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) RECEPTOR AGONISTS MAY PLAY AN IMPORTANT ROLE IN THE EFFECTIVE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES AND OBESITY. THE MAIN EFFECTS OF GLP-1 ARE THE REDUCTION OF FASTING AND POSTPRANDIAL BLOOD SUGAR LEVELS, WEIGHT REDUCTION AND PROVEN ANTI-ATHEROGENIC PROTECTION AGAINST CARDIOVASCULAR DISEASES. A GROWING NUMBER OF NEW AGENTS BASED ON THE MECHANISM OF ACTION OF INCRETIN HORMONES ARE BECOMING AVAILABLE FOR EVERYDAY CLINICAL PRACTICE, INCLUDING ORAL GLP-1 RECEPTOR AGONISTS, THE DUAL GLP-1/GLUCOSE-DEPENDENT INSULINOTROPIC POLYPEPTIDE (GIP) RECEPTOR AGONIST TIRZEPATIDE, AND OTHER DUAL AND TRIPLE GLP-1/GIP/GLUCAGON RECEPTOR AGONISTS, WHICH MAY SHOW FURTHER SIGNIFICANT THERAPEUTIC POTENTIAL. DESPITE THE EFFECT OF RAISING BLOOD SUGAR, GLUCAGON MODERATES FOOD CONSUMPTION, INCREASES THE BREAKDOWN OF FATTY ACIDS AND ENERGY CONSUMPTION, THESE PROPERTIES SUPPORT THE RATIONALITY OF USING GLUCAGON IN COMBINATION WITH OTHER INCRETIN-ACTING HORMONES IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES AND OBESITY. IN ADDITION TO THE EFFECTIVE REDUCTION OF BLOOD SUGAR LEVELS, THE GIP ANALOGUE TREATMENT HAS ALSO BEEN PROVEN TO REDUCE FOOD INTAKE AND BODY WEIGHT, ESPECIALLY IN COMBINATION WITH GLP-1 RECEPTOR AGONISTS, BUT THE DETAILS OF THE EFFECTS OF GIP ON FATTY ACID METABOLISM, ATHEROSCLEROSIS, METABOLIC ACTIVITY OF ADIPOSE TISSUE AND ENERGY CONSUMPTION ARE STILL UNCLEAR. THE DUAL GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONIST TIRZEPATIDE HAS ALREADY RECEIVED APPROVAL IN THE UNITED STATES AND EUROPE, AND OTHER DUAL RECEPTOR AGONISTS MAY SOON BE INTRODUCED. THE PURPOSE OF THIS REVIEW IS TO SUMMARIZE THE THERAPEUTIC EFFECTS OF DIFFERENT INCRETIN HORMONES AND TO PRESENT FUTURE PROSPECTS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES AND OBESITY.

KEYWORDS: TYPE 2 DIABETES, OBESITY, GLP-1 RECEPTOR AGONIST, GIP RECEPTOR AGONIST, GLUCAGON RECEPTOR AGONIST

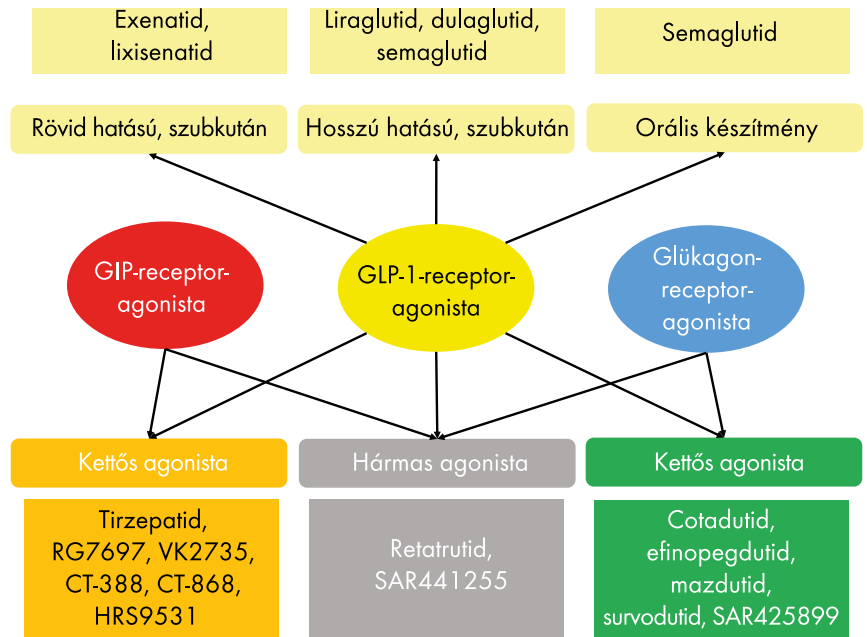
A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) az inkretinalapú kezelés fejlesztése az 1990-es években kezdődött el, a naponta adott, rövid hatású injektábilis glükagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptor agonisták és az orális dipeptidil-peptidáz-4- (DPP4-) inhibitorok széles körű alkalmazása a 2000-es években terjedt el. A következő évtizedben jelentek meg a hetente alkalmazott, hosszú hatású szubkután vagy a napi adagolású orális GLP-1-receptor-agonisták (1). Az utóbbi években új formulákat fejlesztettek ki, a kettős és/vagy hármas GLP-1/glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (GIP)/glükagon receptor agonisták ígéretesnek bizonyultak a T2DM kezelésében (2). Az 1. ábra vázlatosan ábrázolja azokat az inkretinhatású készítményeket, amelyeket a mindennapi orvosi gyakorlatban használunk, vagy jelenleg klinikai fejlesztés alatt állnak (3).

