

A GLP1-receptor-agonistáktól a glükagonreceptor-agonizmussal kiegészített hármashormonreceptor-aktiválásig

Új távlatok a 2-es típusú diabetes és az elhízás kezelésében

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

¹Észak-budai Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

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

A mono-, majd duális hormon(inkretin)receptor-agonisták terápiába állítását követően a 2-es típusú diabetes és az elhízás gyógyszeres kezelésének egyik új lehetőségeként a hármashormonreceptor-stimulálás, a glükagonreceptor kiegészítő aktiválása felé fordult a figyelem. A dolgozat a szénhidrát-anyagcserében betöltött szerepe mellett áttekin-ti a glükagon további élettani feladatait, kiemelten az intrainsularis parakrin szabályozásban, az energiaforgalomban és az étvágy befolyásolásában való részvételét. Kitér a hármas kombináció lehetséges előnyeire, és röviden érinti az első hármashormonreceptor-agonistával, a retatrutiddal kapcsolatos preklinikai humán vizsgálatok hatékonysággal és biztonságossággal kapcsolatos adataira is. A biztató eredmények további megerősítése előrelépést jelenthet e kórfor-mák és kísérő állapotok – így a steatosis hepatis – kezelésében.
Orv Hetil. 2023; 164(42): 1656–1664.

Kulcsszavak: inkretinek, glükagon, hármashormonreceptor-agonisták, 2-es típusú diabetes, elhízás

From GLP1 receptor agonists to triple hormone receptor activation supplemented with glucagon receptor agonism

New perspectives in the treatment of type 2 diabetes and obesity

Following the introduction of mono- and then dual hormone (incretin) receptor agonists into therapy, attention was turned to multiple receptor stimulation, with the additional activation of the glucagon receptor, as a new option for the pharmaceutical treatment of type 2 diabetes and obesity. In addition to its role in carbohydrate metabolism, the article reviews the other important physiological tasks of glucagon, especially its participation in intrainsular paracrine regulation, energy expenditure and the shaping of appetite and food consumption. It covers the potential benefits of the triple combination and briefly touches data on the efficacy and safety of the first triple receptor agonist drug, retatrutide, in preclinical human studies. Further confirmation of the promising results may represent progress in the treatment of these forms of disease and their accompanying conditions, such as steatosis hepatis.

Keywords: incretines, glucagon, triple receptor agonists, type 2 diabetes, obesity

Winkler G, Kis JT, Arapovicsné Kiss K, Schandl L. [From GLP1 receptor agonists to triple hormone receptor activation supplemented with glucagon receptor agonism. New perspectives in the treatment of type 2 diabetes and obesity]. Orv Hetil. 2023; 164(42): 1656–1664.

(Beérkezett: 2023. július 19.; elfogadva: 2023. augusztus 5.)

Rövidítések

AMP = (adenosine monophosphate) adenosin-monofoszfát; BMI = (body mass index) testtömegindex; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; FGF21 = (fibroblast growth factor 21) fibroblastnövekedésfaktor-21; GABA = (gamma-aminobutyric acid) gamma-aminovajsav; Gc = (glucagon) glükagon; Gcg = glükagongén; GIP = (glucose-dependent insulinotrop polypeptide) glükózdependens insulinotrop polipeptid; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glükagonszerű peptid-1; HbA_{1c} = hemaglobin-A_{1c}; MMT = (mixed meal test) kevert ételteszt; PP = pancreaticus polipeptid; qw = (once weekly) heti egyszer; R = receptor; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; UCP1 = (uncoupling protein-1) 1-es számú szétkapcsoló fehérje; VLDL = (very-low-density lipoprotein) igen kis sűrűségű lipoprotein

Az anyagcsere-betegségek, kiemelten a 2-es típusú diabetes (T2DM) és az elhízás farmakoterápiája – igazodva az érintettek számának rohamos növekedéséhez, valamint a kezelés számos, még megoldandó részletéhez – korábban nem tapasztalt fejlődést hozott a 2000-es évek utolsó dekádjában. A glükagonszerűpeptid (GLP)-1-receptor (R)-agonisták hosszú hatású, heti egyszeri adagolást igénylő, parenterális készítményeinek [1] forgalomba kerülése után megjelent az orális – igaz, egyelőre naponkénti bevitt igénylő – változatuk [2], majd a terápiás eszköztárba került az első, a GLP1R-t és a glükózdependens insulinotrop polipeptid (GIP) receptorát is stimuláló kettős agonista („twincretin”), a tirzepatid [3, 4] is. 2-es fázisú vizsgálati szakaszba lépett az első, non-peptid szerkezetű orális GLP1-receptor-agonista [5], legújabban pedig ismertté váltak a glükagon (Gc)-receptor-aktiválással kiegészített hármareceptor-agonistával, a korábban LY3437943 jelzéssel szereplő, később retatrutid nevet kapó készítménnyel folytatott első 2-es fázisú vizsgálatok is [6, 7].

