

A „másik” inkretin – a glükózdependens insulinotrop polipeptid terápiás újrafelfedezése

Winkler Gábor dr.^{1, 2} ■ Kis János Tibor dr.¹ ■ Schandl László dr.¹

¹Észak-Közép-budai Centrum, (ÉKC) Új Szent János Kórház és Szakrendelő,
II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

²Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Az inzulinszekréciót erőlyesen serkentő, élettani szabályozásában is részt vevő két inkretin közül a 2-es típusú diabetesben is megtartott – bár csökkent – secretagog természetűe folytán hosszú időn keresztül a glükagonszerű peptid-1 (GLP1) került az érdeklődés előterébe, kívülről bejuttatott receptoragonistái bekerültek az antidiabetikus kezelés eszköztárába is. Újabb vizsgálatok fényében a „másik” inkretin, a glükózdependens insulinotrop polipeptid (GIP) is más megvilágításba került. Kiderült, hogy a glükagon és az inzulintermelés vércukorszinthez igazodó szabályozásával bifunkcionális vércukor-stabilizáló tényezőként viselkedik 2-es típusú diabetesben is. A közlemény áttekinti a GIP élettanával kapcsolatos új adatokat, 2-es típusú diabetesben és elhízásban igazolható hatásait, a „twincretin” hatás, a GIP és a GLP1-receptor kettős stimulálásának előnyeit. Ismerteti az első, már terápiás ajánlásokban is megjelent duális receptoragonista, a tirzepatid farmakológiáját és az alkalmazásával kapcsolatos első klinikai vizsgálatokat. A molekula az eddigi adatok tükrében új távlatokat jelenthet a 2-es típusú diabetes és az elhízás kezelésében. *Orv Hetil.* 2023; 164(6): 210–218.

Kulcsszavak: glükózdependens insulinotrop polipeptid, glükagonszerű peptid-1, duális receptoragonizmus, tirzepatid, SURPASS és SURMOUNT vizsgálatok

The “other” incretin – the therapeutic rediscovery of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide

Among the two incretins that strongly stimulate insulin secretion and are also involved in its physiological regulation in type 2 diabetes, glucagon-like peptide-1 (GLP1) has been the focus of interest for a long time, due to its retained – although reduced – secretagogue nature also in type 2 diabetes. Its receptor agonists were also included in the antidiabetic treatment toolkit. In the light of more recent studies, however, the “other” incretin, the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) has also come into a different light. It turned out that by regulating glucagon and insulin production according to blood sugar levels, it acts as a bifunctional blood sugar stabilizing factor in type 2 diabetes as well. The article reviews new data on the physiology of GIP, its verifiable effects in type 2 diabetes and obesity, the so-called “twincretin” effect as well as the benefits of the double stimulation of the GIP and the GLP1 receptor. It describes the pharmacology of the first dual receptor agonist, tirzepatide, already incorporated in therapeutic recommendations, and the first clinical trials related to its use. In the light of the data so far, the molecule may open new horizons in the treatment of type 2 diabetes and obesity.

Keywords: glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide-1, dual receptor agonism, tirzepatide, SURPASS and SURMOUNT trials

Winkler G, Kis JT, Schandl L. [The “other” incretin – the therapeutic rediscovery of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide]. *Orv Hetil.* 2023; 164(6): 210–218.

(Beérkezett: 2022. december 1.; elfogadva: 2022. december 5.)

Rövidítések

AgRP = (agouti-related peptide) agutiszerű peptid; BMI = (body mass index) testtömegindex; cAMP = (cyclic adenosine monophosphate) ciklikus adenosin-monofoszfát; CVOT = (cardiovascular outcome study) cardiovascularis végpontú tanulmány; DMD = (disease/diabetes modifying drug) betegségfolyást/diabetest módosító gyógyszer; DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4; GIP = glükózdependens insulinotrop polipeptid; GIP-R = GIP-receptor; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glükagonszerű peptid-1; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); ICV = intracerebroventricularis (bejuttatás); NPY = neuropeptid Y; POMC = (proopiomelanocortin) proopiomelanokortin; SGLT = (sodium-glucose cotransporter) nátrium-glükóz-kotranszporter; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; TGR5 = Takeda-G-proteinhez kapcsolt receptor-5

Orvostörténeti tény, hogy a ma elsődlegesen insulinsecretagó természetűnek tartott inkretinek közül a glükózdependens insulinotrop polipeptid (GIP) volt az elsőként felfedezett, igaz, nem a metabolikus, hanem a gasztrinrelválasztást gátló természete alapján (enterogasztron, gasztrininhibitor polipeptid) [1, 2]. A glükagonszerű peptid-1 (GLP1) izolálása és inzulinsekreációt serkentő tulajdonságának tisztázódása után azután intenzív kutatások tárgya lett, de úgy tűnt, élettani körülmények között mutatkozó anyagcserehatása diabetesben nem vagy csak kevéssé érvényesül. Miközben tehát a GLP1 receptoragonistái új fejezetet nyitottak a 2-es típusú diabetes (T2DM) kezelésében – s ma a diabetes kórlefordulását módosító gyógyszerek (DMD-k) elsőként terápiába állított csoportját alkotják [3] –, a GIP ez irányú hasznosításának vizsgálata háttérbe szorult.

A 2000-es évek második dekádja, a GIP diabetesben igazolható hatásainak revíziója azután áttörést hozott, sőt a „twincretin” koncepció [4], a két inkretin hormon együttes alkalmazásának gondolata a közben megindult, duális receptoragonisták kifejlesztésére irányuló kutatások homlokterébe került.

Munkánk e kalandos kutatástörténetet járja körül, az alap kutatások eredményeitől az első terápiás alkalmazásba került duális receptoragonista, a tirzepatid megjelenéséig.

