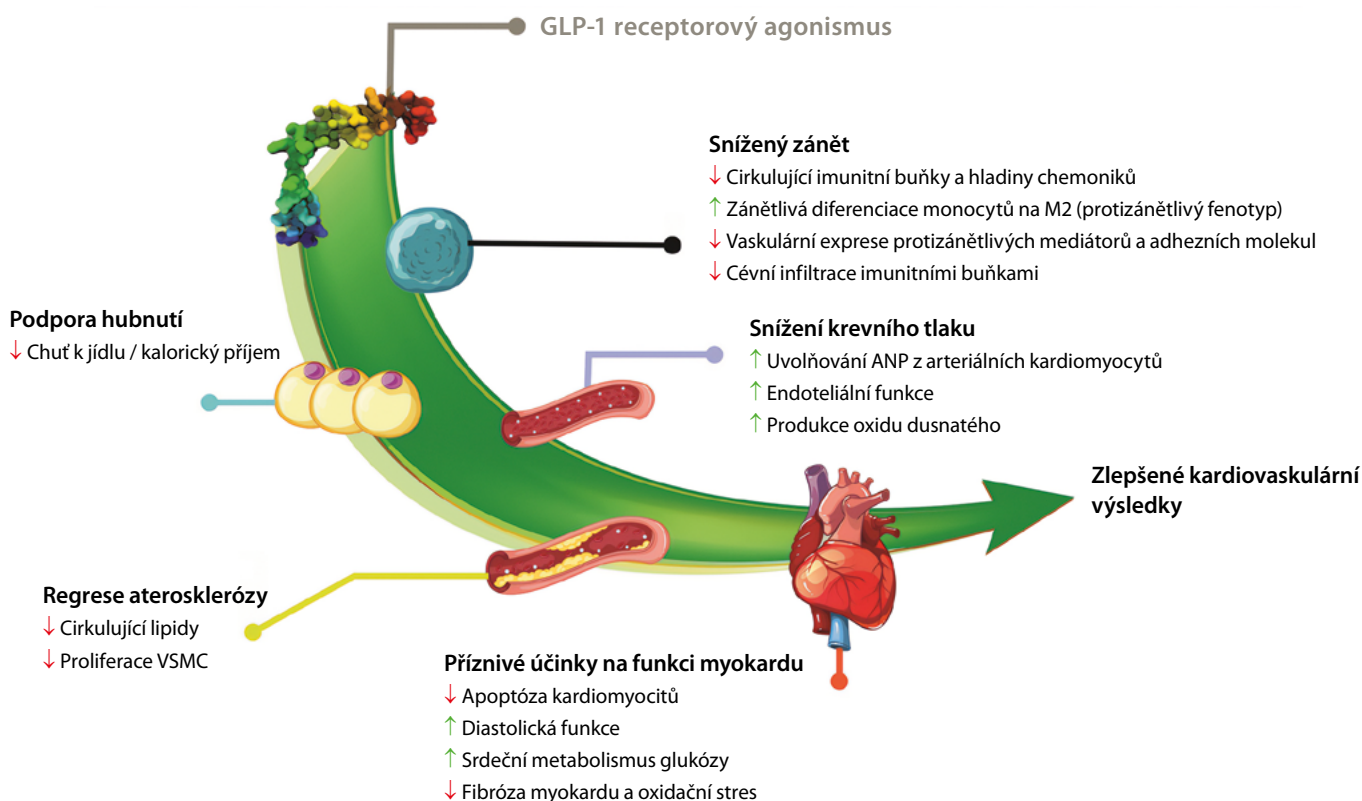


Obr. 2. Kardiovaskulárně protektivní účinky agonistů GLP-1 receptorů

GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; ANP – atriální natriuretický peptid; VSMC – vaskulární buňky hladké svaloviny.

Adaptováno z publikace: Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, et al. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies: Integrating Mechanisms With Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes* 2022; 71:173-183.

tedy komplexní – viz obrázek 2 (25) a ovlivnění jednotlivých složek metabolického syndromu hraje důležitou roli.