Előző munkánkban áttekintettük a duális, GIP-GLP1 receptor stimuláció lehetséges előnyeit [3]. Jelen munkánk a Gc-receptorral kiegészített hármareceptor-aktiváció anyagcsere-javító, valamint testsúlycsökkenést elősegítő mechanizmusainak elméleti hátterét és lehetséges előnyeit tekinti át. Érintjük a Gc-elválasztásnak a szénhidrát-anyagcsere, továbbá az étvágy és a táplálékfelvétel szabályozásában betöltött szerepét, valamint a többes szimultán receptoraktiváció lehetséges terápiás hasznosítását is.

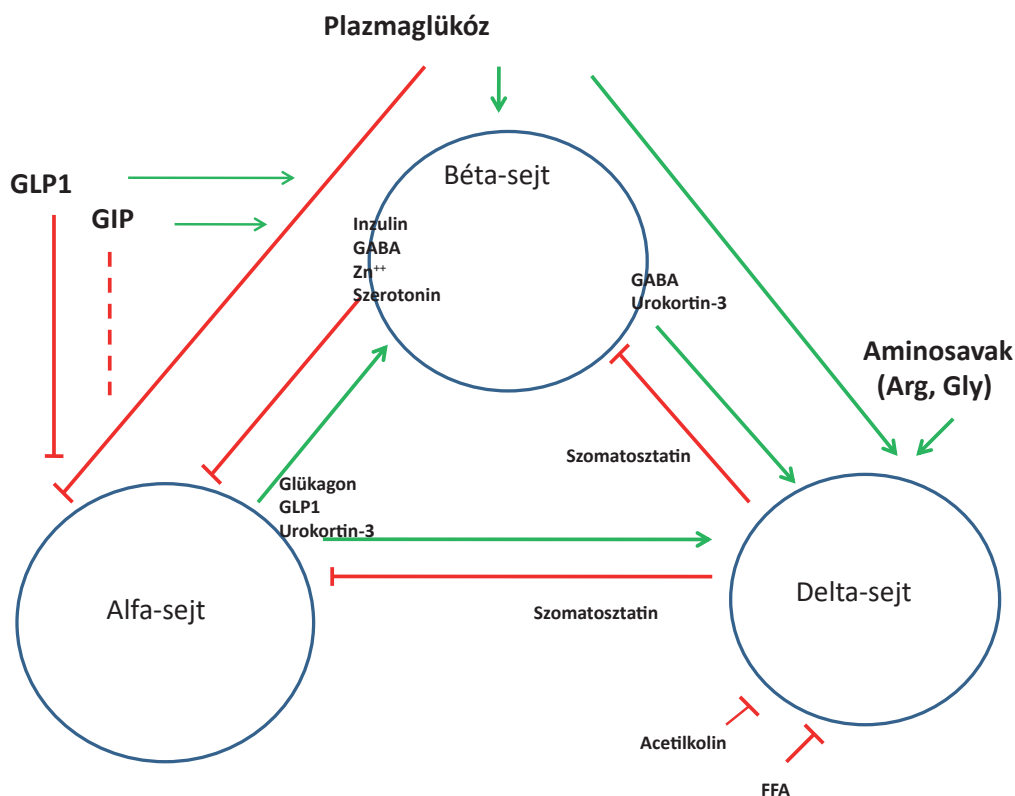
A szénhidrát-anyagcsere szabályozásának bihormonális teóriája, a glükagon szerepe

Jól ismert, hogy a szénhidrát-anyagcserét – számos másodlagos tényező többirányú kölcsönhatása mellett – elsődlegesen két hormon: az inzulin és a Gc szabályozza, a közvetlen regulációban azonban élettani körülmények között az inzuliné a meghatározó szerep. Megfigyelések ugyanakkor azt is tisztázták, hogy a diabetes minden hu-

mán és állatokon kialakuló formájában – az 1-es típusú diabetes (T1DM) alloxánnal indukált modelljében is – hyperglucagonaemia áll fenn. Sőt egyes adatok szerint a Gc-túlsúly létrejötte a cukorbetegség kialakulásában jelentősebb kóros tényező, mint a kialakuló inzulinhiány [8]. Minthogy a fokozott Gc-kibocsátás és anyagcserehatásai – a glikogénszintézis csökkenése, a glükoneogenezis és a glikogenolízis fokozódása, a ketogenezis felerősödése, a vércukorszint emelkedése – az inzulinszekréció megváltozását idézik elő, a kialakuló diabetes végső soron bihormonális regulációs zavar következménye [9].

Vizsgálatok igazolták, hogy T1DM-es személyeken, illetve a T1DM állatkísérletes modelljeiben szomatostatint adása mérsékelte a hyperglykaemiát, továbbá hogy Gc-receptor-gén-kiütött (GcGR -/-) diabeteses egerekben a természetes (vad) változatot hordozóknál alacsonyabb vércukorszint figyelhető meg, kisebb a testsúly, s ellenállóbbak a magas zsírtartalmú étrend hyperinsulinaemiát és vércukor-emelkedést kiváltó hatásával szemben. Újabb megfigyelések ugyanakkor arra hívták fel a figyelmet, hogy bár a Gc-túlsúly mérséklése csökkentheti az inzulinhiány következményes hatásait, ez csak akkor érvényesül, ha valamilyen mértékű reziduális inzulintermelés még fennáll [9].