Az áttekintés célja a különböző inkretin hormonok terápiás hatásainak összefoglalása és a jövő kilátásainak bemutatása a 2-es típusú cukorbetegség és az elhízás kezelésében.

A GLÜKAGONSZERŰ PEPTID-1 LEGFONTOSABB HATÁSAI

A GLP-1, vagyis a glükagonszerű peptid-1 hormon, a vékonybél L-sejtjeiben termelődik étkezés után, és vércukorszinttől függő módon serkenti az inzulinszekréciót. Hatására aktiválódik a GLP-1-receptor, amely egy hét transzmembránhélix szerkezetű, a G-fehérjéhez kapcsolt receptorok családjához tartozó glikoprotein-receptor (4). A GLP-1-receptorok aktiválása ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) kialakulásához vezet az adenosin-trifoszfátból, a cAMP a protein-kináz A aktiválódásához vezet, amelyet az ATP-érzékeny káliumcsatornák záródása és a béta-sejtek depolarizációja követ, és ez a sejthártya feszültségfüggő kalciumcsatornáinak megnyitásához és az endoplazmatikus retikulumból felszabaduló kalcium felszabadulásával az inzulintartalmú granulumok exocitózisához vezet. Ezenkívül experimentális vizsgálatok alapján a GLP-1-receptor aktiválása gátolja a béta-sejt apoptosist is (5). A GLP-1 által

1. ÁBRA: A KLINIKAI GYAKORLATBAN ALKALMAZOTT VAGY FEJLESZTÉS ALATT ÁLLÓ, INKRETINHATÁSÚ KÉSZÍTMÉNYEK (3)



közvetített metabolikus hatások közé tartozik a vázizomzat glükózfelvétele és glikogéntermelésének fokozása, valamint a glükoneogenezis gátlása a májban (6) (2. ábra). A GLP-1 szívizomsejteken kifejtett pozitív kronotróp és inotróp hatása miatt enyhén emelkedik a szívfrekvencia, amit ellensúlyoz az inkretin hormonnak a T2DM-ben gyakori bal kamrai diasztolés diszfunkcióra kifejtett kedvező hatása (7). A GLP-1 gátolja az alfa-sejtekben a glükagon elválasztását, lassítja a gyomor ürülését, és a központi idegrendszerben a hypothalamus GLP-1-receptorain keresztül csökkenti az étvágyat, és fokozza a teltségérzetet. A szív- és érrendszerre kifejtett védelemben a GLP-1 antiaterogén, érfali gyulladást gátló és makrofág aktivációt gátló hatása lényeges szerepet játszik (8). Az állatmodellekben igazolták, hogy a GLP-1 növelheti az energiateljesítményt is, elhízott egerekben a hőtermelést és a fehér zsírszövetből barna zsírszövetbe való átalakulást szabályozhatja (9), azonban a GLP-1 ezen hatásáról a humán adatok egyelőre nem meggyőzőek (8). Összességében a GLP-1 fő hatásai az éhomi és étkezést követő vércukorszintek mérséklése, a testsúlycsökkentés és a szív- és érrendszeri betegségek ellen igazolt antiaterogén védelem.