Duální agonisté GLP-1 a GIP receptorů

Prvním komerčně dostupným reprezentantem této skupiny je tirzepatid. Jeví větší homologii s GIP než s GLP-1, a tím i větší afinitu ke GIP receptorům (26). Primárně byl registrován jako antidiabetikum, nyní probíhá registrační řízení i pro léčbu obezity. Tirzepatid byl testován v klinickém programu SURPASS u pacientů s diabetem 2. typu, kde v dávce 5–15 mg týdně snížil jak glykovaný hemoglobin HbA_{1c} (o 1,24 až 2,58 %), tak tělesnou hmotnost (o 5,4 až 11,7 kg). Tirzepatid byl účinnější při snižování HbA_{1c} i tělesné hmotnosti než selektivní GLP-1 RA semaglutid (v dávce 1,0 mg týdně) (27). Jde tedy o jedno z nejúčinnějších antidiabetik s výrazným dopadem na pokles tělesné hmotnosti.

Studie primárně zkoumající účinek tirzepatidu na redukci hmotnosti u jedinců s obezitou nebo nadváhou zahrnuje klinický program SURMOUNT. Studie SURMOUNT-1 zjistila 15% až 21% váhový úbytek v závislosti na dávce tirzepatidu (28). Došlo také k významnému poklesu obvodu pasu. Na rozdíl od SURMOUNT-1 studie SURMOUNT-2 proběhla u jedinců, kteří měli diabetes 2. typu. Při použití nejvyšší dávky tirzepatidu (15 mg za týden) byl registrován 15% pokles hmotnosti (29). Zatím nejvyšší redukce (až -26 % původní váhy) dosáhli účastníci studie SURMOUNT-4 (po 88 týdnech léčby tirzepatidem) (30) a studie SURMOUNT-3 (při užívání tirzepatidu po dobu 72 týdnů, a to po předchozí intenzivní kalorické restrikci) (31). Zatímco pacientům v SURMOUNT-1 a SURMOUNT-2 byly podávány fixní týdenní dávky

tirzepatidu, účastníci SURMOUNT-3 a SURMOUNT-4 užívali maximální tolerovanou dávku (10 mg nebo 15 mg jednou týdně).

Positivní efekt tirzepatidu na kompenzaci diabetu a redukci hmotnosti provází také příznivé ovlivnění dalších komponent metabolického syndromu. Ve srovnání s placebem i se selektivním GLP-1 RA dulaglutidem bylo jeho podávání spojeno s vyšší redukcí lačných hladin TG, apoB i apoC-III a významně se zvýšily také koncentrace sérové lipoproteinové lipázy (32). Navíc vyšší dávky tirzepatidu (10 a 15 mg týdně) snížily množství na TG bohatých lipoproteinových částic a sdLDL částic. Pozitivní změny lipidového spektra byly provázeny i poklesem zánětlivých parametrů a ukazatelů KV rizika (33). Meta-analýza sedmi randomizovaných klinických studií s tirzepatidem ukázala, že jeho podávání vede nejen ke zvýšení hladin HDL-C, snížení hladin LDL-C a TG, ale také k signifikantnímu poklesu systolického krevního tlaku (-4,2 až -5,8 mm Hg, dle podávané dávky) (34). To vše podporuje nadějná očekávání pozitivního vlivu tirzepatidu na snížení KV rizika nemocných.

Zatím 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 (35). Primárním sledovaným výsledkem byl čtyřbodo-ový kompozitní endpoint = MACE-4, skládající se z úmrtí z KV příčin, IM, CMP a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. Meta-analýza zjistila sice jen statisticky nevýznamné snížení MACE-4 (signifikantně byl snížen jen počet urgentních perkutánních koronárních intervencí), ovšem napříč skupinami byla patrná konzistentní tendence v redukci KV příhod, zejména při delším užívání tirzepatidu. V současné době