Az inzulin- és a Gc-elválasztás – a részleteiben mind jobban feltárt és a korábban ismertnél jóval összetettebb mechanizmusú – parakrin szabályozás útján kölcsönösen befolyásolja egymást [10–14]. A béta-sejtekben képződő inzulin részben receptorain keresztül közvetlenül, részben az alfa-sejtek gamma-aminovajsav (GABA)-A-receptorainak transzlokálásával közvetve gátolja a Gc-termelődést. Gátló hatást fejtenek ki az inzulinválasztáskor felszabaduló cinkmolekulák is. Az alfa-sejtek részben a Gc-, részben a béta-sejtekkel egyezően itt is termelődő GLP1 [12] és urokortin-3 – a kortikotropin-felszabadító hormon származéka [14] – révén serkentik az inzulintermelődést, míg a delta-sejtekben szekretálódó szomatostatint mind az alfa-, mind a béta-sejtek hormontermelését gátolja. (A szabályozásban a szigeteknek az előzőeknél kisebb számban jelen lévő, ún. „nem kanonikus” gamma- vagy –pancreaticus polipeptid-termelésük alapján – PP-, valamint ghrelint szekretáló epszilon-sejtjei nem vesznek részt érdemben [14].) E parakrin szabályozás érvényesülése – biológiai hatása – a vércukorszint emelkedésének függvényében módosul: a vércukorszint emelkedésével egyre erőteljesebb a Gc-kibocsátás gátlása és az inzulinválasztás serkentése. Az emelkedő vércukorszint ugyanis – ugyancsak az alfa-sejtek GABA-receptorain keresztül – az inzulintermelődéstől függetlenül, közvetlenül is gátolja a Gc-kibocsátást. A glykaemia fokozódásával nő a szomatostatint termelődése is [9]. Kimutatták, hogy mind a GLP1, mind a GIP gátolja a Gc-kibocsátást, elsősorban az inzulinszekréció és a már említett cinkmolekulák közvetítésével [11]. Az új megfigyelések arra utalnak, hogy az alfa-sejtek megtartott parakrin szabályozó szerepe elengedhetetlen a fiziológiai inzulinválasztáshoz [12]. Izolált-reagg-



1. ábra

A hasnyálmirigyszigetek parakrin szabályozásának főbb tényezői és folyamatai [10–14]

Arg = arginin; FFA = szabad zsírsav; GABA = gamma-aminovajsav; GIP = glükózdependens insulinotrop polipeptid; GLP1 = glükagonszerű peptid-1; Gly = glicin; urokortin-3 = a kortikotropinfelszabadítófaktor-család tagja; Zn⁺⁺ = az inzulinelválasztáskor felszabaduló cinkionok

Jelölések: zöld nyíl = serkentés; vörös vonal = gátlás

A GIP mellett szereplő szaggatott vörös vonal kétirányú – gátló, illetve serkentő – szabályozást jelöl (ld. a szövegben)

A szigeteknek a szabályozásban érdemben részt nem vevő, ún. „nem kanonikus” gamma- vagy – pancreaticus polipeptid-termelésük alapján – PP-, valamint ghrelint szekretáló epszilon-sejtjei az ábrán az áttekinthetőség kedvéért nem szerepelnek

regált emberi szigetsejtkultúrákon végzett vizsgálatok ugyanakkor azt is megerősítették, hogy a béta- és delta-sejtek közötti interakció károsodása maga után vonja az alfa-sejt-működés zavarát is [10–14] (1. ábra).

Terjedelmi okok folytán ehelyett nem térhetünk ki arra, hogy hogyan változik a GLP1 és a GIP inzulinsecretagóg hatása T2DM-ben. Kiemeljük azonban, hogy míg a GLP1 hatása csökkent mértékben megtartott, a GIP-é receptortranszformáció folytán a korai szekréciós fázist leszámítva hiányzik. Ugyanakkor ez utóbbinak a Gc-kibocsátást érintő szerepe megmarad. Egyes adatok arra utalnak, hogy a T2DM-ben kimutatható Gc-túlsúly nagy részben a kieső GIP-hatás következménye [3]. (A bélhormonok e szabályozó szerepére utal, hogy míg az orális glükózbevitel nem befolyásolja érdemben a Gc-termelődést T2DM-ben, intravénás adagolása erőlyes szuppresszióját idézi elő [15].) A GIP ún. bifunkcionális szabályozó szerepének a Gc tekintetében teljes, az inzulin esetében részleges megtartottsága magyarázza, hogy a duális receptoragonistának mind az anyagcsere-javító, mind a testsúlycsökkenést elősegítő hatása az eddigi megfigyelések szerint felülmúlja a GLP1R-agonistákét [3, 4].