A GLÜKÓZFÜGGŐ INZULINOTRÓP POLIPEPTID LEGFONTOSABB HATÁSAI

A glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (GIP) a vékonybél nyálkahártyájában található K-sejtekből termelődik, hatásait szintén egy G-fehérjéhez kapcsolt receptoron keresztül fejti ki. A GIP és a GLP-1 glükózfüggő inzulin felszabadító hatása T2DM-ben károsodott, kombinálásukkal a béta-sejtek funkciója és az inzulin termelődése tovább javulhat (10) (2. ábra). A GLP-1-hez hasonlóan a GIP is gátolja a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek apoptosist, és ezáltal javítja a túlélésüket a T2DM progressziója során (11). A GIP serkenti a csontképződést is az osteoclastok apoptosist gátlásával (12). A GIP pontos hatásai a zsírsavanyagcserére egyelőre tisztázatlanok, egyes tanulmányok alapján fokozhatja a lipidek felvételét a zsírszövetben, és csökkenti a lipolízist (13, 14), más szerzők arról számoltak be, hogy a GIP lipolitikus aktivitással rendelkezhet, mivel a GIP-et túltermelő transzgenikus egérmodell zsírszövege ellenállóan bizonyult a magas zsírtartalmú táplálásnak (15, 16). Feltételezhetően étkezés után a fehér zsírszövet lipidpuffer-kapacitásának és az inzulinérzékenységének fokozásával a GIP megakadályozhat

ja a szöveti és az izmok közti ektópiás zsírlakódást (17). Elhízott egérmolekkelben a GIP-receptor aktiválása javította a vércukorszintet anélkül, hogy megváltoztatta volna a testtömeget vagy a zsírszövet mennyiségét (18), valamint a hypothalamusban lévő GIP-receptorok aktiválása csökkentette az ételfogyasztást is (19). Teljesgenom-asszociációs vizsgálatok során a különböző aktivitású humán GIP-receptor-variánsok összefüggést mutattak az elhízás mértékével (20). A GIP érelmeszesedést gátló és érfali gyulladást csökkentő hatása preklinikai tanulmányok alapján nem egyértelmű. A sejt kultúrákon GIP adására antiaterogén (magnövekedett nitrogén-monoxid- és adiponektinkoncentráció, csökkent endothelin-1-szint, az oxidatív stressz mérséklődése, a fibroblasztsejtek migrációjának és proliferációjának csökkenése), mind proaterogén hatásokat (csökkent adiponektinszint, emelkedett endothelin-1- és osteopontinszint) kifejthet (21). Más tanulmányban nagy dózísú GIP adására csökkent a makrofágok érfalba történő transzlokációja, ezáltal a habos sejtek képződése is, csökkent a mátrix-metallopeptidáz-9 aktivitása és az interleukin-6-szekréció, ezeknek az eredményeként mérséklődött az ateroszklerotikus plakk mérete is (22). Összefoglalva, a hatékony vércukorszint csökkentésen túl a GIP-analóg-kezelés táplálékfelvétel és testsúlycsökkentő hatását is igazolták, különösen a GLP-1-receptor-agonistákkal kombinálva, azonban a zsírsavanyagcserére, az érelmeszesedésre, a zsírszövet metabolikus aktivitására és az energiateljesítményre kifejtett GIP-hatások egyelőre részleteiben nem tisztázottak.

Jelenleg több kettős GIP/GLP-1 receptor agonista is klinikai fejlesztés alatt áll, közülük a tirzepatidot 2022-ben jóváhagyták az Egyesült Államokban és Európában a T2DM kezelésére.

