

Signifikantně redukuje postprandiální hladiny TG, volných mastných kyselin, VLDL-cholesterolu a apolipoproteinu B-48 (apoB-48), snižují též koncentrace apolipoproteinu C-III (apoC-III) a chylomikronů. Tyto nálezy mají zřejmě několik příčin. GLP-1 RA zpomalují motilitu GIT, inhibují sekreci trávicích šťáv, štěpení tuků a jejich vstřebávání prostřednictvím redukce lymfatického toku z GIT. Zdá se, že přímo inhibují enterální produkci lipoproteinových částic (potlačení syntézy apoB-48 a chylomikronů) a zvyšují též katabolismus na TG bohatých částic (včetně aterogenních remnantních lipoproteinů) v krvi zvýšenou aktivací lipoproteinové lipázy (snížením koncentrace jejího inhibitoru – apoC-III). Nepřímo (prostřednictvím zvýšené produkce inzulínu) vedou k poklesu koncentrace volných mastných kyselin a potlačují produkci VLDL v játrech. Sníženou chuť k jídlu mohou též ovlivnit celkový příjem lipidů. Redukce hmotnosti vede časem také ke zvýšení inzulínové senzitivity, což dále akceleruje výše uvedené metabolické pochody (12, 15). Výsledkem je tedy snížená koncentrace postprandiálních aterogenních lipoproteinových částic, což spolu s protizánětlivým účinkem GLP-1 RA představuje zřejmě nejvýznamnější mechanismus anti-aterogenního působení této léčby.

Duální agonisté GLP-1 a GIP receptorů

Tirzepatid je první komerčně dostupný duální agonista inkretinových receptorů, a to pro GIP a GLP-1. Jedná se o lineární polypeptid o 39 aminokyselinách, který jeví větší homologii s GIP než s GLP-1, a tím i větší afinitu ke GIP receptorům (16). Je určen pro subkutánní podávání jedenkrát týdně. Primárně je registrován jako antidiabetikum, ale probíhá registrační řízení i pro léčbu obezity. Hlavní účinky tirzepatidu udává obrázek č. 1 (17).

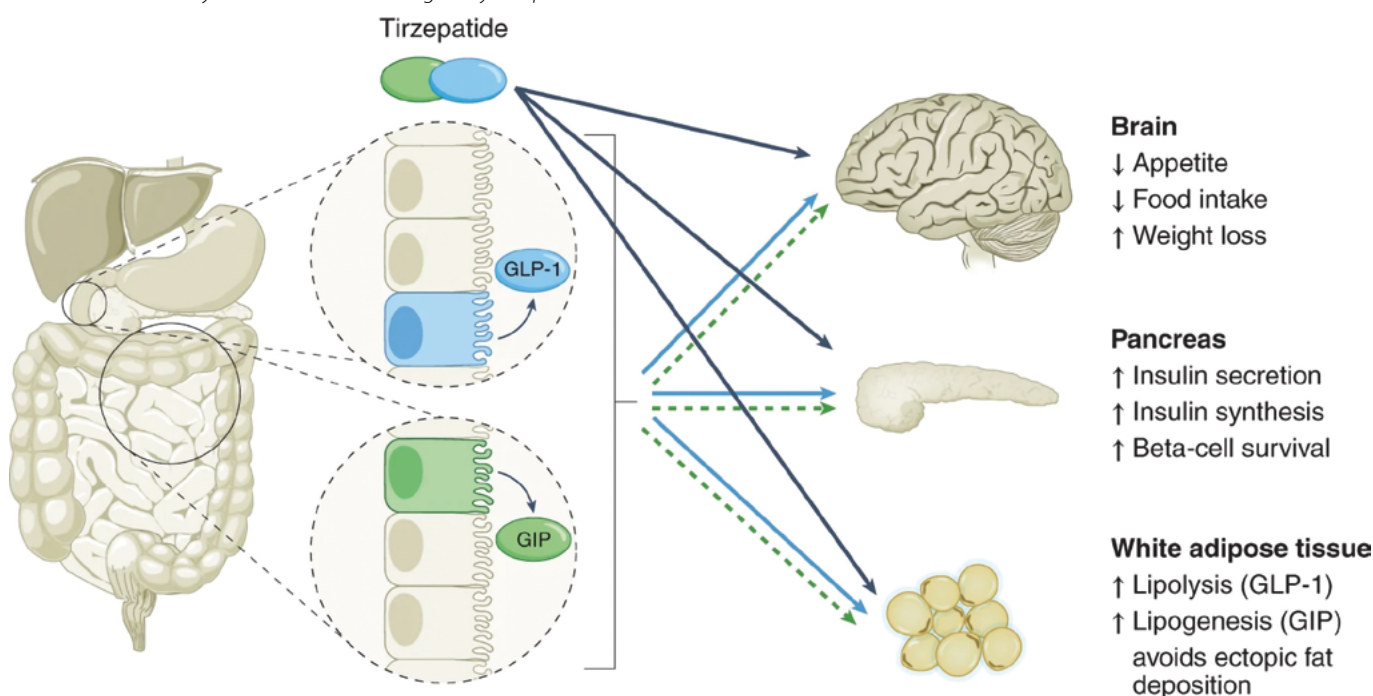
Tirzepatid byl již testován v pěti klinických studiích u pacientů s diabetem 2. typu (SURPASS 1-5), kde v dávce 5–15 mg týdně snížil jak glykovaný hemoglobin HbA1c (1,24 až 2,58 %), tak tělesnou hmotnost

