

Kettős inkretinterápia – új lehetőség a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében

WINKLER GÁBOR, KIS JÁNOS TIBOR, SCHANDL LÁSZLÓ

DUAL INCRETIN THERAPY – A NOVEL APPROACH IN THE ANTIDIABETIC THERAPY OF TYPE 2 DIABETES

Az inkretinhatáson alapuló vércukorcsökkentők, a dipeptidil-peptidáz-gátlók és a glukagon-szerű peptid-1-receptor-agonisták (GLP-1 RA-k) bevezetése új távlatokat nyitott a 2-es típusú cukorbetegség antidiabetikus kezelésében. E gyógyszerek kedvező tulajdonságai irányították a figyelmet a szénhidrát-anyagcserét kísérletes megfigyelések alapján potenciálisan ugyancsak előnyösen befolyásolni képes további enterohormonok alkalmazásának tanulmányozására. Mint-hogy e hormonok támadáspontja egymáshoz viszonyítva részben eltérő, illetve egyező, receptoraik szimultán aktiválása a glykaemiás kontroll tekintetében – elméleti megfontolások alapján – szinergista és additív hatásokat eredményezhet. A közlemény áttekinti a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésének multiagonista receptorstimuláción alapuló koncepcióját, valamint a GLP-1 és a glukózdependens inzulinotrop polipeptid (GIP) receptorai együttes stimulálásának lehetséges előnyeit. Röviden kitér a duális receptoragonisták első reprezentánsával, az FDA által klinikai alkalmazásra engedélyezett tirzepatiddal kapcsolatos első adatokra is.

The introduction of incretin-based blood glucose lowering drugs, the dipeptidyl peptidase inhibitors, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have opened up new perspectives in the antidiabetic treatment of type 2 diabetes. Beneficial properties of these drugs have directed the attention to study further enterohormones with potentially favourable effects on carbohydrate metabolism. Since the point of attack of these hormones is partly different partly identical, based on theoretical considerations, activating simultaneously their receptors in terms of glycemic control may result in synergistic and additive effects. This study reviews the concept of lowering the blood sugar level in type 2 diabetes based on multiagonistic receptor stimulation further the potential benefits of co-stimulating GLP-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors. It also briefly discusses the first data on tirzepatide as the first representative of dual receptor agonists accepted for clinical use by the FDA.

enterohormonok, GLP-1, GIP, duális receptoragonisták, tirzepatid

enterohormones, GLP-1, GIP, dual receptor agonists, tirzepatide

dr. WINKLER Gábor (levelező szerző/correspondent): Észak-Közép-budai Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest; Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc/North-Middle Buda New Saint John's Hospital and Outpatient Center, Budapest; Miskolc University, Faculty of Health Care, Institute for Theoretical Medical Sciences, Miskolc; H-1125 Budapest, Diósárok 1–3. E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu
dr. KIS János Tibor, dr. SCHANDL László: Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Diabetológia/North-Central Buda Center, New St. John's Hospital and Clinic, Diabetology; Budapest

Érkezett: 2020. június 15. Elfogadva: 2020. június 20.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.019>

Az inkretinhatáson alapuló vércukorcsökkentők, a dipeptidil-peptidáz (DPP)-4-gátló (i) készítmények és a glukagon-szerű peptid (GLP)-1-receptor-agonista (RA) csoportú szerek bevezetése új távlatokat nyitott a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) antidiabetikus kezelésében. Megjelenésükkel ugyanis olyan

hatékony készítménycsoportok váltak a napi gyakorlat részévé, amelyek a hypoglykaemiakockázat érdemi fokozása nélkül, testsúlysemleges módon (DPP-4i csoport), vagy a testsúly csökkenése mellett (GLP-1-receptor-aktivátorok) biztosították az anyagcsere hatékony javítását. Továbbá, ez utóbbi csoport hosszú hatású

hatóanyagai előnyösnek bizonyultak az atherogen kockázat mérséklésében és vesevédő természetük is igazolódott (1, 2).