A GIP felfedezése, szerkezete, termelődése

Az inkretinek felfedezésének kanyargós, kitérőkkel és megszakításokkal váltakozó története több mint 100 évre tekint vissza. Az angol Sir William Maddock Bayliss és Ernest Starling munkásságával, a szekretin 1902-ben történt felfedezésével vette kezdetét: ez volt ugyanis az első láncszem a pancreasműködés és a bélben termelődő szekrétaumok egy ideje már valószínűsített kapcsolatának megerősítésében [4]. (A szekretin volt egyébként az elsőként felfedezett hormon, s Bayliss volt a görög hormao = serkentés szóból eredeztetett elnevezés megalkotója is.) Az elgondolást az angol biokémikus-élettanász

Benjamin Moore és munkatársai, Edward S. Eadie, valamint John Hill Abram fejlesztették tovább 1906-ban, igazolva, hogy a bélkivonatok csökkenteni képesek a diabeteses személyek vizeletével ürülő cukor mennyiségét. Megfigyeléseik alapján hipotetizálták a bélszekrétaumok és a hasnyálmirigy – már ismert – belső elválasztású része közötti kapcsolatot [5]. A belga élettanász, Jean La Barre 1930-ban munkatársaival új kivonatot állított elő, amelynek egyik frakciója erőteljesen serkentette a pancreas exokrin működését (lényegében azonosnak bizonyult a szekretinnel), míg a másik kifejezetten csökkentette a vércukorszintet, de csak szerény mértékben befolyásolta az emésztőenzim-termelést. Ez utóbbit az izolátum többszöri vizsgálata után 1932-ben, a szekretintől (= „exkretin”) való megkülönböztetés céljából, az INtestinal seCRETion INSulin szavakból képzett betűszóval inkretinnek nevezte el [6]. E felfedezések azután – tévútnak bizonyult felismerések mellett, mint a Heller által 1934-ben leírt duodenin [7] vagy a cukorbetegség boncolása során észlelt duodenum-hypertrophia kóroki szerepe [8] – egészen az 1960-as évekig feledésbe merültek. Csak a Solomon Aaron Berson és Rosalyn Sussman Yalow által kidolgozott radioimmunoassay (1960) s a széruminzulinszint mérhetővé válása, majd ennek segítségével az inkretinkoncepció – az orálisan bejuttatott szénhidrát parenteralis bevitt felülmúló insulinsecretagó hatásának – igazolódása adott a kutatásoknak új lendületet. E koncepció megszületése hosszabb folyamat és számos munkacsoport erőfeszítéseinek eredménye – magát a jelenséget egy közleményben *Magyar és mtsai* is leírták [9] –, s bár végső változatát három, egymástól független team, az angol Neil McIntyre, a Londonban dolgozó dél-afrikai származású Ellis Samols [10] és a denveri (USA) Harold Elrick vezette csoport egyaránt 1964-es közléséhez kötik, a gondolat elindítója Bayliss és Starling volt.

Hamar felismerésre került, hogy a bélhormonok nemcsak a hasnyálmirigy, hanem a gyomor-bél rendszer működését is befolyásolják. A duodenumba jutó étkezési zsírok – későbbi, az 1970-es években született kiegészítéssel: savas, illetve hypertoniás oldatok – hatására felszabaduló tényezők gyomornedvtermelés-csökkenést és gyomorürülés-lassulást eredményező hatását 1926-ban írta le Kosaka és Lin. Tőlük származik – a latin enter (bél) és a görög gaster (gyomor) szavakból alkotott – enterogasztron elnevezés is [1, 2]. Bár ők egyetlen, addig ismeretlen tényezőt feltételeztek a háttérben, később tisztázódott, hogy több bélhormon, köztük az 1905-ben felfedezett gasztrin és az 1928-ban epehólyag-kontraháló faktorként leírt kolekisztokinin együttes hatásának következménye. A duodenumnedv tisztítása, a már ismert komponensek szerkezetének, aminosavsorrendjének tisztázása vezetett azután jóval később, 1973-ban egy további összetevő, a John Brown és munkatársai által sertésvékonybélből izolált és „gastric inhibitory polypeptide”-ként leírt GIP felfedezéséhez [2, 11]. (A felismerés valójában több munkacsoport, köztük a

– több forrás által első leíróként említett – John Dupres vezette team többéves munkájának eredménye [2].) Már az 1980-as években felismerték, hogy a GIP savelválasztást gátló természete csekély mértékű, de hatékonyan serkenti az étkezéseket követő inzulinelválasztást, sőt ez elsődlegesnek tartható élettani feladata. Az ezt kifejező új, a korábbi akronimhez igazodó elnevezése a fiziológiai szerepét és tulajdonságait részletesen feltáró *Michael A. Nauck*tól származik, 1986-ból. (A másik, a terápiás hasznosítása korai felismerésének köszönhetően részletesebben vizsgált, inzulinszekréciót fokozó inkretint, a GLP1-et 1987-ben azonosították [12].)

Az eredeti inkretinkoncepció – insulinsecretagóg hatással (is) rendelkező bélhormonok termelődése és a véráram közvetítésével érvényesülő szabályozó szerepe – mára több tekintetben szélesebb értelmezésűvé vált. Egyrészt a két elsődleges inkretin, a GLP1 és a GIP mellett egy sor további produktum – különböző mértékű – inzulinelválasztást serkentő hatása is igazolódott (*1. táblázat*) [13]. Másrészt kísérletes megfigyelések bizonyították, hogy a hatások részben neuralis közvetítéssel érvényesülnek. Továbbá receptoraikat más szervekben – a GLP1-ét egyebek mellett az endothelben, a cardiomyocytákban, a központi idegrendszerben, a vesében, a GIP-ét a központi idegrendszerben, a zsírsejtekben, az osteoblastokban és osteoclastokban – is kimutatták, így az eredeti enteroinsularis tengely helyett ma a szervezet egészét, de legalábbis nagy részét érintő szabályozórendszerrel beszélhetünk [13–15].