(5,4–11,7 kg). Značná část pacientů (23,0 až 62,4 %) dosáhla HbA1c < 5,7 % (indikující hranici normoglykemie) a 20,7 až 68,4 % ztratilo více než 10 % své výchozí tělesné hmotnosti. Tirzepatid byl účinnější při snižování HbA1c a tělesné hmotnosti než selektivní GLP-1 RA semaglutid (v dávce 1,0 mg týdně) (15). Jde tedy o jedno z neúčinnějších antidiabetik s výrazným dopadem na pokles hmotnosti nemocných. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže, jako jsou nauzea, průjem a zvracení, které se vyskytují s podobnou frekvencí jako při léčbě GLP-1 RA.

V současné době probíhá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie SURPASS-CVOT, která hodnotí vliv tirzepatidu na předpokládané snížení výskytu KV příhod. Studovanou populaci tvoří obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním, s nadváhou či obezitou (BMI ≥ 25 kg/m²) a glykovaným hemoglobinem HbA1c $\geq 7,0$ % a $\leq 10,5$ %. Primárním outcomem studie jsou hlavní KV příhody = MACE-3, tzn. úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu (IM) a cévní mozková příhoda (CMP) (18). Dávka tirzepatidu je dle tolerance titrována až do hodnoty 15 mg s.c. týdně. Komparátorem není placebo, ale dulaglutid podávaný s.c. v dávce 1,5 mg týdně, který již schopnost snížit výskyt KV příhod prokázal ve studii REWIND (5). Výsledky se dají očekávat v roce 2024.

Již nyní však máme k dispozici první meta-analýzu rizika KV příhod při léčbě tirzepatidem, která hodnotila výsledky studie GPGB z fáze 2 klinických hodnocení a výsledky vybraných studií fáze 3 již zmíněného programu SURPASS (19). Primárním sledovaným výsledkem byl čtyřbodový kompozitní endpoint = MACE-4, skládající se z úmrtí z KV příčin, IM, CMP a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. K dalším hodnoceným cílům patřily: MACE-3, MACE-6 (MACE-6 = MACE-4 + hospitalizace pro srdeční selhání a koronární revaskularizace), a pak jednotlivé typy KV příhod. Meta-analýza zjistila sice jen statisticky nevýznamné snížení MACE-4 a taktéž MACE-3, či MACE-6 (signifikantně

Obr. 1. Hlavní účinky duálního GIP a GLP-1 agonisty tirzepatidu



Převzato z publikace: Moura FA, Scirica BM, Ruff CT. Tirzepatide for diabetes: on track to SURPASS current therapy. *Nat Med* 2022; 28:450-451.