E gyógyszerek kedvező tulajdonságai irányították a figyelmet a szénhidrát-anyagcserét kísérletes megfigyelések alapján potenciálisan ugyancsak előnyösen befolyásoló további enterohormonok alkalmazásának tanulmányozására. Minthogy a vizsgált hormonok – kiemelten a glükózdependens inzulinotrop polipeptid (GIP), xenin, glükagon (Gcg) – támadáspontja egymáshoz és a GLP-1-hez viszonyítva részben eltérő, részben egyező, receptoraik szimultán aktiválása a glykaemiás kontroll tekintetében elméleti megfontolások alapján szinergista és additív hatásokat eredményezhet (3, 4) (1. táblázat). A felsoroltak közül az inzulinszekreciót közvetlenül csak a GIP befolyásolja (1, 3). Klinikai alkalmazhatóságának felülvizsgálata ezért – az új kísérletes megfigyelések tükrében, a diabetesben mutatózó hatékonyságával kapcsolatos korábbi kedvezőtlen adatok ellenére – a kutatások előterébe került.

Írásunk a GIP hatástani sajátosságaival kapcsolatos újabb megfigyeléseket, a GLP-1- és a GIP-receptor aktivációs mechanizmusát, a T2DM kezelésének multiagonista peptid koncepcióját (4, 5), valamint a multipeptid agonista készítmények első reprezentánsával, az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hivatal (FDA) által klinikai alkalmazásra engedélyezett (6) duális, GIP- és GLP-1-receptor-agonista tirzepatiddal (Mounjaro[®]) kapcsolatos első adatokat tekinti át (7–9).

A GIP szénhidrát-anyagcserét befolyásoló természete az újabb adatok tükrében

Munkánkban nem érintjük külön a GLP-1 és az önmagában, vagy inzulinnal kombinációban alkalmazott RA-i hatástani sajátosságait, mivel e kérdéskörrel a hazai irodalom is részletesen foglalkozott, és kellő mértékű tapasztalat is rendelkezésre áll. A GIP-étől eltérő jellemzőket azonban kiemeljük a későbbiek követhetősége érdekében.

A GIP glükózanyagcserét érintő hatásai különböznek intakt glükózanyagcserében, illetve T2DM-ben.

Nem cukorbeteg személyeken a GIP részesevé az inkretinhatásban nagyobb, inzulinszekretagóg hatása erőteljesebb a GLP-1 által képviselnél. Ezt tükrözi az a megfigyelés is, hogy orális glükózterhelést követően a keringő GIP szintje a másik hormonénál magasabb (10, 11). A GLP-1-ével egyező elválasztását elsősorban az elfo-

RÖVIDÍTÉSEK

AMP: adenozin-monofoszfát
 ARP: Agouti-függő fehérje (Agouti-related peptide)
 cAMP: ciklikus AMP
 CART: kokain-amfetamin függő transzkript (cocain-amphetamin-related transcript)
 DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4
 EPAC2: sejten belüli reguláló tényező (exchange protein activated by cAMP)
 ERK: extracelluláris reguláló kináz
 FDA: Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hivatal (Food and Drug Administration)
 Gas: G-protein α alegysége
 Gcg: glükagon
 GH: növekedési hormon (growth hormone)
 GIP: glükózdependens inzulinotrop polipeptid
 GLP-1: glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1)
 GPCR: G-proteinhez kötött receptor (G-protein coupled receptor)
 HGO: hepatic glükózkibocsátás (hepatic glucose output)
 i: gátló hatású szer (inhibitor)
 IIGU: inzulin indukálta glükózfelvétel (insulin-induced glucose uptake)
 IRS: inzulinreceptor-szubsztrát
 NASH: nem alkoholos májsteatosis (non-alcoholic hepatic steatosis)
 NPY: neuropeptid-Y
 PKA: proteinkináz A
 POMC: proopiomelanokortin
 RA: receptoragonista
 T2DM: 2-es típusú cukorbetegség
 TG: triglicerid

gyasztott táplálék szénhidrát- és trigliceridtartalma – valamint az emésztés során képződő köztes termékek – serkentik, a fehérjék triggerelő hatása jóval szerényebb mértékű. E tekintetben kivétel a glutamin, amely szelektíven és erőteljesen stimulálja a GLP-1 termelődését (12). Az inzulintermelést serkentő hatás mindkét inkretin esetében glükózfüggő, a receptoraktiváció mechanizmusát külön fejezetben részletezzük. E tekintetben fontos előrebocsátani, hogy a sejtmembrán káliumcsatornáit közvetlenül nem befolyásolják, membrándepolarizáló hatásuk ezért nincs. Ez az inkretinek csekély hypoglykaemiakockázatának elsődleges patofiziológiai háttere (12).