A GIP 42 aminosavból álló, többségében a duodenumban és a jejunumban, kisebb részben a colonban el-

1. táblázat | Az inkretinhatásban kísérletes adatok alapján valószínűsíthetően részt vevő peptidek [13]

Adrenomedulin
Apelin
Kalcitoninén-függő peptid (CGRP)
Kolecisztokinin
Galanin
Gasztrin
Gasztrinstimuláló peptid (GRP)
Ghrelin
Leptin
Motilin
Neurotensin
Neuropeptid Y (NPY)
Obesztatin
Pituitaer adenil-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP)
Peptid YY (PYY)
Vasoactív intestinais polipeptid (VIP)
Xenin

Megjegyzés: élettani szerepük még nem minden esetben nyert megerősítést

helyezkedő enteroendokrin K-sejtek által termelt peptid. („Aberráns” GIP-termelő sejteket leírtak a pancreasszigetek alfa-sejtjei és a GLP1-et termelő L-sejtek között is [5, 16].) Génje a 17-es kromoszóma rövid karján, a 21.32-es locusban található. Az aktív GIP(1–42) a 153 aminosavból álló pre-pro-GIP-ből a prohormonkonver-táz közreműködésével, pro-GIP köztes termék lehasadásával alakul ki, egy 21 aminosavból álló szignálpeptid, valamint egy-egy C-, illetve N-terminális hasítási termék mellett. A dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4) enzim inaktíválja, az inaktív metabolit, az N-terminálison hasított GIP(3–42) gyenge receptorstimuláló erővel rendelkezik [16, 17]. A GIP nyugalmi plazmaszintjét az europid nagyrasszhoz tartozó személyeken 5–20 pmol/l-nek találták. Étkezéseket követően jelentősen emelkedik: 75 gramm glükóz orális bevitelét követően 30 perccel 50–100 pmol/l, vegyes összetételű étkezések után 60 perccel 100–150 pmol/l volt. A maximális plazmaszint étkezések után 45–90 perccel mérhető. (Összehasonlításképpen: a GLP1 bazális plazmaszintje 10–20 pmol/l, 75 gramm glükóz bevitele vagy vegyes összetételű étkezés után 30 perccel 30–60 pmol/l [5].)

A keringésben kimutatható a C-terminálison hasított, amidált GIP(1–30)NH₂ is, amely teljes receptorstimuláló természetű. Legújabban izoláltak egy pre-pro-prekursor eredetű, ideiglenesen GIP_HUMAN elnevezésű fragmentumot is, amely állatkísérletes megfigyelések szerint proatheroscleroticus természetű.

A GIP elválasztását elsősorban szénhidrátok fokozzák. Bár fehérje-, illetve zsírtúlsúlyú étkezés GIP-stimuláló hatását illetően nem ismertek közvetlen összehasonlító adatok, állatkísérletes adatok szerint a fehérjebevitel gyorsabb és robusztusabb elválasztást okoz. (A GLP1 esetében a fehérje-, illetve a zsírdús étkezés közel azonos mértékű elválasztást eredményez [5].) Megfigyelések arra utalnak, hogy termelődését a táplálék összetétele és nagysága egyaránt befolyásolja [5], valamint hogy az enteroendokrin sejtek nutriensek iránti érzékenysége nem egyforma, aboralis irányban haladva csökken, a legkisebb mértékű a colonban [18].

Az inkretintermelést a mikrobiom is befolyásolja. A baktériumok által termelt, rövid szénláncú zsírsavak például növelik az L-sejtek számát a bélben, és fokozzák a GLP1-szekréciót.

A dysbiosis ellentétes hatását [18]. Állatkísérletek szerint a szubterápiás dózisú antibiotikumadással létrehozott dysbiosis növelte a Firmicutes/Bacteroidetes arányt, ami a GIP-termelés fokozódásához (és következményes zsírszövet/testsúly növekedéshez) vezetett [19]. Ismeretes, hogy a bélmikrobiótát nagymértékben befolyásolják a napi étkezési szokások: rendszerük megváltozása, a zsír- és kalóriadús étkezés, az oxidatív folyamatok előtérbe kerülése ugyancsak a GIP-termelődés fokozódását idézi elő [19].

Az epesavak is befolyásolják az inkretintermelődést, a K-, illetve L-sejteket érintő hatásuk a farnezoid X, valamint TGR5 receptorokon keresztül érvényesül. Elsősor-

ban állatkísérletes megfigyelések alapján úgy tűnik, hogy mind a GLP1, mind a GIP termelődését serkenteni képesek, hatásuk a GLP1-elválasztás tekintetében erőteljesebb. Az emelkedett bilirubinszint viszont – például cholestasis fennállásakor – kifejezetten gátolja a GIP elválasztását. Az epesavaknak az inzulinszekrécióra nincs közvetlen hatásuk [20].

A GIP számos sejttípusban (a pancreas alfa-, béta- és delta-sejtjeiben, a zsír-, csontszövetben és a központi idegrendszerben) kimutatható receptora a – GLP1-ével és a glükagonnal egyezően – a korábban 7-transzmembrán doménnel rendelkezőnek, ma a közös működési sajátosságukat jobban kifejező elnevezéssel a G-proteinhez kapcsolt receptoroknak nevezett szuperfamilia BI-es (szekretin) csoportjába tartozik. A ligand felismerése a transzmembrán elhelyezkedésű C-terminálisához kötött, ezt követően a receptorhoz történő kapcsolódás két lépésben történik: a receptor N-terminálisa köti meg a

ligand (a GIP) C-terminális régióját, ezt követi a ligand N-terminális régiójának a receptor transzmembrán (dokkoló) régiójához történő kötődése [17]. A receptoraktiváció az adenil-cikláz aktiválásán, az intracelluláris cAMP-tartalom növelésén és a proteinkináz-A szignalkaskádon keresztül érvényesül [21]. A receptor inaktiválódása internalizációval történik, a degradációban kulcsszerepük van az arresztineknek.

E receptorok hosszú N-terminálissal rendelkeznek, amelyen számos glikozilációs hely van. Az N-glikoziláció a receptoroligomerizációval együtt nélkülözhetetlen a G-proteinekhez kapcsolt receptor aktivációjához és az endoplazmás reticulumból a sejtfelületre kerüléséhez. Az N-glikoziláció szerepe a GIP-receptor esetében kifejezettebb, mint a GLP1-é esetében. Mérsékli ugyanis az endoplazmás reticulumban történő degradációt, ami a receptor működőképességének meghosszabbodásához vezet [22].