Bár munkánk a Gc-elválasztásra és szerepére fókuszál, a teljesség kedvéért említést kell tennünk a korábban ke-

vesebb figyelmet kapó delta-sejtek szigeteken belüli auto- és parakrin szerepéről is. Kimutatták, hogy e sejteken GLP1-, GIP-, GABA- és Gc-receptorok egyaránt megtalálhatók, s aktiválódásuk serkenti a szomatostatin-termelést. Serkentő hatású a szigetek emelkedő glükóz- és aminosav- (arginin, glicin) tartalma is. A vér szabadzsírsav-tartalma, valamint a lokálisan felszabaduló acetil-kolin viszont gátolja a szomatostatin-felszabadulást. Az inzulinra vonatkozó adatok ellentmondóak. Valószínű, hogy az eltérő megfigyelések az alkalmazott kísérletes rendszerek esetenként változó glükóztartalmával állnak összefüggésben [16]. T2DM-ben a delta-sejtek száma és a szomatostatin-kibocsátás csökken, ami a magasabb Gc-tartalom egyik összetevője lehet [17].

A glükagon részvétele az étvágy és a táplálékfelvétel szabályozásában

A G-protein-receptor-család B-osztályába tartozó sejtfel-színi GcR a szervezet számos szövetében megtalálható. A legnagyobb számban a májban és a vesében van jelen, de a pancreas alfa-, béta- és delta-sejtjei mellett kimutatható a vékonybélben, az agyban, a zsírszövetben, a mel-

lékvesében és a szívben is. E receptorok révén szerepe van a teltségérzet, a termogenezis, a zsíryanycsere és az energiaforgalom szabályozásában is [18].

A kísérletes adatok arra utalnak, hogy a Gc a máj–agy-tengelyen keresztül, a máj vagusrostjainak közvetítésével elsősorban az egyes étkezések nagyságát csökkenti, de nem befolyásolja az étkezések gyakoriságát. Gc-ellenes antitestek intraperitonealis bevitelét követően egerekben nőtt az elfogyasztott táplálék mennyisége. Más vizsgálatok igazolták, hogy étkezések során jelentősen nő a Gc-kibocsátás. Összességében megállapítható, hogy a Gc az étkezéseket követő teltségérzetet segíti elő, s mára ennek mechanizmusa is nagyrészt tisztázottá vált [9, 19].

A májsejtek a portalis keringés Gc-tartalmának emelkedésére a vagus közvetítésével anorexigen stimulust küldenek az area postrema keresztül a hypothalamus nucleus arcuatusába. Itt a proteinkináz A, a kalmodulin-függő proteinkináz-béta, valamint az AMP aktiválta proteinkináz jelátvivő úton keresztül gátolják az Agouti-függő peptid termelődését, ami a neuropeptid Y mellett a másik fontos orexigen tényező [19].

A vagusrostok portalis denervációja esetén a Gc portalis rendszerbe történő fecskendezése ellenére elmarad a táplálékfelvételre gyakorolt hatás. Ugyanilyen eredményre vezet az area postrema vagy a nucleus arcuatus sztereotaxiás roncsolása. Ugyanakkor a Gc átjut a vér–agy-gáton. Patkánykísérletben a harmadik agykamrába injektált Gc ezerszer nagyobb mértékben csökkentette a táplálékfelvétel iránti készletet, mint azonos mennyiség perifériás alkalmazása [19].

A teltségérzet elősegítése mellett a Gc az energiaforgalom szabályozásában is részt vesz: kísérletes körülmények között történő hosszabb távú alkalmazása mintegy 20%-os fogyást eredményezett. E hatása függetlennek bizonyult az étvágyat érintő szerepétől. Döntő mértékben a barna zsírszöveten keresztül érvényesül [19, 20], ahol az UCPI szétkapcsoló fehérje fokozott expresszáásával stimulálja a termogenezist. Elősegíti az energialeadást is. A májban a farnesoid X-receptor jelátvivő közvetítésével a fibroblastnövekedésifaktor-21 (FGF21) expresszióját fokozza, ami a lipolízis, a zsírsav-oxidáció és – következményesen – a ketogenezis felerősödését, a lipogenezis mérséklődését eredményezi [19].

Kísérletes megfigyelések szerint a Gc részt vesz a hideg indukálta termogenezisben is: hideg hatására nő a keringésben megjelenő Gc mennyisége. Bár állatmodellekben a Gc ismételt bevitelével növelte a barna zsírszövet mennyiségét, újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy az energialeadást a barna zsírszövettől és a UCPI-től független mechanizmussal is serkenteni képes.

A glükagon zsíryanycserét érintő hatásai

A Gc hypolipidaemiás hatású: alkalmazását a vér össz zsír-, koleszterin-, trigliceridtartalmának és a VLDL-koleszterin-frakciónak a csökkenése kíséri hyper- és normolipidaemiás állatokban is. Emberen is igazolták a máj lipolízisét

[21], a béta-oxidációt fokozó, így következményesen a hepaticus zsírtartalmat csökkentő, valamint a zsírkibocsátást mérséklő természetű. A legtöbb állattörzsből igazolt közvetlen zsírszöveti támadáspontját illetően azonban elmentmondások az adatok. Egyes megfigyelések megerősítik, mások nem erősítik meg [22].