A két inkretin glükagonkibocsátást érintő hatása eltérő. Míg annak elválasztását a GLP-1-termelődés gátolja, a GIP a korábbi adatok szerint nem befolyásolja, vagy serkenti. Az újabb ismeretek azonban azt támasztják alá, hogy a

1. táblázat. A glükózhomeosztázis fenntartásában szerepet játszó enterohormonok főbb anyagcseréhatásai (4, 5, 11, 13, 33)

Hormon	Pancreas	Fehér zsírszövet	GI traktus	Agy	Máj	Egyéb
GLP-1	inzulinszekréció ↑ β-sejt apoptózis ↓ glükagon-release ↓		gyomormotilitás ↓* ileummotilitás ↓*	teltségérzet ↑* táplálékfelvétel ↓	inzulinérzékenység ↑ HGO ↓ lipidakkumuláció ↓	testsúly ↓ csontkeringés ↑ csont-szervesanyag-tartalom ↑
GIP	inzulinszekréció ↑** glükagon-release ↑** β-sejt proliferáció	inzulinérzékenység ↑ TG tároló képesség ↑ szabadzsírsav-szint ↓ vérkeringés ↑ gyulladásos sejtes infiltráció ↓		táplálékfelvétel ↓		testsúly ↓ vázizomzat inzulin-érzékenység ↑ vázizomzat lipid-akkumuláció ↓ vázizomzat IIGU ↑
xenin	inzulinszekréció ↑ β-sejt-növekedés ↑ β-sejt-apoptózis ↓ β-sejt-dedifferenciálódás ↓	lipogenezis ↑ zsírsejt-differenciálódás ↑ adipo-/lipogenetikus génexpresszió ↑ IIGU ↑	gyomormotilitás ↓ ileumrelaxáció ↑ jejunumkontraktilitás ↑	táplálékfelvétel ↓		
glükagon	inzulinszekréció ↓	lipolízis ↑			HGO ↑ zsírsav-oxidáció ↑	leptinérzékenység ↑
CCK						
grelin			gyomorürülés ↑ bélmotilitás ↑	étvágy ↑		GH-release ↑?
PPY			gyomormotilitás ↓	teltségérzet ↑		

* RA-i hatása eltérő mértékű; ** nem diabeteses személyeken a táplálkozási állapot függvényében változik, diabetesben eltérően érvényesül (lásd a szövegben); o közvetett hatással; ↑, illetve ↓: fokozódik/csökken; GI: gastrointestinalis; TG: triglicerid; IIGU: inzulin indukálta glükózfelvétel; HGO: hepaticus glükózkibocsátás; GH: növekedési hormon; CCK: kolekisztokinin; PPY: peptid YY

GIP az inzulinszekréció és a glükagon-release szabályozásában úgynevezett „bifunkcionális vércukor-stabilizáló tényezőként” viselkedik. Nem cukorbeteg személyeknél a vércukorszint étkezéseket követő emelkedése erőteljesen serkenti az inzulinszekréciót, de nem hat a glükagonelválasztásra (sőt, gátolja azt). Éhezéskor, vagy hypoglykaemia fellépése esetén azonban fokozza a glükagon-release-t (míg az inzulinelválasztás változatlan marad) (3, 13).

Ez a felismerés magyarázza a DPP-4 gátlás experimentális vizsgálatait során szerzett korábbi ellentmondó tapasztalatokat. A hatás természetéből adódik, hogy az enzim aktivitásának időleges gátlása az élettanilag termelődő GLP-1 és GIP hatását egyaránt megnyújtja. A glükagonkibocsátás GIP hatására változatlanul marad, vagy fokozott volta ellensúlyozhatná, de legalábbis gyengíthetné a GLP-1 szupprimáló hatását. Az új adatok tükrében ez a gyengítő hatás nem érvényesül.

Mindkét inkretin receptorait azonosították az agyban, igaz, más-más régiókban. A GLP-1 a nucleus arcuatusban aktiválja az anorexigén neuronokat (POMC/CART jelátvitel) és gátolja az orexigén természetű NPY/AGR neuronokat. Ez étvágycsökkenést, jóllakottságérzetet eredményez. A táplálékfelvétel csökkenéséhez az afférens paraszimpatikus rostokban és a hepatopor-

alis régióban elhelyezkedő receptorok aktivációja is hozzájárul. A következményes testsúlycsökkenés perifériás és centrális hatások együttes eredménye, önmagában az étvágycsökkenéssel nem magyarázható. A GIP esetében – a kellően hosszú hatású analóg ez idő szerinti hiányában – ellentmondóak az experimentális megfigyelések. A vizsgálatok a GLP-1-gyel részben agonista, részben antagonistá hatást tükröznek. Nem zárható ki, hogy a receptoraktiváció természetét a szervezet energiaállapota, valamint a fogyasztott táplálék összetétele befolyásolja (12). Legújabb GIP-receptorokat igazoltak a nucleus arcuatus és paraventricularis neuronjaiban, a dorsomedialis magvakban, valamint a mediobasalis hypothalamus nem neuronális sejtcsoportjaiban (14).

