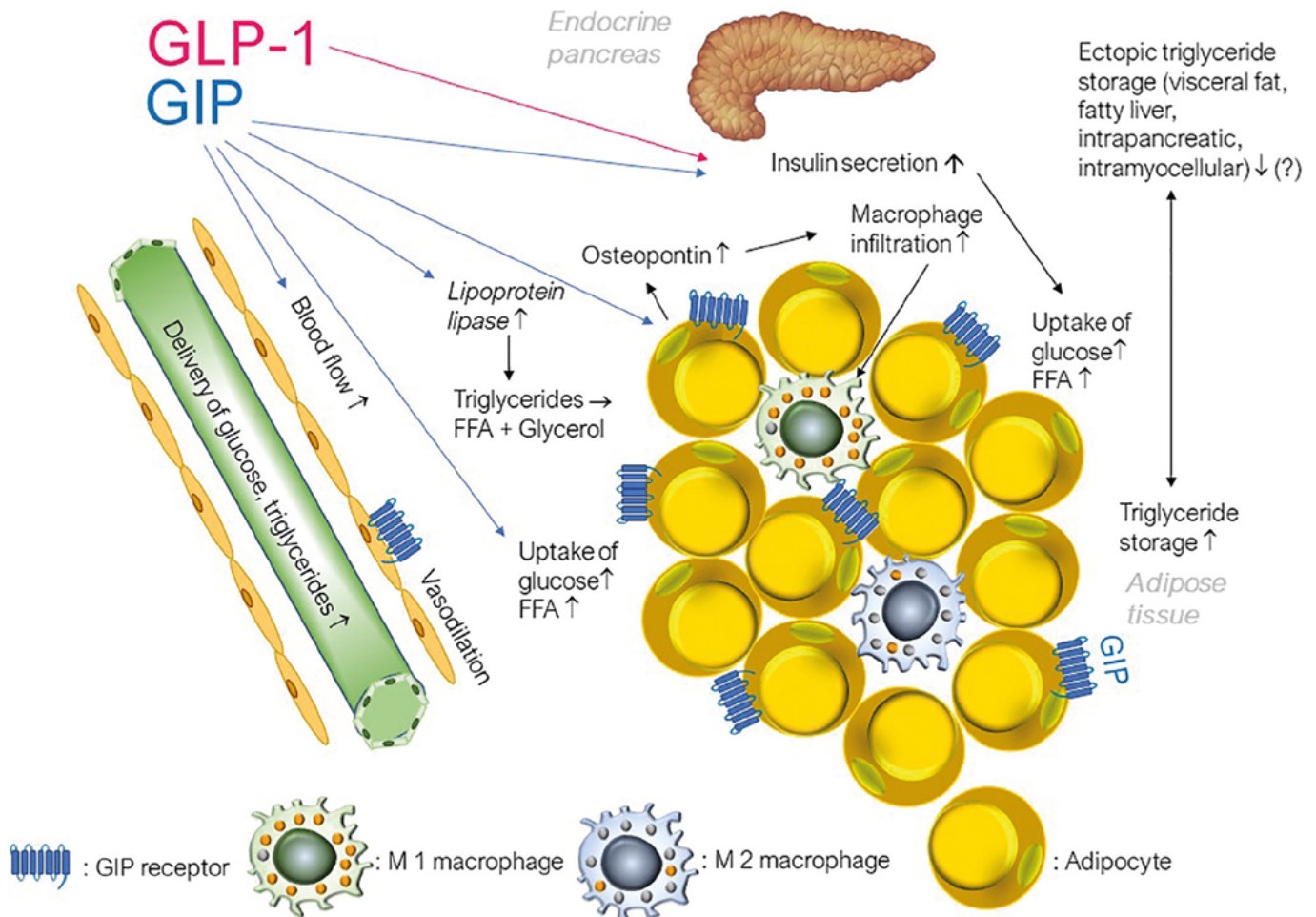


**Obr. 2.** Efekt GIP v tukové tkáni



Převzato z publikace: Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 Suppl 3:5-29.

byl snížen jen počet urgentních perkutánních koronárních intervencí). Nicméně napříč skupinami byla patrná konzistentní tendence v redukci KV příhod, zejména při delším užívání tirzepatidu (19). Přepokládá se, že potenciálně pozitivní ovlivnění aterosklerotických KV onemocnění tirzepatidem by mohlo souviset s korekcí aterogenního lipidového profilu, zlepšením inzulinové senzitivity, potlačením chronického zánětu a úpravou dysfunkce endotelu.

### Vliv tirzepatidu na lipidové spektrum

Pozitivní efekt tirzepatidu na lipidové spektrum ve srovnání s placebem i se selektivním GLP-1 RA dulaglutidem ukázala již jedna studie fáze 2 klinického hodnocení (20). Tirzepatid byl spojen s vyšší redukcí lačných hladin TG, apoB i apoC-III a významně se zvýšily koncentrace sérové lipoproteinové lipázy (LPL). Navíc vyšší dávky tirzepatidu (10 a 15 mg týdně) snížily zastoupení na TG bohatých lipoproteinových částic a sLDL částic. Pokles TG na lačno (-31 až -35 %) byl srovnatelný s efektem fibrátů a mnohem vyšší ve srovnání se selektivním GLP-1 RA, nebo jinými antidiabetiky. Snížení koncentrace TG mohlo být částečně zprostředkované úbytkem hmotnosti, na druhou stranu může také souviset s přímým agonistickým účinkem na GIP receptor v tukové tkáni a zvýšenou aktivitou LPL (21). Aktivace GIP receptorů v tukové tkáni vede ke stimulaci lipogeneze, zvýšení průtoku krve, ukládání TG

do metabolicky „zdravé tukové tkáně“ a potlačení její zánětlivé aktivity (snížení poměru M1/M2 makrofágů) – viz obrázek č. 2 (22). Pozitivní změny v tukové tkáni jsou pak provázány i poklesem zánětlivých markerů a biomarkerů KV rizika (23), což dále podporuje nadějná očekávání pozitivního vlivu tirzepatidu na snížení KV rizika nemocných.

### Další perspektiva – vývoj duálních a vícečetných agonistů inkretinových receptorů

Velmi perspektivní z pohledu ovlivnění metabolických komorbidit diabetu 2. typu (a to jak obezity, tak i dyslipidemie či jaterní steatózy) se jeví další duální, popřípadě trojnásobní agonisté inkretinových receptorů zahrnující mimo jiné i kostimulaci glukagonových receptorů – viz obrázek č. 3 (24). K pozitivním efektům patří kromě dalšího potlačení chuti k jídlu také zvýšená oxidace lipidů v játrech a zvýšený energetický výdej (24, 25). Dochází tím ke snížení tvorby VLDL v hepatocytech a k poklesu hladin lipidů – TG i cholesterolu. Potencuje se též váhový úbytek a dochází i k regresi jaterní steatózy. Možné negativní metabolické důsledky vyplývající ze stimulace glukagonových receptorů (hyperglykemie, tvorba ketoláték) jsou u těchto látek vyváženy simultánní aktivací GLP-1 receptorů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří opět gastrointestinální potíže. Zatím jsou k dispozici jen výsledky studií fáze 2 klinických hodnocení. Největší efekt jak z hlediska redukce