Közvetlen vagy közvetett hatások révén a Gc indukálta zsírszöveti lipolízis emberen is megfigyelhető. Eredményként nő a nem észterifikált zsírsav májba jutó mennyisége, ami a zsírsav-oxidáció és a ketogenezis fokozódását idézi elő.

A plazma-Gc-tartalom élettani megemelkedésére felgyorsuló ketogenezist ellensúlyozza az inzulinválasztás fokozódása. Elégtelen inzulinválasz esetén azonban ez a kompenzatorikus mechanizmus elmarad. Ismertek közlések T1DM-ben az inzulin megvonását kísérő ketoacidosis kialakulásának szomatostatin adásával történő megelőzésére [19].

A glükagonszekréció diabetesben

Már említettük az intransularis parakrin szabályozás zavarát és a diabetes minden formáját kísérő hyperglucagonaemiát (ami már praediabetesben is megfigyelhető) [23]. T1DM-ben a fokozott Gc-kibocsátás inzulin kívülről történő bevitelével ellensúlyozható, de az alfa-sejtműködés az élettanitól eltérő marad. A cukorbetegség minden formájában megváltozik a különböző nutrienetekre bekövetkező Gc-válasz. Így elmarad vagy csökken a Gc-kibocsátásnak a glükóz-szénhidrát-tartalmú táplálék, illetve zsírnemű anyagok bejuttatását kísérő csökkenése, és a nem cukorbetegkéhez képest fokozott a fehérjék, aminosavak, valamint vegyes összetételű táplálék bevitelére bekövetkező szekréció [23].

A Gc mind T1DM-ben, mind T2DM-ben az állapotot kísérő inzulinrezisztencia lényegi összetevője, a diabetes mindkét fő formájában a fokozott hepaticus glükózkibocsátás elsődleges faktora. Hepaticus anyagcserehatásai diabetesben is megtartottak, az elégtelen inzulinhatás és a nagyobb plazma-Gc-tartalom eredményeként megfigyelhető fokozott lipolízis a ketogenezis felerősödését idézi elő [23].

Csak a teljesség kedvéért térünk ki a pancreasdiabetes kérdéskörére. Jól ismert, hogy az e néven összefoglalt kórformák sem egységesek. Pancreatectomián átesett személyeken, az ún. pancreoprív diabetesben a Gc-termelés is csökken. Ezek a személyek fokozottan érzékenyek az inzulin iránt, hypoglykaemiára hajlamosak, amit a terápia tervezésekor figyelembe kell venni!

A T2DM és az elhízás patogenezisének újabb előtérbe került részletei

A T2DM-mel kapcsolatos gondolkodást hosszú időn keresztül a glükocentrikus szemlélet jellemezte [24]. A kórforma kialakulását, a háttérben álló fő mechaniz-

musokat, az érszövődeményeket az inzulinválasztás és -hatás – az állapotot kísérő inzulinrezisztencia – tükrében elemeztük. Az újabb megfigyelések alapján e megközelítés helyébe az anyagcsere-centrikus nézőpont lépett [24], s felértékelődtek a patomechanizmus olyan elemei – a béta-sejt inzulinszekréciónak folyamatának módosulása [25], az intrainsularis parakrin reguláció zavara [10–13], ectopiás, döntő mértékben hepaticus és pancreaticus zsírszöveti expanzió [20, 26], a lipogenezis/lipolízis diszregulációja [26], a zsírszöveti alacsony intenzitású gyulladásos folyamat és a megváltozott adipokintermelődés részvétele a megbetegedést kísérő oxidatív stresszben [27] stb. –, amelyekre korábban kevesebb figyelem irányult.

Jóllehet az elhízás döntő mértékben az energia-egyensúly megbomlásának, a szükségesnél nagyobb energiafelvételnél és az ehhez mérten csökkent energialeadásnak a következménye, a súlytöbblet kialakulásának számos további összetevője van. Közéjük tartozik a bélmikrobiom összetételének megváltozása [28, 29], a T2DM-ben is megfigyelhető zsírszövet-hipertrófia és ectopiás lipidakkumuláció, a dyslipidaemia, a megváltozó adipokintermelés, valamint a következményesen felerősödő oxidatív stressz és atherogenesis [30].

Hormonreceptor-agonisták a T2DM és az elhízás kezelésében

A szénhidrát-anyagcsere és a testsúly egyaránt előnyös befolyásolásával új gyógyszeres kezelési lehetőségként jelent meg a hosszú hatású – korábbi elnevezéssel non-prandialis természetű – GLP1-receptor-agonisták alkalmazása mind a T2DM-nek (lira-, szema-, dulaglutid, exenatid heti egyszer [exenatide qw]), mind az elhízásnak (lira-, szemaglutid) a kezelésében. T2DM-ben a glykaemiás kontroll javulását a glükózfüggő inzulinszekréciónak fokozódása és Gc-szuppresszió, a súlyleadást az étvágycsökkenés és az energialeadás fokozódása biztosította.