A GLP-1 étvágycsökkentő/teltségérzetet fokozó hatása tekintetében is fontos megjegyezni, hogy csak farmakológiai dózissal RA-k hatására, fokozott plazmakoncentráció mellett figyelhető meg. Az élettani körülmények között elválasztódó GLP-1-nek nincs ilyen hatása. Ugyanakkor még az önmagában alkalmazott farmakológiai dózissal GIP bevitelével sem figyelhető meg érdemi étvágycsökkenés (12), míg GIP és GLP-1 RA hatású szer együttes adása csökkenti a táplálékfelvételt (14).

A GLP-1-nek nincs közvetlen zsírszöveti támadáspontja, míg a GIP lipotrop/lipogén ter-

mészetű. Tartós adagolásával állatkísérletekben mégis testsúlycsökkenést észleltek. Az ellentmondásnak ez idő szerint nincs pontos magyarázata, de szerepet játszhat benne a „szöveti szárazanyag-tartalom” (lean body mass) más, például az izomszövetben megfigyelt csökkenése is (12).

T2DM-ben módosul a GIP hatása: a korai inzulinválasz megtartott, a β -sejtek GIP-receptorainak expressziója érdemben változatlan marad. Tartós hyperglykaemia esetén a késői inzulinszekréciónak fázis károsodik: a GLP-1 adását követően képest jelentősen mérséklődik, sőt, elmarad (13). Hátterében receptor-downreguláció áll, amely kiváltásában a glükó- és lipotoxicitás szerepe, esetleg a receptor funkcionális expressziójához nélkülözhetetlen N-glikoziláció károsodása feltételezhető. (Mint ahogy az inzulinkibocsátás döntő része a késői szekréciónak fázisra esik, az élettanilag termelődő GIP inzulinszekréciónak serkentő hatása T2DM-ben nem érvényesül.)

Mind a GLP-1, mind a GIP receptora G-proteinhez kapcsolt (GPCR). Hosszú N-terminálissal rendelkeznek, amely számos asparaginhoz és leucinhoz kötött glikozilációs helyet tartalmaz. Az N-glikoziláció és a receptoroligomerizáció olyan kotranszlációs folyamat, ami nélkülözhetetlen a GPCR-ek aktivációjához, s az endoplazmás reticulumból a sejtfelületre kerüléséhez. Az N-glikoziláció párhuzamosan fokozza a receptor sejtfelületi expresszióját és funkcióját, s a GIPR esetében szerepe kifejezettebb, mint a GLP-1R esetében. Hatására – az endoplazmás reticulumban történő degradáció mérséklésével – meghosszabbodik a receptor felezési ideje. [N-glikozilációra alkalmatlan szerkezetű – génkiütött – GIPR esetében jelentősen károsodik a GIP-hatás (15).]

A GIP glükagon-release-t érintő hatását T2DM-ben is megőrzi: a normoglykaemia stabilizálásakor helyreáll. A GIP-re bekövetkező inzulintermelés késői fázisának elmaradását ugyanakkor összefüggésbe hozzák a T2DM-ben megfigyelhető hyperglucagonaemiával (az inzulin glükagonszupprimáló természetének károsodásával) (3).

Újabb adatok alapján, a GIP pancreas α -sejteket érintő hatása alapvető jelentőségű az α - és β -sejtek közötti élettani parakrin szabályozás érvényesülésében. Koordináló szerepe van az inzulin- és glükagontermelés összehangolásában, a normális postprandialis vércukorszint biztosításában (16). Érdekes megfigyelés, hogy a – később részletezendő – duális, GIP és GLP-1 RA természetű tirzepatid nagyobb mértékű glükagon-

szuppressziót eredményezett, mint az önmagában adott GLP-1 RA hatású dulaglutid (12).

A T2DM-ben megfigyelt β -sejt-receptor-downreguláció megszűnik, és a GIP inzulinszekréciónak stimuláló hatása visszatér már 4 héttel a közel-normális vércukorszint – például inzulin adásával történő – helyreállítása után (13).