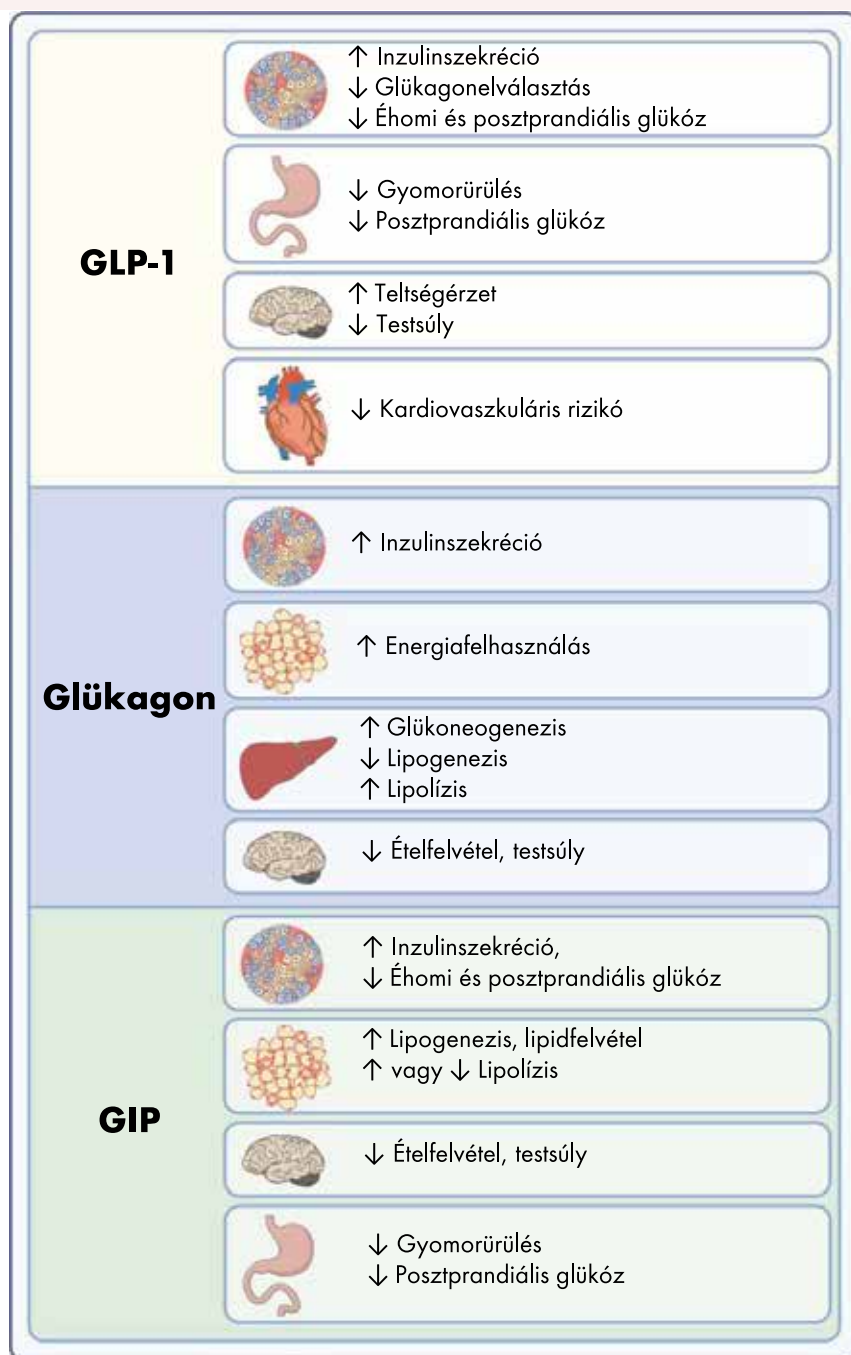
A GLÜKAGON LEGFONTOSABB HATÁSAI

A glükagon az előanyagából, a proglükagonból hasítódva szabadul fel a hasnyálmirigy alfa-sejtjeiből. A vércukorháztartás fenntartásában az alacsony glükózszintre adott válaszként a glükagon fokozza a májban a glükoneogenezist és a glikogenolízist (2. ábra).

A T2DM-ben a glükagon kiválasztásának szérumglükózszint általi gátlása károsodik, és a tartós hormonhatás hyperglykaemiát okoz (23). A GLP-1-nek és a GIP-nek hasonlóan serkentő hatása van a béta-sejtekre, azonban különbözően hatnak az alfa-sejtekre: a GLP-1 folyamatosan gátolja a glükagon elválasztását, a GIP normális vércukorszint és hypoglykaemia esetén serkenti a glükagon szekrécióját, viszont hyperglykaemia esetén nem befolyásolja. Ez az élet-tani hatás enyhítheti az étkezés utáni

hyperglykaemiát, és védelmet nyújthat a tartósan magas vércukorszint kedvezőtlen hatásaival szemben (24). A glükagon a hatását a glükagonreceptoron keresztül fejti ki, amely szintén egy hét transzmembrándoménnel rendelkező receptor, amely G-fehérjékhez kapcsolódik. A glükagonreceptorok elsősorban a májsejtekben vannak jelen, de a központi idegrendszerben, a vesében, az emésztőrendszerben és a hasnyálmirigyben is kimutathatóak (25). A vércukoremelő hatása mellett a glükagon hatására a májban aktívulódik a zsírok lebontása, és gátlódik