Újabb – állatkísérletes – megfigyelések szerint GLP1-receptorok a szigetek mindhárom sejtípusában megtalálhatók, sőt állatkísérletes adatok szerint a hormon a GIP-hez hasonlóan a Gc-kibocsátást kétirányúan, serkentve és gátolva is képes befolyásolni [31]. E megfigyelések alapján felmerülhet, hogy a kívülről bejuttatott GLP1-receptor-agonista a szigetsejtek parakrin szabályozására is hathat. Az experimentális adatok e tekintetben egyelőre ellentmondóak [32].

A kettős, GLP1-GIP receptor agonisták anyagcserejavító és súlyleadást elősegítő természete részben szinergista, részben komplementer hatások révén erőteljesebb a monoreceptor-agonistákéhoz viszonyítva. Az inzulinszekréciónak tekintetében a két receptor – kiegyensúlyozatlan, eltérő dinamikájú – stimulálása erősíti egymást, az eltérő agyi struktúrák érintettsége fokozza az étvágycsökkentő hatást. További előnyt jelent a GIP zsírszöveti támadáspontja – a zsírtároló képesség fokozódása, a pro-

1. táblázat | A krónikus glükagonreceptor-agonizmus és -antagonizmus főbb következményei [19, 36–39]

Az érintett szerv, szövet	Agonizmus	Antagonizmus		
Máj	Aminosavfelvétel	↑	Aminosavfelvétel	↓
	Aminosavmetabolizmus	↑	Aminosavmetabolizmus	↓
	Ureogenesis	↑	Ureogenesis	↓
	Zsírsvak béta-oxidációja	↑		
	Trigliceridtartalom	↓		
Pancreas	Lipidkibocsátás	↓		
	Béta-sejt-működés	↑	Béta-sejt-működés	↓
Zsírszövet	Alfa-sejt-hypoplasia		Béta-sejt-szám	↓*
			Alfa-sejt-hyperplasia	
Központi idegrendszer	A lipidanyagcsere géneinek expressziója	↓	A lipidanyagcsere géneinek expressziója	↑
	Trigliceridtartalom	↓	Trigliceridtartalom	↑
	Barna zsírszöveti UCP1-expresszió	↑		
	Étvágy	↓**	Étvágy	↑

UCP1 = 1-es számú szétkapcsoló fehérje

Jelölések: ↑↓ = a hatás fokozódása, illetve csökkenése; * = sejtenyésztes adatokban; ** = humán megfigyelésekben – ahol nincs jelölés, ott nincs egyértelmű adat

inflammatorikus sejtek expressziójának csökkentése, a zsírszöveti inzulinérzékenység fokozása –, valamint a GLP1-nek a májsteatosist és az ectopiás lipidlerakódást csökkentő természete [33, 34].

A Gc-érválasztás szabályozott serkentése – amint azt az előzőekben összefoglaltuk – további előnyös hatást eredményezhet az étvágy csökkentésében, az energialeadás támogatásában és ezek következtében a testsúly, valamint a súlytöbblet csökkentésében. Kedvező hatást eredményezhet a zsíryanycsereben és a steatosist hepatis mérséklésében is. Ez az elgondolás vezetett hármareceptor-agonistáknak, a GIP-, a GLP1- és a Gc-receptort egyaránt stimuláló molekuláknak a kutatásához [35].

Kínálokó lehetőséget jelenthet bizonyos tekintetben a Gc-antagonista és GLP1-receptor-agonista kombináció is. Ismertek ilyen vegyülettel folytatott állatkísérletes vizsgálat eredményei is [36]. Az eddigi adatok azt támasztják alá, hogy noha a diabeteses anyagcsere javítható, egyéb metabolikus előny – beleértve a testsúly vagy a zsíryanycsere változását – nem igazolható. A Gc-receptor-agonista és -antagonista biológiai hatásokat az 1. táblázatban foglaljuk össze [19, 36–39].

GIP-, GLP1-, Gc-receptor triagonista kombináció

A GIP-, a GLP1- és a Gc-receptor együttes stimulációja az elméleti megfontolások alapján kifejezettebb testsúlycsökkentést és kedvezőbb metabolikus hatásokat eredményezhet, mint a receptorok külön-külön történő vagy akár kettős aktivációja (2. táblázat) [21–23, 31, 32, 35,

2. táblázat | A tartós GLP1-, GIP- és Gc-receptor-aktiváció hatásai [21–23, 31, 32, 35, 37, 39, 40]

Az érintett szerv	GLP1-receptor	GIP-receptor	Gc-receptor
Agy	Neuroprotekción*	Neuroprotekción** Teltségérzet	Teltségérzet
Szív	Kardioprotektív hatás	Trigliceridmetabolizmus Zsír-sav-oxidáció	
Zsír-szövet Barna ~ Fehér ~		Vérátáramlás Lipogenezis	Termogenezis UCP1-expresszió Lipolízis Trigliceridtartalom
Máj			Glükózkibocsátás Lipidkibocsátás
Pancreas	Inzulinszekréció Glükagonkibocsátás	Inzulinszekréció Glükagonkibocsátás	Inzulinszekréció
Gyomor	Motilitás		
Bélrendszer	Motilitás Lipoprotein-szekréció		
Csontszövet		Reszorpción Csontformáción	