A GLP-1- és a GIP-receptor-aktiváció mechanizmusa

A GLP-1, valamint a GIP – és a glükagon – receptora a 7-transzmembrán híddal rendelkező G-proteinek közé, annak B1, másképpen szekretin típusú alcsoportjába tartozik. Kémiaileg glikoprotein természetűek. A sejtfelületi receptorcsalád más tagjaival egyezően, a durva endoplazmás reticulumban szintetizálódnak, a sejtfelületre jutásuk összetett transzlációs folyamatok eredménye, amelyben meghatározó szerepe van a már említett N-glikozilációnak (15). E receptorok extracellulárisan elhelyezkedő hosszú N-terminálissal, rövidebb transzmembrán- és intracelluláris C-terminális résszel rendelkeznek. A számos leucinkomponens tartalmazó N-terminális rész kapcsolódik a megfelelő ligand C-terminálisával, ezt követi a receptorkonformáció módosulása (16, 17).

A receptoraktiváció két lépésben történik, ami részletesebben a 486 aminosavból felépülő GLP-1-receptor esetében tisztázott. Ez utóbbi nyolc doménje közül három-három alkotja az N-(ECL1-ECL3) és a rövidebb intracelluláris C-terminális részt (ICL1-ICL3), míg a transzmembrán törzs két domént tartalmaz, amely hét α -spirálisra tagolódik (TM1-TM7). Az aktiváció első lépéseként a ligand C-terminálisát a G proteinhez, annak Gas alegységéhez kötődik, ezt követi a ligand N-terminálisának a transzmembrán törzshöz történő dokkolódása, ami az aktivációs kaskád megindulását eredményezi (17).

Ez utóbbi az adenilátcikláz serkentése útján a cAMP-képződés fokozódásához vezet. Ennek eredményeként aktiválódik a glükóz triggerelő hatását erősítő, a káliumcsatorna záródását elősegítő tényező (EPAC-2A), emelkedik a sejten belüli kalciumtartalom, a proteinkináz A (PKA), majd az extracelluláris szignál regulálta kináz- (ERK-) aktivitás. Az ERK azután szövettípusonként részben eltérő effektormechanismusokat indukál. Végül a receptor internalizálódik és a cytosolban alkotóelemre bomlik. A degradációs folyamat a receptor ligand indukálta foszforilációjával indul, és kulcsszerepet játszik benne az „akasztó” (scaffold) protein, a β -arresztin (17–20). A GLP-1 esetében kísérletes körülmények között, sejtkultúrában, a

T2DM-ben módosul a GIP hatása.

G-proteintől független receptoraktiválódást is megfigyeltek.

A GIP esetében egy rövidebb (466 aminosavból felépülő) és egy hosszabb (493 aminosavból álló) receptorvariánst azonosítottak, a különbség funkcionális háttere ez idő szerint nem tisztázott. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében dimezizáció előfordulását is megfigyelték. A B1 alcsoporthú receptorok között jelentős szerkezetegyezés figyelhető meg – a GIP-receptor transzmembrán része például 50%-os homológiát mutat a glükagonreceptoréval –, ez a magyarázata annak, hogy mindegyik elsődlegesen a specifikus ligandra reagál, enyhe receptoraktivációt azonban idegen ligandnak a transzmembrán részhez történő kötődése is eredményezhet (19, 20). A glükagon- és a GLP-1-receptor közötti interakciót kísérletes körülmények között hazai munkacsoport is igazolta (22).

A receptorérzékenység elvesztése (deszenzitizáció) és az internalizáció sebessége a GIP, a glükagon és a GLP-1-receptor esetében eltérő, és eltérő abban a β -arresztinek részvétele is. Két receptor egyidejű stimulálása befolyásolhatja a másik internalizációját is. A GLP-1- és a Gcg-receptor aktiválása például szövettenyészetben gátolta az ERK-aktivitást és a kalciumakkumulációt, de nem befolyásolta a cAMP-képződést. A GIP-receptor aktiválása felgyorsította a GLP-1-receptor internalizációját (20). Mindent összevetve, a GIP-receptor aktiválása nagyobb mértékben befolyásolja a GLP-1-receptor aktivitását, mint fordítva (18). E megfigyelések igen jelentősek a receptorok szimultán serkentésére irányuló farmakológiai vizsgálatok szempontjából (20).