2. ÁBRA: AZ INKRETINHATÁSÚ GLP-1, GIP ÉS GLÜKAGON LEGFONTOSABB ÉLETTANI HATÁSAI (3)



a lipogenezis, állatkísérletekben csökkentette a nem észterifikált zsírsavak és a triacilglicerol koncentrációját, mérsékelte a májsejtek trigliceridtartalmát is (26). Ezek alapján a glükagonreceptor aktiválása kedvezően befolyásolhatja a T2DM-ben jellemző nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) kialakulását és kezelését. A glükagonreceptor kifejeződik a hasnyálmirigy béta-sejtjein is, jelentős aminosav-homológiát mutat az inkretinreceptorokkal, és az inzulin elválasztását elősegíti. A glükagon fokozza a telítettségérzetet, a vér-ágygáton átlépve a hypothalamusban hatva fejti ki anorexigén hatását (27). Állatmodellekben a glükagon stimulálta az energiefelhasználást a barna zsírszövet aktiválásával (28), azonban ennek jelentőségét humán adatok még nem erősítették meg (29). Összefoglalva, annak ellenére, hogy vércukoremelő hatással rendelkezik, a glükagon mérsékli az ételfogyasztást, fokozza a zsírsavak lebontását és az energiefelhasználást, ezek a tulajdonságok támasztják alá a glükagon használatának észszerűségét más inkretinhatású hormonokkal kombinálva a T2DM kezelésében.

KETTŐS GLÜKAGON/GLP-1 RECEPTOR AGONISTÁK AZ ELHÍZÁS ÉS A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

A glükagon a zsíryanycserét és az energiefelhasználást kedvező irányba változtatja, emellett csökkenti az étvágyat és az ételfogyasztást is, így vércukoremelő hatása ellenére is vonzó lehetőséget kínál a T2DM és az elhízás kezelésében, különösen a GLP-1 inzulinotróp hatásával kombinálva. Az első monomolekuláris glükagonreceptor/GLP-1-receptor koagonistát 2009-ben fedezték fel, amelynek preklinikai vizsgálatban történő heti adagolása jelentősen javította a szénhidrátházttartást, és csökkentette a testsúlyt kalóriában gazdag étrenden tartott, elhízott egerekben (30). Az utóbbi években humán kísérletek keretében két glükagonreceptor/GLP-1-receptor koagonista ment keresztül II. fázisú klinikai vizsgálaton, a SAR425899 és a cotadutid készítmények (31, 32). A SAR425899 további

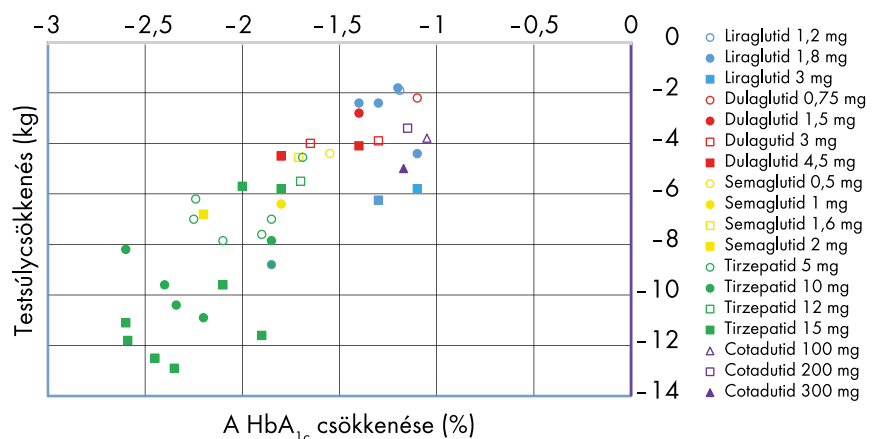
fejlesztése a humán vizsgálatok során végül abbamaradt. A cotadutid hatékonyan csökkentette a vércukorszintet és a testsúlyt elhízottaknál és T2DM-betegeknél, fokozta az inzulinválasztást, és késleltette a gyomorürítést, ezzel összefüggésben a leggyakoribb mellékhatásként gyomor-bél rendszeri panaszok (hányinger és hányás) jelentkeztek, amelyek dóziszfüggőnek bizonyultak (32, 33). Egy multicentrikus tanulmányban a szubkután alkalmazott cotadutid hatását vizsgálták 834 résztvevővel, napi 100 μ g, 200 μ g és 300 μ g adagokban, placeboval és napi 1,8 mg liraglutiddal összehasonlítva (34). A tanulmány 54 hétig tartott, és a májeltéréseket és anyagcsere-paramétereket értékelték túlsúlyos és elhízott T2DM-betegeknél. Minden cotadutidadag és a liraglutid is jelentősen csökkentette a HbA_{1c} szintjét a placebohoz képest (a HbA_{1c} változása: cotadutid 100 μ g: -1,03%; 200 μ g: -1,16%; 300 μ g: -1,19%; liraglutid 1,8 mg: -1,17%), azonban a cotadutid és a liraglutid között nem volt szignifikáns különbség a HbA_{1c} csökkenésében. A cotadutid legnagyobb adagja szignifikánsan jelentősebb testsúlycsökkenést eredményezett a liraglutidhoz és a placebohoz képest (a testsúly változása: cotadutid 100 μ g: -3,7 kg; 200 μ g: -3,22 kg; 300 μ g: -5,02 kg; liraglutid 1,8 mg: -3,33 kg). Az májenzimek szintjében és a májfibrózist jellemző paraméterekben a cotadutid nagyobb adagjai jelentősebb javulást okoztak a liraglutiddal összehasonlítva (34). A kedvező eredmények alapján a cotadutid hatásait elsősorban a NAFLD kezelésének irányába tervezik kiterjeszteni.