Gc = glükagon; GIP = glükózdependens insulinotrop polipeptid; GLP1 = glükagonszerű peptid-1; UCP1 = 1-es számú szétkapcsoló fehérje

Jelölések: ↑↓ = fokozás, illetve csökkentés; * = kísérletes és humán adatok alapján; ** = kísérletes megfigyelések alapján; *** = az újabb adatok kértírányú hatást támasztanak alá; ° = élettani érvényesülése kérdéses; ∞ = hosszú hatású agonisták alkalmazásakor

37, 39, 40]. Az elvégzett preklinikai vizsgálatok igazolták az előzetes várakozásokat: a hármas agonisták mind rágcslókon, mind főemlősökön kiváló anyagcsere-, valamint testsúlycsökkentő hatásának bizonyultak, és biztonságossági adataik is kedvezőek voltak [6, 7, 35, 41]. Az állatkísérletes adatok mellett megjelentek az első humán eredmények is. Jelenleg is több molekulával folynak kísérletes és klinikai vizsgálatok. A továbbiakban azokat emeljük ki, amelyekkel kapcsolatban már humán adatok is elérhetők.

A SAR441255 elnevezésű vizsgálati készítmény – molekulaszervezete exendin-4-vázra épül – kiegyensúlyozottan stimulálja a GIP-, a GLP1- és a Gc-receptort. Egy már publikált, 1-es fázisú vizsgálatban egyszeri 0–20–40–80–150 mg dózisban subcutan beadva kevert ételteszt (mixed meal test: MMT) során dózisfüggő módon csökkentette az étkezés utáni vércukor-, inzulín- és C-peptid-szintet. Az eredmények háttérben elsősorban a gyomorürülés lassulását jelölték meg: 3 órával az MMT után az étel 65%-a még a gyomorban volt, míg a placebo beadásakor ez csupán 10% volt. A mellékhatásprofil a korábbi GLP1-receptor-agonistákéhoz és a „twincretinek”-éhez – azaz a kettős inkretinreceptor-agonistákéhoz – hasonló volt [42].

A már említett retatrutid (LY3437943) alkalmazásával folytatott, 1-es fázisú biztonságossági és farmakokinetikai vizsgálatba 45 egészséges személyt vontak be. Valamennyien legalább egy alkalommal kaptak placebót (n = 10), illetve 0,1 mg (n = 6), 0,3 mg (n = 6), 1,0 mg (n = 6), 3,0 mg (n = 6), 4,5 mg (n = 6) vagy 6 mg (n = 5)

tesztgyógyszert. A maximális plazmakoncentrációt 12–72 órával a beadás után mérték, a felezési idő 6 nap volt. Dózisfüggő éhgyomri inzulín- és C-peptid-szint-emelkedést figyeltek meg, ami a 2. és 3. napon érte el maximumát, majd 8–15 nap alatt csökkent le a kiindulási értékre. A 4,5 és 6,0 mg-os dózis beadása után az éhomi plazma-Gc-tartalom csökkent, és ez a 15. napig volt megfigyelhető. A legkisebb dózis (0,1 mg) kivételével mindegyik ágon testsúlycsökkenést figyeltek meg. A testsúlycsökkenés dózisfüggőnek bizonyult, már egyszeri dózis beadása után klinikailag is értékelhető volt. A <3 mg adagban történő beadás esetén a 8. napon –1,12 kg, a 4,5 mg-os kohorszban –3,39 kg (CI: 90%; –4,12, –2,66) súlyleadás volt igazolható. A súlyleadás a 29. napig tovább nőtt. Egyszeri 4,5, illetve 6 mg beadása után a testsúlycsökkenés a 43. napig volt megfigyelhető. Az emésztőszervi mellékhatások – hányinger, hányás, hasi diszkomfortérzés – előfordulása a dózis emelkedésével nőtt, a 4,5, illetve 6,0 mg-os adagot kapók csaknem mindegyikénél jelentkezett. A vérnyomás kismértékben csökkent, a pulzusszám emelkedett, maximumát az 5. napon érte el, és 29 napon keresztül volt kimutatható [43].

A farmakokinetikai tulajdonságok a retatrutid (LY3437943) heti egyszeri adagolását támasztották alá. Ennek figyelembevételével folytatták a leghatékonyabb/biztonsági adatok tekintetében is legkedvezőbb adag keresésére irányuló vizsgálatokat.