GLP-1- és GIP-receptoragonista együttes adása: a „twincretin” hatás

A GLP-1-et és a GIP-t, az inzulinszekréciót normoglykaemiás körülmények között egyaránt serkentő, egyéb tulajdonságaikban egymást kiegészítő hatású bélhormont az újabb keletű szakzsargon az inkretin szó elferdítésével „twincretin”-ként említi (23, 24). (Megjelent magyar változata is, de az „iker inkretin”, vagy „kettős inkretin” elnevezés közel sem olyan találó – bár kifejező –, mint az angol eredeti.)

Az előzőekben részletezett experimentális megfigyelések, a GIP diabetesben észlelt hatékonyságával kapcsolatos újabb adatok, valamint elméleti megfontolások alapján kézenfekvőnek látszott receptoraik együttes serkentésének, és következményes terápiás hasznának vizsgálata. Inzulinelválasztást serkentő, a Gcg-release-t

érintő, továbbá eltérő struktúrákon érvényesülő – a GLP-1 anorexigén természetét támogató – központi idegrendszeri hatásaik ugyanis erősíthetik egymást. A GIP fehér zsírszövetet érintő, a zsírszövetek közvetlen befolyásolásán alapuló hatásai pedig – az energiatárolás elősegítésével, a zsíryanycsere előnyös irányú módosításával – a GLP-1 által képviselhető képest járulékos előnyöket jelentenek. A receptorok szimultán aktiválása közvetett és közvetlen hatások révén javítja az egész test és a májszöveti inzulinérzékenységet is (3, 10, 23, 24).

A leírtaknak részben ellentmond, hogy a már a preadipocytákon kimutatható, a zsírszövetteréssel párhuzamosan fokozott mértékben expresszáldó GIP-receptor stimulációja – a minél hatékonyabb energiatárolás biztosítására – a fehér zsírszövet expanzióját eredményezi. Állatkísérletes megfigyelések szerint a kettős receptorstimulációt biztosító GLP-1/GIP RA származék – az első közlésekben még LY3298176-ként szereplő tirzepatid – mégis kifejezettebb testsúlycsökkenéshez és nagyobb mértékű anyagcsere-javuláshoz vezetett, mint az összehasonlításként alkalmazott GLP-1 RA. Ezt erősítették meg a preklinikai humán vizsgálatokban szerzett tapasztalatok is (8, 10, 14). A megfigyelés pontos magyarázata még várat magára. A zsírtárolás hatékonyabbá válását, kombinált receptorstimuláció esetén a lipogénhatás csökkent érvényesülését feltételezik hátterében (14). Az egésztest-inzulinerzékenység kettős receptoraktiválást követő csökkenése mindenesetre testsúlyfüggetlen természetűnek bizonyult (7, 14, 15, 25).

Tirzepatid, strukturális és hatástani sajátosságok

A „twincretin” hatás lehetséges előnyjeinek felismerése több duális koaktivátor-molekula kifejlesztéséhez vezetett. Közülük az első, klinikai használatra engedélyezett kettős inkretin-receptoragonista, a tirzepatid, 39 tagú, C-terminálisán amidált aminosavláncot tartalmazó, a natív GIP szekvenciáját követő molekula, amelyben az aminosavlánc 20-as pozíciójű lizinjéhez – egy L- γ glutaminsavból és két 8-amino-3,6-dioxaoctánsavból álló összekötő elem (linker) segítségével – 20 szénatomos diacilált zsírsavlánc kapcsolódik. A zsírsavdallánc a molekula fehérjekötődésének és ennek következtében hosszabb – megközelítőleg 116 órá – felezési idejének biztosítója, ami lehetővé teszi heti egyszeri – parenterálisán történő – alkalmazását (26).

A GIP glükagon-release-t érintő hatását T2DM-ben is megőrzi.

2. táblázat. Kettős és hármas receptorstimuláló multiagonista peptidek kísérletes megfigyelések alapján valószínűsített anyagcserehatásai (Hasib A után, módosítva) (4)

Kombinált receptorstimuláció	Glykaemiás kontroll	β -sejt-tömeg	Étvágy	Testsúly	Zsírsanyag-csere	Egyéb hatások	Vizsgált származék
GLP-1 / Gcg	↑		↓	↓	?	NASH javulhat májregeneráció?	MEDI0382 SAR425899
GLP-1 / CCK	↑		↓	↓	javulhat		C2816
GLP-1 / gasztrin	↑	↑		↓			ZP3022
GLP-1 / xenin GIP / xenin	↑	↑			javulhat	GIP potenciózás	tirzepatid*
GLP-1 / amilin	↑			↓			
GLP-1 / GIP / Gcg	↑	↑	↓	↓	javulhat	májfibrosis javul neuroprotekción?	HM15211
GLP-1 / gasztrin / xenin	↑				javulhat	GIP potenciózás	MAR423