A cotaglutid HbA_{1c}- és testsúlycsökkentő hatásainak összehasonlítása a jelenleg klinikai alkalmazásban lévő, különböző dózisu dulaglutid-, liraglutid- és semaglutid-készítményekkel a 3. ábrán látható (35).

KETTŐS GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONISTÁK

Az első GIP/GLP-1 receptor koagonistát 2013-ban fedezték fel, amelynek vércukorcsökkentő és inzulinfelszabadító hatékonysága sokkal kifejezettebb volt, mint a szelektív GLP-1-receptor-agonistáké elhízott és leptinreceptor-hiányos egérmódelben, és az emberekben is (36). További GIP/GLP-1 receptor koagonisták fejlesztése követte az eredményeket, és ennek a gyógyszercsoportnak a legszelesebb körben tanulmányozott képviselője a tirzepatid lett. A tirzepatid jelentősebben kötődik a GIP-receptorhoz, mint a GLP-1-receptorhoz, a receptorkötődési tanulmányokban a tirzepatid affinitása összehasonlítható volt a natív hormon affinitásával a GIP-receptorhoz, ugyanakkor körülbelül ötször gyengébb volt, mint a natív GLP-1 affinitása a receptorához (37). Ennek ellenére a GLP-1 receptorhoz való kötődés is jelentősnek tűnik a tirzepatid sejtfelszíni receptormechanizmusában, mivel GLP-1-receptort nem expresszáló knock-out egerek esetén a tirzepatid nem volt hatással a testtömegre, az ételfogyasztásra, az éhomi inzulinszintre, valamint a vázizomzat és a szubkután fehér zsírszövet endogén glükóztermelésére és az inzulin által stimulált glükózfelvételre (38).

3. ÁBRA: AZ INKRETINHATÁSÚ LIRAGLUTID, DULAGLUTID, SEMAGLUTID, COTAGLUTID ÉS TIRZEPATID HbA_{1c}- ÉS TESTSÚLYCSÖKKENTŐ HATÁSAINAK DÓZISFÜGGŐ ÖSSZEHASONLÍTÁSA (35)



