

probíhá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie SURPASS-CVOT, která hodnotí vliv tirzepatidu na předpokládané snížení výskytu KV příhod. Studovanou populací tvoří obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním. Komparátorem není placebo, ale dulaglutid, který již schopnost snížit výskyt KV příhod prokázal ve studii REWIND (21). Výsledky se dají očekávat v tomto roce.

Duální agonisté GLP-1 a glukagonových receptorů, další mimitika gastro-enterálních hormonů

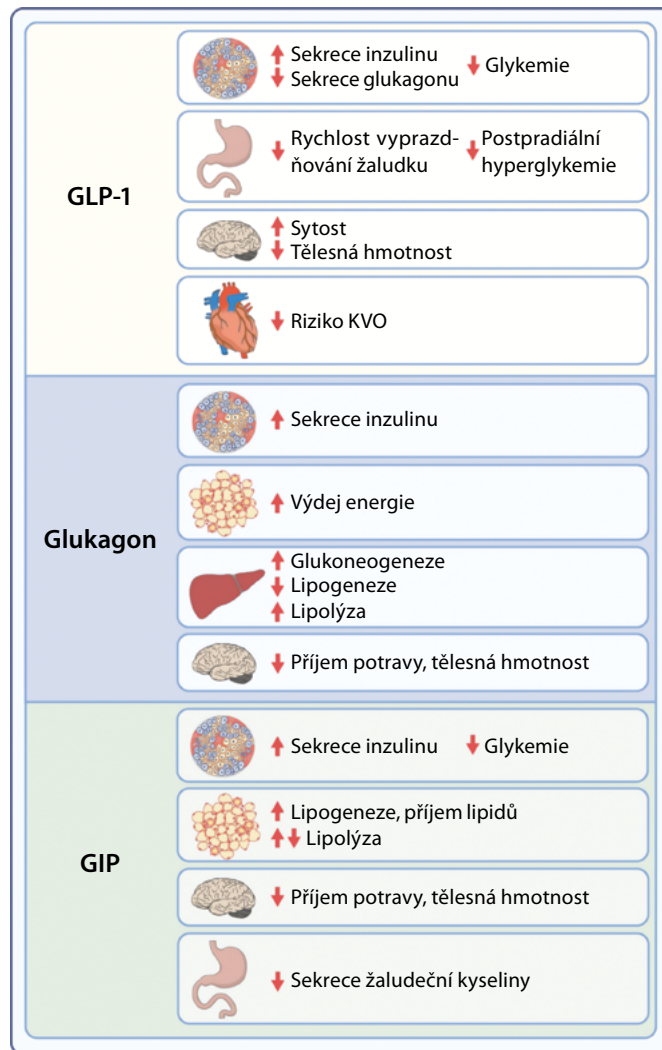
Aktivace glukagonových receptorů snižuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej, což může dále potencovat redukcii hmotnosti a příznivě ovlivnit lipidové spektrum. Zvýšená oxidace lipidů a snížená tvorba VLDL v hepatocytech vede nejen k poklesu hladin lipidů, ale dochází i k regresi jaterní steatózy. Simultánní ko-aktivace GLP-1 receptorů pak chrání před rizikem hyperglykemie (36, 37). Byla vyvinuta celá řada GLP-1/glukagonových receptorových agonistů s různou mírou účinnosti a tolerability. Pro nedostatečnou účinnost byl pozastaven vývoj kotadutidu. Zatím pokračuje testování survodutidu, mazdutidu, pemvidutidu, efinopegdutidu a některých dalších (AZD9550 a LY3305677) (38). Kromě redukce hmotnosti (-12 % až -19 %) a variabilního poklesu HbA_{1c} bylo jejich podávání provázeno významnou regresí jaterní steatózy a řada z těchto preparátů obdržela od FDA tzv. „fast-track designation“ pro nemocné s MASH (steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí) (38).

Retatrutid je trojitý agonista GLP-1 + GIP + glukagonových receptorů. Má vyšší afinitu ke GIP a nižší ke GLP-1 i ke glukagonovým receptorům (39). Jeho podávání vedlo během krátké doby k významnému úbytku hmotnosti (až 17 % během 36 týdnů u diabetiků a až 24 % během 48 týdnů u obézních nediabetiků), dále k ovlivnění spektra lipidů (pokles TG o 35 % a non-HDL-C o 20 % u diabetiků, pokles TG o 40 % a LDL-C o 22 % u obézních nediabetiků) i ke snížení systolického krevního tlaku (až -9 mm Hg) (40, 41). Byl též zjištěn jeho příznivý efekt na regresi jaterní steatózy (38). Již probíhají klinické studie, které mají zhodnotit účinek retatrutidu i na výskyt KV příhod. Je možné využít také další mimitika gastro-enterálních hormonů – amylinu a peptidu YY, které snižují příjem potravy, potlačují chuť k jídlu, zpomalují evakuaci žaludku a zvyšují energetický výdej. Dlouhodobě působící analog amylinu kagrilintid vedl v kombinaci se semaglutidem až k 17% redukcii hmotnosti u obézních a k 15% redukcii hmotnosti u nemocných s DM 2. typu (42, 43). Kromě parenterálně podávaných analogů inkretinů se testují také malé molekuly působící jako parciální agonisté GLP-1 receptorů, které lze podávat perorálně. Orforglipron u jedinců s obezitou snížil hmotnost až o 15 % se současným zlepšením i ostatních metabolických rizikových faktorů (44). Dalším perorálním nepeptidovým GLP-1 agonistou, který je testován u pacientů s obezitou i DM 2. typu a redukuje významně hmotnost, je danuglipron (38).

Závěr

Inkretinová mimitika představují léky, které jsou schopny ovlivnit zároveň několik komponent metabolického syndromu. Základem je

Obr.3. Klinicky nejvýznamnější mechanismy účinku GLP-1, glukagonu a GIP



GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; GIP – glukózodependentní inzulínotropní polypeptid, KVO – kardiovaskulární onemocnění

Adaptováno z publikace: Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia* 2023; 66:1796-1808.

stimulace GLP-1 receptoru, která zprostředkovává hlavní anti-hyperglykemický efekt. Vede také k redukcii hmotnosti, příznivým postprandiálním změnám lipidového spektra a k mírnému snížení systolického krevního tlaku. Současnou stimulací GIP receptorů se tento efekt potencuje, je spojen s intenzivnějším poklesem příjmu potravy (potlačením chuti jídla, zpomalením evakuaci žaludku), a navíc dochází i k významnějším ovlivněním lipidového spektra na lačno. Ko-stimulace glukagonových receptorů pak mimo jiné přináší zvýšení energetického výdeje, což potencuje redukcii hmotnosti, stimuluje lipolýzu a potlačuje tvorbu lipidů v játrech, čehož se zřejmě bude využívat i k léčbě jaterní steatózy – viz obrázek 3. Komplexní ovlivnění metabolických rizikových faktorů a přímé ovlivnění cévní stěny předurčuje vybraná inkretinová mimitika u nemocných s metabolickým syndromem jako ideální kandidáty k redukcii KV rizika. Některá dostupná data to potvrzují, na výsledky dalších studií si budeme muset počkat.