GLP-1: glükagonyszerű peptid-1, GIP: glükózdependens inzulinotrop polipeptid, Gcg: glükagon, NASH: nem alkoholos steatohepatosis, CCK: kolecisztokinin, ↑: javul/nő, ↓: csökken, ?: kérdéses hatás, *: a tirzepatid aminosav-szekvenciája részben egyezést mutat a xeninnel

A GIP-receptor iránti affinitása a natív GIP-énél kisebb, cAMP-aktiváló hatása azonban azzal egyező. (Megfigyelések szerint az oldalláncától megfosztott vegyület a teljes molekulánál négyszer nagyobb affinitással kötődik a GIP-receptorhoz, felezési ideje azonban jelentősen rövidebb.) Korábbi megfigyelések szerint a GLP-1-receptorhoz a GLP-1 RA hatású szerekénél ötször kisebb affinitással rendelkezik, ez az adat azonban az újabb megfigyelések tükrében módosult. C-terminálisának az exendin-4-ével egyező szerkezete erőteljes GLP-1-receptor-kötődést biztosít, amit tovább fokoz, hogy kötődését követően a β -arresztinnel szemben nagyobb mértékben serkenti a cAMP-generációt. Ez a receptorinternalizáció késéséhez, következményesen tartósabb receptoraktivációhoz vezet (26–28). Hatástani sajátosságai alapján kiegyensúlyozatlan duális agonistaként tartják számon, erőteljesebb GIP-hatással (28).

Az áttekintésnek nem tárgya a tirzepatiddal kapcsolatos klinikai vizsgálatok {SURPASS [Safety Study of Tirzepatide /LY3298176/ in Participants With Type 2 Diabetes tanulmányok] (29), SURMOUNT [Study of Tirzepatide /LY3298176/ in Participants With Obesity or Overweight] vizsgálat (30)} részletes áttekintése, sem alkalmazási javallatai és potenciális kockázatainak taglalása. Megemlítjük azonban, hogy randomizált klinikai vizsgálatban anyagcsere-javító és testsúlycsökkentő hatása is kedvezőbbnek bizonyult az e tekintetben

metaanalízisek alapján leghatékonyabbnak tartott semaglutidnál (8). (Érdekességként említjük, hogy mindkét akronim, tehát a SURPASS és a SURMOUNT is, egyben önálló, felülmúltni, meghaladni jelentésű szó is, utalva a kombinált készítmény GLP-1 RA-monoterápiát felülmúló hatékonyságára.) Elméleti megfontolások alapján – a GLP-1 RA-khoz hasonlóan – csökkentheti a cardiovascularis kockázatot (31), a releváns állásfoglaláshoz azonban kellő adat még nem áll rendelkezésre. Egy metaanalízis szerint a kontrollokhoz képest nem fokozta a súlyos nemkívánatos keringési események előfordulását (32). Az experimentális vizsgálatokban megfigyelt neuroregenerációt megerősítő humán klinikai adatokkal még nem rendelkezünk.

A multiagonista receptorserkentés jövőbeli lehetőségei

Multiagonista peptidek terápiás hasznosítása új irányvonal az anyagcsere-támadáspontú gyógyszerkutatásban (4, 5, 33). Kettős és hármas agonistákkal is egyaránt folynak vizsgálatok (2. táblázat) (4). A GIP-/GLP-1-receptor kombináció kivételével adásukkal humán tapasztalatok még nem állnak rendelkezésre. Arra a kérdésre, hogy alkalmazásuk a gyakorlat részévé válik, vagy megreked a kísérletes próbálkozások szintjén, a jövő ad majd választ.