Az amerikai és az európai gyógyszerhatóság 2022-ben engedélyezte a tirzepatidot T2DM kezelésére. A SURPASS program részeként III. fázisú vizsgálatokat végeztek a tirzepatid terápiás hatékonyságának (glikémiás kontroll és testsúlycsökkentés), valamint biztonságosságának és tolerálhatóságának vizsgálatára a T2DM-betegeknél (39, 40). A tirzepatidkezelést három adagban alkalmazták (hetente 5 mg, 10 mg vagy 15 mg, szubkután), a kezelés 2,5 mg-os heti dózissal kezdődött, majd a dózist 4 hetente emelve titrálták fel. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy a tirzepatid jelentősen csökkentette az éhomi vércukor- és HbA_{1c}-szinteket nemcsak a placebohoz képest, hanem a degludek és glargin inzulinokhoz vagy a semaglutidhoz viszonyítva is. A HbA_{1c} változása -1,87% és -2,59% közötti volt a tirzepatid különböző dózisa esetén placeboval összehasonlítva, a SURPASS-2-vizsgálatban -1,86% a heti 1 mg-os semaglutidhoz képest, a SURPASS-3-vizsgálatban -1,34% a degludek inzulinhoz képest, és SURPASS-4-vizsgálatban -1,44% a glargin inzulinhoz képest (39–41). Ezenkívül a tirzepatid az elhízott T2DM-betegeknél dózisfüggő módon jelentősen mérsékelte a testsúlyt is, a vizsgálatok 40-52. hetére a tirzepatid 5 mg-os dózisa 6,2–7,8 kg-os, a 10 mg-os dózisa 7,8–10,7 kg-os és a 15 mg-os dózisa 9,5–12,9 kg-os testsúlycsökkenést okozott (41). A kedvező eredmények alapján további vizsgálatok történtek a tirzepatid hatásának megítélésére elhízás kezelésében T2DM hiányában is. A SURMOUNT-1-tanulmányban a tirzepatid heti 15 mg-os adagja 72 hét után kiemelkedő hatékonysággal, 20,9%-kal is csökkentette a testsúlyt, a betegek átlagos 104,8 kg-os kiindulási testsúlya a vizsgálat végén 22,5 kg-ot csökkent, és ez az elhízott nem cukorbeteg metabolikus paramétereinek és zsírsavháztartásának általános javulásával is járt (42). A leggyakoribb mellékhatások dóziszfüggően hányinger, hányás, hasmenés és székrekedés voltak, hasonlóan a GLP-1-receptor-agonisták mellékhatásprofiljához. A tirzepatid kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálata (SURPASS CVOT) jelenleg folyamatban van T2DM-ben és kardiovaszkuláris

lárís betegségben szenvedő betegek bevonásával, az eredmények 2024-ben várhatóak, sikeres esetben a tirzepatid biztonságosan alkalmazható lehet az ismert vagy magas kockázatú szív- és érrendszeri betegségben szenvedő T2DM-betegek körében is (40). A tirzepatid HbA_{1c}- és testsúlycsökkentő hatásainak összehasonlítása a jelenleg klinikai alkalmazásban lévő, különböző dózisu dulaglutid-, liraglutid- és semaglutid-készítményekkel a 3. ábrán látható (35).

HÁRMAS GIP/GLP-1/ GLÜKAGON RECEPTOR AGONISTÁK

A kettős receptoragonistákkal végzett klinikai vizsgálatok igen jelentős eredményei új kombinációs megközelítések fejlesztését ösztönözték a T2DM és az elhízás kezelésében. A glükagon-, a GLP-1- és a GIP-receptorok egyszerre történő gyógyszeres modulációjának a szinergikus anyagcserében tapasztalt előnyeit először 2015-ben igazolták. A GLP-1, a GIP és a glükagon háromszoros agonizmusa nagyobb mértékben csökkentette a testsúlyt és a vércukorszintet elhízott egerekben, mint a monoagonisták és a kettős GLP-1/GIP receptor agonisták (43). Egy hármass receptoragonista (SAR441255 néven) dózisfüggő módon akár 25%-kal is csökkentette a testsúlyt 4 hetes kezelés után. A SAR441255 szubkután alkalmazva a két legnagyobb teszt dózisonál (80 µg és 150 µg) az éhomi vércukorszint a kezelés első órájában elérte az élettani értéket túlsúlyos egyéneknél, a legmagasabb dózis is jól tolerálható volt, és a leggyakoribb, kezeléssel összefüggő mellékhatások itt is a gasztrointesztinális panaszok voltak (44). Új hármass receptoragonistákat fejlesztettek ki, amelyek hosszabb hatástartama lehetővé teszi a heti egyszeri adagolás lehetőségét is. Egy friss tanulmányban ezek az újfajta, hosszú hatású hármass receptoragonista-készítmények hatékonyabban és eredményesebben csökkentették a testsúlyt elhízott egérmódelben, mint a semaglutid, a tirzepatid, a kettős GLP-1/glükagon receptor agonisták vagy a rövid hatású hármass receptoragonisták, és alkalmazásuk nem járt a hypoglykaemia megnövekedett