2. táblázat | A GIP- és a GLP1-elválasztás főbb élettani jellemzői [12, 14, 16, 18, 19]

	GIP	GLP1
Termelődés	A duodenum, jejunum K-sejtjei, endokrin pancreas (?), adipocyták, csont, központi idegrendszer	A jejunum, ileum, colon L-sejtjei, endokrin pancreas
Prohormon	Pre-pro-GIP → pro-GIP	Proglükagon
Prohormonhasító enzim	Prohormonkonvertáz-1/3	Prohormonkonvertáz-1/3 Endokrin pancreasban: prohormonkonvertáz-2
Koszekréció		Bél, proximális L-sejt-csoport (jejunum): GLP1, GIP, neurotensin, PYY Bél, distális L-sejt-csoport (ileum, colon): GLP1, GLP2 (?), GCRP, glükagon
Szekréciós stimulus	Szénhidrátok Glükóz (SGLT1, GLUT2) Fruktóz Fehérjék/aminosavak Zsíranyagok Trigliceridek Zsíranyagok (főleg: telített)	↑↑ Szénhidrátok ↑↑ Glükóz (aktív transzport, SGLT1, GLUT2) ↑ Fruktóz ↑ Fehérjék/aminosavak Zsíranyagok Trigliceridek Zsíranyagok (rövid láncú)
Szekréciós mechanizmus	K _{ATP} -csatorna Kalciumérzékelő receptor G-proteinhez kapcsolt receptorok (például FFAR2, -3)	K _{ATP} -csatorna Kalciumérzékelő receptor Édesíz-receptor G-proteinhez kapcsolt receptorok (például FFAR2, -3) Epesavreceptorok Farnesoid X receptorok (?)
Keringő származékok (aktív forma)	GIP(1–42); GIP(3–42), GIP(1–30)NH ₂ , GIP_HUMAN	GLP1(7–36)NH₂, GLP1(7–37); GLP1(9–36)NH ₂ , GLP1(9–37)
Az aktív forma féleletideje (DPP4-hasítás)	4–5 perc	2–3 perc
Szekréciója elhízás esetén	↑	↓ (jelentős egyéni eltéréssel)
Szekréciója T2DM-ben	↑	Változatlan vagy ↓
Szekréciója bypassműtét után	↑	↑↑↑

↑ = fokozott; ↓ = csökkent; ? = az adatok eltérőek

DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4; FFAR = szabadsírsav-receptor; GCRP = glicentinfüggő peptid; GIP = glükózdependens insulinotrop polipeptid; GLP = glükagonszerű peptid; GLUT = glükóztranszporter; K_{ATP} = adenosin-trifoszfát-érzékeny kálium; PYY = peptid YY; SGLT = nátrium-glükóz-kotranszporter; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

A GIP főbb jellemzőit a 2. táblázatban foglaljuk össze [12, 14, 16, 18, 19]. Tájékoztató céljából bemutatjuk a GLP1 hasonló adatait is [11].

A GIP élettani szerepe

A GIP – a GLP1-gyel egyezően – glükózfüggő módon serkenti az inzulinelválasztást, a két „elsődleges” inkretin együttesen az étkezéseket követő inzulintermelés 70%-át biztosítja [23]. Kísérletes adatok szerint közel normális tápláltságu nem cukorbeteg személyekben a GIP insulinsecretagóg szerepe a meghatározó [12]. A hormon glükagonszekréciónak érintő hatásának tekintetében hosszú időn keresztül ellentétes adatokat ismertünk. Egy részük a szekréciónak gátlását támasztotta alá, más részük nem igazolta a GIP bárminemű befolyását. (E kettősség vezetett a DPP4-gátlók hatásaival kapcsolatos, sokszor ellentétes adatok észleléséhez.) Az újabb ismeretek azt támasztják alá, hogy a GIP az inzulinszekréciónak és a glükagon „release” szabályozásában ún. „bifunkcionális vércukor-stabilizáló tényezőként” viselkedik. Nem cukorbeteg személyekben a vércukorszint étkezéseket követő emelkedésekor erőteljesen serkenti az inzulinszekréciónak, de nem hat a glükagonelválasztásra. Éhezéskor vagy hypoglykaemia fellépése esetén azonban fokozza a glükagon „release”-t (míg az inzulinelválasztás változatlan marad) [21, 23, 24].

A GIP másik, ma az érdeklődés előterében álló szerepe az energiaszabályozásban való részvétele. Korábbi adatok „obesitashormonként” aposztrofálták, mivel túlsúlyos/elhízott személyekben étkezéseket követően fokozott GIP-választ és súlygyarapodást észleltek, magas zsírtartalmú étrenddel etetett állatokban pedig K-sejt-hyperplasiát mutattak ki [15]. Újabb vizsgálatok azonban éppen ellentétes szerepét támasztják alá: a tartósan vagy farmakológiai dózisban adagolt GIP nem okoz zsírtömeg-szaporulatot, s GIP-receptor-agonista-, illetve -antagonista-származékok egyaránt a testsúly csökkenését eredményezik. Ugyanakkor GIP-receptor-agonista hatású szer intracerebroventricularis (ICV) egyszeri bevitel nem vezet a táplálékfelvétel csökkenéséhez. A jelenség valószínű magyarázata a krónikus GIP-receptor-stimulálás érzékenységszökkenést eredményező (deszenzitivizáló) hatásában keresendő [15].

Jól ismert, hogy az energiaforgalom szabályozója a számos neuronális régióval összekapcsolt hypothalamus, annak is kitüntetett területe, a nucleus arcuatus. Az itt elhelyezkedő neuronok egy része orexigén természetű neuropeptid Y-t (NPY) és agutiszerű peptidet (AgRP), más része anorexigén tulajdonságú proopiomelanokortint (POMC) expresszál. Legújabbban azt mutatták ki, hogy hosszú hatású zsírsavacilált GIP-agonista ismételt ICV adása súlyleadást eredményezett, de agyszövet-specifikusan GIP-R-gén-kiütött állatmodellen e hatás nem volt elérhető [15]. Mindazonáltal a GIP energiaforgalmat befolyásoló szerepének mechanizmusa, biokémiai háttere ez idő szerint még nem tisztázott.

A GIP az ún. bél-csont tengely fő effektora is. Jól ismert, hogy étkezéseket követően az éhomi állapothoz képest mintegy 50%-kal csökkent a csontresorptio. Így az ébrenlét nagy részében a csontbontás mérséklődik, míg éjszaka a folyamat megfordul. Minthogy a GIP receptora az osteoblastokon és az osteoclastokon is jelen van, a jelen adatok szerint a táplálkozás e szabályozó hatása a közvetítésével érvényesül, biztosítva az élettani „turnover”-t és a csonttömeg állandóságát [25]. A GIP pancreast érintő, valamint más szövetekben megfigyelt hatásait – összevetve a GLP1 hatástani sajátosságaival – a 3. táblázatban foglaljuk össze [4, 5, 21].