Irodalom

1. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021;46(101102):1-26. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
2. Winkler G. Komplementer és additív hatások - a GLP-1 receptoragonisták és az SGLT-2 gátlók kardiorenális előnyeinek patobiokémiai háttere. *Diabetol Hung* 2021;29(5):279-87. <https://doi.org/10.24121/dh.2021.17>
3. Christensen MB. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: effects on insulin and glucagon secretion in humans. *Dan Med J* 2016;63(4):B5230. https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2018-11/b5230.pdf
4. Hasib A. Multiagonist unimolecular peptides for obesity and type 2 diabetes: current advances and future directions. *Clin Med Insights Endocrinol Diab* 2020;13(1):1-8. <https://doi.org/10.1177/1179551420905844>
5. Brandt SJ, Müller TD, DiMarchi RD, et al. Peptide-based multi-agonists: a new paradigm in metabolic pharmacology. *J Intern Med* 2018;284(6):581-602. <https://doi.org/10.1111/joim.12837>
6. U.S. Food & Drug Administration: FDA approves novel, dual-targeted treatment for type 2 diabetes. FDA news release, May 13, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-dual-targeted-treatment-type-2-diabetes>
7. Heise T, Mari A, DeVirties JH, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(6):P418-29. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00085-7)
8. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2021;385:503-15.
9. Scheen AJ. Add-on value of tirzepatide versus semaglutide. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(6):377-8.
10. Bastin M, Andreelli F. Dual GIP-GLP 1 -receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a short review of emerging data and therapeutic potential. *Diabetes Metab Syndr Obesity Targets Ther* 2019;12:1973-85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00116-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00116-4)
11. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: the role of GIP and GLP-1. *Metab Clin Experiment* 2019;96(1):46-55. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.014>
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. Mathiesen DS, Bagger JJ, Bergmann NC, et al. The effects of dual GLP-1/GIP receptor agonism on glucagon secretion - a review. *Intern J Mol Sci* 2019;20:4092:1-18.
14. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(6):410-21. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
15. Whitaker GM, Lynn FC, McIntosh HS, et al. Regulation of GIP and GLP 1 receptor cell surface expression by N-glycosylation and heteromerization. *PLoS One* 2012;7(3):332675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032675>
16. El K, Gray SM, Capozzi ME, et al. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α and β cells. *Sci Adv* 2021;7(eabf1948):1-10. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf1948>
17. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Brit J Pharmacol* 2012;166(1):27-41. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x>
18. Mayendaraj A, Rosenkilde MM, Gasbjerg LS. GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells - A review of receptor interactions and co-stimulation. *Peptides* 2022;151(170749):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170749>
19. Roed SN, Nøhr AC, Wismann P, et al. Functional consequences of glucagon-like peptide-1 receptor cross-talk and trafficking. *J Biol Chem* 2015;290(2):1233-42. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.592436>
20. Sonoda N, Imamura T, Yoshizaki T, et al. β -arrestin-1 mediates glucagon-like peptide-1 signaling to insulin secretion in cultured pancreatic β -cells. *PNAS* 2008;105(18):6614-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710402105>
21. Al-Sabah S. Molecular pharmacology of incretin receptors. *Med Princ Pract* 2016;25(Suppl. 1):15-21. <https://doi.org/10.1159/000433437>
22. Sélley E, Kun S, Szijjártó A, et al. Vasodilator effect of glucagon: receptorial crosstalk among glucagon, GLP-1, and receptor for glucagon and GLP-1. *Horm Metab Res* 2016;48:476-83. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101794>
23. Chow E, Chan JCN. The emerging role of incretins and twincretins. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:73-74. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00607-w>
24. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, et al. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol* 2022;13(838410):1-12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838410>
25. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(2):388-96. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa863>
26. Wang L. Designing a dual GLP-1/GIP agonist from tirzepatide: comparing residues between tirzepatide, GLP-1 and GIP. *Drug, Design, Developm Ther* 2022;16:1547-59. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S358989>
27. Sun B, Willard FS, Feng D, et al. Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. *PNAS* 2022;119(13):e2116506119:1-11. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116506119>
28. Willard FS, Douros JD, Gabe MBN, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020;5(17):e140532:1-10. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532>
29. Min T, Bain S. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther* 2020;12(1):43-157. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>
30. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022, június 4. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
31. Rizvi AA, Rizzo M. The emerging role of dual GLP-1 and GIP receptor agonists in glycemic management and cardiovascular risk reduction. *Diab Metab Syndr Obes: Targets and Therapy* 2022;15:1023-30. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S351982>
32. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nature Medicine* 2022;28(3):591-8. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01707-4>
33. Craig, SL, Irwin N, Gault VA. Xenin and related peptides: potential therapeutic role in diabetes and related metabolic disorders. *Clin Med Insights: Endocrinol Diab* 2021;14:1-10. <https://doi.org/10.1177/11795514211043868>