kockázatával (45). Egy friss, I. fázisú tanulmányban a retatrutid, egy hármass glükagon/GIP/GLP-1 receptor agonista, jelentősen csökkentette a testtömeget, és javította a glikémiás kontrollt, a tanulmányban részt vevőknél a retatrutid más inkretinkészítményekhez hasonló biztonsági és tolerálhatósági profilt mutatott, és egyetlen dózis után a testtömeg folyamatosan csökkent a vizsgálat végéig (46). A retatrutidot humán vizsgálatoknak is alávetették T2DM-betegek körében, és a 12. hét végére jelentős vércukorszint- és HbA_{1c}-csökkenés igazolódott a kiindulási értékekhez képest (47). Hogy a hármass receptoragonisták a GLP-1/GIP receptor agonisták klinikai eredményeit is túlszárnyalják-e, azt további vizsgálatok tudják megítélni a jövőben.

A GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONISTÁK SZEREPE A LEGFRISSEBB KLINIKAI AJÁNLÁS ALAPJÁN

A GIP/GLP-1 receptor agonisták alkalmazását a 2-es típusú cukorbetegség ellátásában az Amerikai Diabetes Társaság legfrissebb, 2024-ben kiadott irányelve már tartalmazza (48). Az irányelv A szintű ajánlása szerint cukorbetegknél, túlsúlyos vagy elhízott betegeknek előnyben részesített gyógyszeres terápia lehet egy GLP-1-receptor-agonista vagy kettős GIP és GLP-1-receptor-agonista, nagyobb súlycsökkentő hatékonysággal (az ajánlás szerint semaglutid vagy tirzepatid), különösen figyelembe véve a testsúlytól független előnyeket is, mint a glikémiás hatékonyság és a kardiometaabolikus védelem (48).

ÖSSZEFOGLALÁS

A hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták (GLP-1-RA-k) széles körben alkalmazhatóak a T2DM kezelésében, nemcsak a vércukorkontrollra és a testsúlyra gyakorolt kedvező hatásai ismertek, hanem az érlelmeszedéssel összefüggő kardiovaszkuláris betegségek kockázatát is jelentősen csökkentik. A GLP-1-receptor-agonisták a T2DM mellett az elhízás és a NAFLD kezelésében is hatékonyak bizonyultak. Ugyanakkor egyre több új és

innovatív, az inkretin hormonok hatásmechanizmusán alapuló készítmény válik elérhetővé a mindennapi klinikai gyakorlat számára, ideértve az orális GLP-1-receptor-agonistákat, a kettős GIP/GLP-1 receptor agonista tirzepatidot, valamint egyéb kettős és hár-

mas GLP-1/GIP/glükagon receptor agonistákat, amelyek további jelentős terápiás potenciált mutathatnak. A kettős GIP/GLP-1 receptor agonista tirzepatid már jóváhagyást kapott az Egyesült Államokban és Európában, és más kettős receptoragonisták beve-

zetése is hamarosan várható lehet. A kettős és hármas GLP-1/GIP/glükagon receptor agonista készítmények esetén is indokolt a hatékonyságon túl a biztonságosság megítélésére a kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok elvégzése.

Rövidítések

cAMP=ciklikus adenozin-monofoszfát; **DPP4**=dipeptidil-peptidáz-4; **GIP**=glükózfüggő inzulinotróp polipeptid; **GLP-1**=glükagonszerű peptid-1; **HbA_{1c}**=hemoglobin A_{1c}; **NAFLD**=nem alkoholos zsírmáj betegség; **T2DM**=2-es típusú cukorbetegség

IRODALOM

1. Nauck MA, Meier JJ. Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019; 181(6): 211–234.
2. Bradley CL, McMillin SM, Hwang AY, et al. Tirzepatide, the Newest Medication for Type 2 Diabetes: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice. *Ann Pharmacother* 2023; 57: 822–836.
3. Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia* 2023; 66: 1796–1808.
4. Graaf CD, Donnelly D, Wootten D, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: A long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 954–1013.
5. González N, Acitores A, Sancho V, et al. Effect of GLP-1 on glucose transport and its cell signalling in human myocytes. *Regul Pept* 2005; 126: 203–211.
6. Lee YS, Shin S, Shigihara T, et al. Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* 2007; 56: 1671–1769.
7. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740–756.
8. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30: 72–130.
9. Cannon B, Nedergaard J. Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol* 2011; 214: 242–253.
10. Müller TD, Finan B, Clemmensen C, et al. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev* 2017; 97: 721–766.



IRODALOM

A teljes irodalom elérhető a QR-kód beolvasásával és a metabolizmusonline.hu oldalon.