A GIP hatása 2-es típusú diabetesben

Experimentális és humán preklinikai adatok hosszú időn keresztül arra utaltak, hogy – míg a GLP1-é csökkent mértékben ugyan, de megmarad – a GIP-inzulintermelést serkentő hatása T2DM-ben nem érvényesül [11, 15, 26, 27]. (A glükagon „release”-t befolyásoló hatása változatlan marad, és nem érintett a csontanyagcserében betöltött szerepe sem [15].) Hátterében a β -sejtek GIP-receptorának hyperglykaemia okozta csökkent expresszióját feltételezték. A kutatások azonban tisztázták, hogy a receptor-szám érdemben nem változik, a plazma GIP-tartalma sem csökken, sőt esetenként – az elhízottakéval egyezően – a nem cukorbetegékénél még magasabb is. Felmerült, hogy az elégtelen secretagóg hatás hátterében a receptor N-terminálisának glikozilációs károsodása áll, de pontos biokémiai háttere még nem tisztázott [22].

3. táblázat | A GIP és a GLP1 főbb élettani feladatai [4, 5, 21]

	GIP		GLP1	
Pancreas- β -sejt	Inzulinszekréciónak	↑*	Inzulinszekréciónak	↑*
	Apoptózis	↓**	Apoptózis	↓**
	Proliferációnak	↑**	Proliferációnak	↑**
Pancreas-sejt	Glükagon „release”	↓***	Glükagon „release”	↓
Központi idegrendszer	Memória	↑**	Memória	↑**
	Energiafelvétel	↓°	Teltségérzet	↑
Gyomor	Gyomormedvtermelés	↓	Gyomortürlés	↓ ^{oo}
	Kilomikron-termelés	↓		
Csontszövet	Osteoblastaktivitás	↑↑		
	Osteoclastaktivitás	↑		
	Csonttömeg	↑		
Zsírszövet	Glükózfelvétel	↑		
	Trigliceridfelvétel	↑		
	Zsírsavfelvétel	↑(?)		
	Triglicerid-tárolás	↑		
Szívizom			Kontraktilitás	↑ ^{ooo}

↑↓ = fokozódik, illetve csökken; * = glükózfüggő módon; ** = kísérletes megfigyelések alapján; *** = a vércukorszint függvényében (ld. a szövegben); ° = a tartós GIP-R-stimulálás súlyleadáshoz vezet (ld. a szövegben); oo = kísérletes körülmények között; ooo = receptoragonistákkal igazolva

GIP = glükózdependens insulinotrop polipeptid; GIP-R = GIP-receptor; GLP1 = glükagonszerű peptid-1

Egy újabb megfigyelés során, kettős ballonenteroszkópiával és többszörös bélbopsziával vizsgálva az enteroendokrin sejteknek a nem cukorbetegkeitől eltérő megoszlását mutatták ki T2DM-ben: a glükagontermelő és az L-sejtek expressziója a colonban, míg a K-sejteké a jejunumban volt kifejezettebb [26]. E megfigyelés felveti a hyperglykaemia epigenetikai szerepét, de sem fennállásának tartamát, sem mértékét illetően ez idő szerint nem ismert adat. Kutatásaitok okokból nem várható az anyagcsere-állapot romló/javuló voltának befolyásoló szerepére vonatkozó megfigyelés sem.

Újabb vizsgálatok tisztázták, hogy bár a GIP inzulin- elválasztást serkentő hatása T2DM-ben csökken, de nem szűnik meg. Az első fázisú szekréció tekintetében érvényesül, a szigetsejtek parakrin szabályozása szempontjából meghatározó jelentőségű késői, második szekréciós fázis azonban elmarad.

Kísérletes céllal végzett orális glükóztolerancia-teszt során egészségesekben 3,5-szer nagyobb GLP1 és 5-ször nagyobb GIP-választ észleltek a T2DM-es személyekben kimutathatóhoz képest [27]. Ugyanakkor mind GIP-receptor-agonistákkal (például GIP/1–30/NH₂, GIP/1–42/), mind -antagonistákkal (például GIP/3–30/NH₂, GIP/5–30/NH₂) végzett experimentális vizsgálatok eredményesnek bizonyultak a zsírdús étrenddel kiváltott elhízás és diabetes megelőzésében, illetve már fennálló diabetes esetében a glükóztolerancia javításában [26].

A GIP elválasztása és hatása elhízásban

A zsírtömeg felszaporodása, a túlsúly/elhízás az esetek túlnyomó többségében az inzulinhatás csökkenését vonja maga után. Károsodik az inkretinhatás is, inverz összefüggésben a testtömegindex (BMI) emelkedésével. Egy állatkísérletben a C-peptid-válasz alapján mérve az inkretinhatás 17–32%-os csökkenését mutatták ki, ugyanez a plazmainzulin szint alapján mérve 18–34%-osnak bizonyult [27]. Az étkezéseket követő szérumszint-GLP1-tartalom-emelkedés elhízottakban mintegy 20%-kal alacsonyabb a normális tápláltsági állapotúakéhoz képest, ugyanakkor a gyomorürülés tekintetében nem észleltek különbséget a normális testtömegű és a túlsúlyos személyek között [27]. A GIP éhomi és étkezéseket követő plazmaszintje túlsúlyos személyeken magasabb a normális tápláltságúakon mérthez képest, a plazma ugyancsak magasabb DPP-4 tartalma azonban az aktív GLP1- és GIP-szint csökkenését eredményezi [27].

Bariátriai sebészeti beavatkozásokat követően az egész test inzulinérzékenysége javul, és javul a β -sejtek glükóz iránti érzékenysége is. A beavatkozás természetétől függő mértékben fokozódik az étkezéseket követő GLP1-termelődés mértéke, ami például Roux-en-Y-műtét után 2–3-szoros mértékben is meghaladhatja a normális testtömegű személyeken megfigyeltet. A GIP-termelődés esetében hasonló változás nem figyelhető meg, a kísérletes adatok e tekintetben ellentmondóak. Egyesek fokozódását, mások csökkenését vagy változatlan voltát

észlelték. Úgy tűnik tehát, hogy e beavatkozások glükózananyagcserét érintő kedvező hatása elsősorban a GLP1-elválasztással áll összefüggésben.

A GIP hosszú hatású agonistái ugyanakkor eredményesnek bizonyultak a testtömeg csökkentésében [27]. Minthogy a hosszú hatású GLP1-receptor-agonisták is étvágycsökkentő és attól független súlyleadást elősegítő természetűnek bizonyultak, a figyelem előterébe került a két receptor egyidejű stimulálásának, duális receptoragonista alkalmazásának gondolata [28].

A GIP-GLP1 duális receptoraktiváció

Biztató állatkísérletes megfigyeléseket és a GIP diabetesben észlelt hatását új megvilágításba helyező kutatásokat, majd ezek humán megerősítését követően az első duális hatású („twincretin”) hatóanyag, a tirzepatid már meg is jelent a – tengerentúli – gyakorlatban, bekerült a szakmai irányelvekbe, s a közeljövőben európai, így magyarországi megjelenésére is számíthatunk [29].

A GIP- és a GLP1-receptorok koaktivációja közvetlenül és közvetve, additív módon javíthatja az inzulinérzékenységet, és fokozottabb inzulinszekréciót eredményez, mint ha csak az egyik inkretint alkalmaznánk. Az egy molekulán keresztül megvalósuló kettős receptoraktiválás állatkísérletekben csökkentette a táplálékfelvételt, a testsúlyt és a zsírtömeget, míg humán preklinikai vizsgálatokban a fő hatás az inzulinszekréció serkentése volt [4, 30].

Tirzepatid

A tirzepatid (korábbi néven LY3298176) zsírsavmolekula hozzáadásával módosított lineáris peptid, amely 39 aminosavat tartalmaz, szerkezete jelentős egyezést mutat mind a GLP1-gyel, mind a GIP-pel. Molekulaképlete C₂₂₅H₃₄₈N₄₈O₆₈, molekulatömege 4813,45 g/mol, C-terminálisa amidált. Az 1–19. aminosav a GIP-szekvencián alapul. A 20. pozícióban található lizinhez egy hidrofíli összekötő elem (γ-Glu-2xAdo [gamma-glutamát és bisz-amino-dietoxi-acetil]) keresztül 20 szénatomos kettős zsírsavrész (eikozándisav) kapcsolódik [31], amely a 2. és 13. pozícióban lévő aminosavakkal együtt biztosítja az albumin iránti nagy affinitást és a hosszú felezési időt. Szerkezete ellenáll a DPP4 hasításának [32].

A tirzepatid kiegyensúlyozatlan kettős agonizmussal rendelkezik a GIP- és a GLP1-receptoron: a GLP1-receptorhoz a natív GLP1-hez képest 5-ször gyengébb affinitással és 20-szor kisebb cAMP-aktiváló potenciállal kötődik [31]. A GIP-receptorhoz való kötődése mind affinitás, mind ekvipotenciál tekintetében megegyezik a natív humán GIP-pel. Ez a magyarázata, hogy noha a hosszú hatású GLP1-receptor-agonistákhoz képest mérsékeltebben aktiválja a GLP1-receptort, mégis erőteljesebb szérumszint-csökkenés és fogyás tapasztalható az alkalmazása mellett [32].

Heti egyszeri alkalommal, szubkután injekcióként alkalmazandó. Farmakokinetikai vizsgálatokban maximális

koncentrációját (T_{max}) 1–2 nappal a beadás után érte el, az átlagos felezési időt (T_{1/2}) 116,7 órának (azaz mintegy 5 napnak) találták, ezért heti egyszeri adagolással is kellő hatékonyságúnak bizonyult. A „steady state” állapotot heti egyszeri dózis mellett 4 hét után érte el [29, 31].

Klinikai vizsgálatok tirzepatiddal

A tirzepatid hatékonyságát sikeres preklinikai vizsgálatokat követően T2DM-es és nem diabeteses túlsúlyos/elhízott személyek körében is részletes klinikai program keretében tanulmányozták, a vizsgálatok egy része jelenleg is folyamatban van. A T2DM-es személyek körében a molekula hatékonyságát és biztonságosságát a SURPASS, az elhízott betegeknél a SURMOUNT program vizsgálja [33, 34].

A SURPASS program

E vizsgálatok mindegyike randomizált vizsgálat volt. A SURPASS-1 monoterápiában, a SURPASS-2 szemaglutiddal, a SURPASS-3 degludek inzulinnal, a SURPASS-4 magas keringési kockázatú betegek között glargin inzulinnal összehasonlítva elemezte a tirzepatid hatékonyságát és biztonságosságát. A SURPASS-5 tanulmány inzulinkezelés kiegészítéseként, a SURPASS AP-Combo glargin inzulinnal összevetve vizsgálta a készítmény hatékonyságát. A SURPASS-CVOT a keringési kimenetel szempontjából vizsgálja/vizsgálta a hatóanyag hatékonyságát és biztonságosságát [33].

A SURPASS-1-et 40 hetes, kettős vak-, 3. fázisú randomizált kontrollált vizsgálatként indították olyan T2DM-es személyek bevonásával (n = 705), akik szénhidrátháztartása életmódkezeléssel nem volt egyensúlyban tartható. A tirzepatidot hetente 1 × 5, 10 vagy 15 mg-os adagban adták, egy csoportban placebót adagoltak. Az átlagos kiindulási HbA_{1c}-érték 7,9%, az életkor 54,1 év, a cukorbetegség ismert fennállása 4,7 év, a BMI 31,9 kg/m² volt. A vizsgálat igazolta az aktív kezelési ágak eredményességét: a HbA_{1c} és a testtömeg egyaránt dózisfüggően csökkent. Súlyos hypoglykaemiás esemény nem fordult elő, hányinger (12–18% vs. 6%), hasmenés (12–14% vs. 8%) és hányás (2–6% vs. 2%) az aktív kezelési ágakban gyakoribb volt [35].

A SURPASS-2 nyílt elrendezésű, 40 hetes, 3. fázisú klinikai vizsgálat volt. 1879 személyt vontak be, akik vagy heti egyszer tirzepatidot kaptak 5, 10, illetve 15 mg dózisban, vagy szemaglutidot heti 1 × 1 mg-os dózisban. A tirzepatidcsoportokban tapasztalt átlagos HbA_{1c}-csökkenés minden dózistartományban összevethető volt a szemaglutiddal, a testtömegcsökkenés azonban nagyobbak bizonyult (p < 0,001). A leggyakoribb nemkívánatos eseményként a tirzepatidcsoportokban gastrointestinalis mellékhatások fordultak elő [36].

A SURPASS-3 vizsgálatban 1947, metforminnal, SGLT2-gátlóval vagy a nélkül nem megfelelően kontrol-

lált T2DM-es személy vett részt, akik a korábbi kezelés kiegészítéseként vagy tirzepatidot, vagy degludek inzulin kaptak. A kiindulási átlagos HbA_{1c}-érték 8,17%, az átlagos testsúly 94,3 kg volt. A tirzepatidágon a vércukorértékekhez igazodóan titrált degludek inzulinhoz képest jobb glykaemiás kontroll volt elérhető, miközben a résztvevők testsúlya csökkent, míg degludek inzulin mellett híztak. Gastrointestinalis mellékhatások e vizsgálatban is gyakrabban fordultak elő a tirzepatiddal kezelték között [37].

A SURPASS-4 nyílt elrendezésű 52 hetes vizsgálat volt, amely a tirzepatid és a titrált glargin inzulin biztonságosságát és hatásosságát hasonlította össze korábban metforminnal, szulfonilureával vagy SGLT2-gátlóval kezelt, hosszabb ismert diabetestartamú (átlagosan 11,8 év), túlsúlyos (bevonáskor átlagosan 90,2 kg), rossz glykaemiás kontrollú (átlagos kezdeti HbA_{1c} 8,52%), magas keringési kockázatú személyek között. A résztvevők több mint 85%-ának volt ismert szív- és érrendszeri betegsége. A követés 52. hetében a tirzepatid legmagasabb dózisa (heti 1 × 15 mg) szignifikáns HbA_{1c}-csökkenést eredményezett, és csökkent az átlagos testsúly is [38].

A SURPASS-5-öt a tirzepatid és a placebo összehasonlítására tervezték mint a titrált glargin inzulin kiegészítő terápiáját. Ebben a 3. fázisú, 40 hetes, kettős vak-, randomizált kontrollált vizsgálatban 475 beteg vett részt. A tirzepatid nagyobb HbA_{1c}- és testtömegcsökkenést eredményezett a placeboágon lévőkéhez képest. A 40. hétre a tirzepatid 15 mg-os dózisa a kiindulási HbA_{1c} értékét átlagosan 2,59%-kal, az átlagos testsúlyt 6,2 kg-mal (5 mg), 8,2 kg-mal (10 mg), illetve 10,9 kg-mal (15 mg) csökkentette [39].

Számos vizsgálat – például SURPASS AP-Combo – már befejeződött, de a vizsgálati eredmények közlemény formájában még nem férhetők hozzá. A vizsgálatok egy része – például a tirzepatidnak heti 1 × 1,5 mg dulaglutiddal történő összevetésére szolgáló SURPASS-CVOT – jelenleg is folyamatban van. Ez utóbbit legfeljebb 54 hónapos követésűnek tervezték, befejezése 2024 októberében várható [40]. E vizsgálatban osztályunk is részt vesz.

Vizsgálatok elhízott betegek körében

A SURMOUNT-1 vizsgálatba nem cukorbeteg elhízott személyeket vontak be. A 72 hetes követés során heti 1 × 5, 10 vagy 15 mg-os tirzepatidot adagoltak, míg a kontrollágba soroltak placebót kaptak. Az aktív ágon a testsúly átlagosan 15,0%-kal, 19,5%-kal, illetve 20,9%-kal csökkent, míg a placebokaron ez mindössze 3,1% volt. A tirzepatidágakban a legalább 5%-os testsúlycsökkenést elérők aránya 85%, 89% és 91% volt, szemben a 35%-kal. A SURMOUNT-1 vizsgálat alapján a tirzepatid testsúlycsökkentő hatékonysága a bariátriai műtétekkel összemérhető [34].

A SURMOUNT-2, -3, -4 tanulmányok eredményei még nem állnak rendelkezésre. A SURMOUNT-2 vizs-

gálat felépítése ugyanaz, mint a SURMOUNT-1-é, de csak a 10 és 15 mg-os tirzepatiddózisokat teszteli túlsúlyos/elhízott T2DM-es személyek körében. A SURMOUNT-3 szintén T2DM-es személyek bevonásával azt vizsgálja, hogy a tirzepatid segíthet-e fenntartani vagy javítani az intenzív életmódbeli beavatkozás során elért súlycsökkenést. A SURMOUNT-4 tanulmányba a SURMOUNT-3 vizsgálatot befejezett személyeket vonják be. A követés 88. hetén arra keresnek választ, hogy a résztvevők megtartották-e a randomizálás óta csökkent súlyukat, esetleg mutatkozik-e visszahízás körükben [41].

Zárógondolatok

A közepes vagy hosszú hatású GLP1-receptor-agonistáknak – liraglutid, szemaglutid, dulaglutid – a keringési végpontokat vizsgáló tanulmányai (CVOT-ok) kedvező eredménnyel szolgáltak. Igazolták, hogy e hatóanyagok robusztusan javítják a glykaemiás paramétereket, erőteljes testsúlycsökkentő hatással rendelkeznek, míg a hypoglykaemia kockázatát nem növelik. A kettős, GLP1- és GIP-receptor-agonista („twincretin” természetű) tirzepatid a felsorolt készítményekkel összevethetőnek bizonyult a HbA_{1c} csökkentésében, míg testtömegcsökkentő hatása felülmúlta azokat. A GIP hatástani sajátosságainak revidálása tehát új távlatokat nyitott a T2DM és az elhízás terápiájában, egyben új lendületet adott más, duális receptoraktiváló molekulák fejlesztéséhez. Noha a tirzepatid alkalmazásával végzett CVOT-ok eredményei, „kemény végpontú adatok” még nem állnak rendelkezésre, az eddigi adatok reményt keltőek e tekintetben is, ami jelentős további előrelépés lehet az ezen állapotokat kísérő fokozott keringési kockázat csökkentésében.

Anyagi támogatás: A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: W. G.: A koncepció kidolgozása, a szöveg egy részének megírása, végső formába öntése. K. J. T.: A szöveg egy részének megírása, irodalomkutatás. S. L.: Irodalomkutatás, szövegrészek gondozása. A szerzők a végleges szöveget elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek a kézirat elkészítése kapcsán érdekltségük nem volt.

Irodalom

- [1] Marks V. The early history of GIP from 1969–2000: from enterogastron to major metabolic hormone. *Peptides* 2019; 122: 170155.
- [2] Pederson RA, McIntosh CH. Discovery of gastric inhibitory polypeptide and its subsequent fate: personal reflections. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(Suppl 1): 4–7.
- [3] Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a “SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 92.
- [4] Pelle MC, Provenzano M, Zaffina I, et al. Role of a dual glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)/glucagon-like peptide-1 receptor agonist (twincretin) in glycemic control: from pathophysiology to treatment. *Life (Basel)* 2022; 12: 29.
- [5] Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010; 1: 8–23.
- [6] Holst JJ. From the incretin concept and the discovery of the GLP-1 to today’s diabetes therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 260.
- [7] Heller H. Insulotrop hormone of the intestinal mucosa. [Über das insulotrope Hormon der Darmschleimhaut (Duodenin).] *Arch Experiment Pathol Pharmacol.* 1934; 177: 127–133. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02023116> accessed: 30 Nov, 2022]. [German]
- [8] Loughton NB, Macallum AB. The relation of the duodenal mucosa to the internal secretion of the pancreas. *Proc R Soc Lond.* 1932; 111: 37–46. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.1932.0042> [accessed: 30 Nov, 2022].
- [9] Magyar I, Gerő L, Korányi L, et al. Intravenous and duodenal glucose loading in patients with diabetes. The role of the enterohormones. [Intravénás és duodenális cukorterhelés cukorbetegesen. Az enterohormonok szerepe.] *Magy Belorv Arch.* 1976; 29: 57–64. [Hungarian]
- [10] Marks V. Rebirth of the incretin concept: its conception and early development. *Peptides* 2018; 100: 3–8.
- [11] Gupta K, Raja A. Physiology. Gastric inhibitory polypeptide. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL, 2022 Sep 26. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546653/#_NBK546653_pubdet [accessed: 30 Nov, 2022].
- [12] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. 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.
- [13] Rehfeld JF. The origin and understanding of the incretin concept. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 387.
- [14] Yabe D, Seino Y, Seino Y. Incretin concept revised: the origin of the insulinotropic function of the glucagon-like peptide-1 – the gut, the islets, or both? *J Diabetes Investig.* 2018; 9: 21–24.
- [15] Fukuda M. The role of GIP receptor in the CNS for the pathogenesis of obesity. *Diabetes* 2021; 70: 1929–1937.
- [16] Kuhre RE, Deacon FC, Holst JJ, et al. What is an L-cell and how we do study the secretory mechanisms of the L-cell? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 694284.
- [17] Lindquist P, Gasbjerg LS, Mikrosinski J, et al. The location of missense variants in the human GIP gene is indicative for natural selection. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 891586.
- [18] Xie C, Jones KL, Rayner CK, et al. Enteroendocrine hormone secretion and metabolic control: importance of the region of the gut stimulation. *Pharmaceutics* 2020; 12: 790.
- [19] Martin AM, Sun EW, Rogers GB, et al. The influence of the gut microbiome on host metabolism, through the regulation of gut hormone release. *Front Physiol.* 2019; 10: 428.
- [20] Mezza T, Moffa S, Ferraro PM, et al. Bile modulates secretion of incretin and insulin: a study of human extrapancreatic cholestasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104: 2685–2694.
- [21] El K, Campbell JE. The role of GIP in α -cells and glucagon secretion. *Peptides* 2020; 125: 170213.
- [22] Whitaker GM, Lynn FC, McIntosh HS, et al. Regulation of GIP and GLP 1 receptor cell surface expression by N-glycosylation and receptor heteromerization. *PLoS ONE* 2012; 7: e32675.

- [23] Christensen MB. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: effects on insulin and glucagon secretion in humans. *Dan Med J*. 2016; 63: B5230.
- [24] Winkler G, Kis JT. Dual incretin therapy – novel approach in the antidiabetic therapy of type 2 diabetes. [Kettős inkretinterápia – új lehetőség a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében.] *Lege Artis Med*. 2022; 32: 247–253. [Hungarian]
- [25] Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: insight from incretin co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105: e2710–e2716.
- [26] Jorsal T, Rhee NA, Pedersen J, et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia* 2018; 61: 284–294.
- [27] Van Olst N, Meiring, S, de Brauw M, et al. Small intestinal physiology relevant to bariatric and metabolic endoscopic therapies: incretins, bile acid signaling, and gut microbiome. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy* 2020; 22: 109–119. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tige.2020.03.003> [accessed: 30 Nov, 2022].
- [28] Gallwitz B. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1004044.
- [29] Davies MJ, Aroda, VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753–2786.
- [30] Razzaki TS, Weiner A, Shukla AP. Tirzepatide: does the evidence to date show potential for the treatment of early stage type 2 diabetes? *Ther Clin Risk Manag*. 2022; 18: 955–964.
- [31] Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018; 18: 3–14.
- [32] Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020; 5: e140532.
- [33] Tall Bull S, Nuffer W, Trujillo JM. Tirzepatide: a novel, first-in-class, dual GIP/GLP-1 receptor agonist. *J Diabetes Compl*. 2022; 36: 108332.
- [34] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387: 205–216.
- [35] Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–155. Erratum: *Lancet* 2021; 398: 212.
- [36] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide *versus* semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385: 503–515.
- [37] Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide *versus* once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 583–598.
- [38] Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide *versus* insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 1811–1824.
- [39] Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide *vs* placebo added to titrated insulin glargine on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327: 534–545.
- [40] Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther*. 2021; 12: 143–157.
- [41] McDermid E. A quick guide to the SURPASS and SURMOUNT trials. Phase 3 trials of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity. *Medicine Matters*, update Aug 2022. Available from: <https://diabetes.medicinematters.com/tirzepatide/type-2-diabetes/a-quick-guide-to-the-surpass-and-surmount-trials/18478154> [accessed: 30 Nov, 2022].

(Winkler Gábor dr.,
Budapest, Diós árok 1–3., 1125
e-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu)

„Magis fidus heres nascitur quam scribitur.”
(Hűbb örökös, ki annak születik, mint akit választanak.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)