Egy 12 hetes, ugyancsak 1-es fázisú vizsgálatba 72, T2DM-es személyt randomizáltak. Öt csoportban – sub-

cutan injekcióként – a tesztgyógyszer növekvő adagjait, egy csoportban heti egyszer 1,5 mg dulaglutidot adtak. A tesztgyógyszert kapók két csoportjában fokozatos dóziseszkálációt alkalmaztak. Összesen 15 résztvevő kapott placebót. 5 résztvevő heti egyszer 1,5 mg dulaglutidot adagolt, 9-en a tesztgyógyszer 0,5 mg-os, 9-en 1,5 mg-os, 11-en 3,0 mg-os adagját kapták. Egy 11 fős csoportban kezdetben 3,0, majd 6,0 mg tesztgyógyszert alkalmaztak, egy másik, 12 fős csoportban fokozatos dóziseszkálációval 3,0–6,0–9,0–12,0 mg-os adagot alkalmaztak. A tesztgyógyszert kapók közül 33 fő (63%), a dulaglutidot adagolóknak közül 3 fő (60%), a placeboágon lévők közül 8 résztvevő (54%) jelzett – a leggyakrabban gastrointestinalis – mellékhatásokat. Idő előtt 29 résztvevő hagyta abba a vizsgálatot. A tesztgyógyszert alkalmazók között a 12. hétre az átlagos systolés és diastolés vérnyomás a kiindulási értékhez képest csökkent, míg a pulzusszám a legtöbb csoportban, valamint a dulaglutidágon nőtt, a placebo-t kapók körében nem változott. A 12. héten a placeboval korrigált átlagos napi plazmaglükóz szignifikáns mértékben csökkent a kiindulási értékhez képest. A legkisebb négyzetes átlag különbsége: $-2,8$ mmol/l (heti egyszer 3,0 mg), $-3,1$ mmol/l (3,0, majd 6,0 mg-ot adagolóknak), $-2,9$ mmol/l (3,0–6,0–9,0–12,0 mg-os ág). (A 90%-os megbízhatósági tartomány [CI] alakulása $-4,63 - -0,94$; $-4,91 - -1,22$; $-4,70 - -1,01$ volt.) A placeboval korrigált HbA_{1c} -érték ugyancsak szignifikáns mértékben csökkent: $-1,4\%$, $-1,6\%$, illetve $-1,2\%$ volt. A korrigált testtömegcsökkenés dóziszfüggőnek tűnt, a legnagyobb csökkenést, $-8,96$ kg-ot (CI: 90%; $-11,16, -6,75$) a 3,0–6,0–9,0–12,0 mg-os csoportban figyelték meg [44].

Biztató eredményeket észleltek 2-es fázisú vizsgálatokban is. Ezek egyike egy 42 amerikai központban 281, korábban csak életmódkezelés alatt álló vagy ≥ 1000 mg metformint kapó, 18–70 éves T2DM-es személy bevonásával folytatott 8 karú prospektív, randomizált, 36 hetes tanulmány volt, amelyben a HbA_{1c} értéke a bevonáskor 7,0–10,5% (53,0–91,3 mmol/mol), a testtömegindex (BMI) 25,0–50,0 kg/m² között változhatott. Egy csoportban heti egyszer placeboinjekciót, egy másikban heti egyszer 1,5 mg dulaglutidot alkalmaztak, hat további csoportban pedig ugyancsak heti egyszer 0,5, 2,0, 4,0, illetve 8,0 mg kezdő dózisz retatrutidot adagoltak. A 2,0 mg-os kezdő dózist fokozatosan 4,0, illetve 12,0 mg-ig emelték, míg a 4,0 mg-os kezdő adagot kapók egy csoportjában 8,0 mg-ig történő dóziseszkálációt alkalmaztak. A 8,0 mg-os kezdő adag esetén a dóziseszkáláció egy csoportban fokozatosan, egy másikban gyorsan történt. A randomizáció 2:2:2:1:1:1:1:2 szerinti volt. A HbA_{1c} csoportonkénti változását a 24., a súlyváltozás mértékét a 36. héten értékelték. A glykaemiás kontroll a vizsgálati szert kapók mindegyik csoportjában javult. A kiindulásihoz képest a legkisebb négyzetes csökkenése a HbA_{1c} -érték tekintetében $-0,43\%$ (0,5 mg), $-1,30\%$ (4,0 mg dóziszváltoztatás nélkül), $-1,39\%$ (4,0 mg dóziseszkálációval), $-1,99\%$ (8,0 mg kezdő dózisz fokozatos dózisz-

emeléssel), illetve $-2,02\%$ (8,0 mg gyors adagnöveléssel) volt. A változás a dulaglutidot kapók esetében $-1,41\%$ volt, míg a placebokontroll-csoportban nem változott érdemben ($-0,01\%$). Csökkent a BMI is. A változás a retatrutidot kapó csoportokban $-3,19\%$ (0,5 mg), $-10,37\%$ (4,0 mg folyamatosan), $-7,92$ mg (4,0 mg kezdő dóziseszkálációval), $-16,81\%$ (8,0 mg fokozatos dóziseszkálációval), $-16,94\%$ (8,0 mg gyors adagemeléssel) volt. Súlyos hypoglykaemia, haláleset nem fordult elő. Enyhe-közepes fokú emésztőszervi mellékhatások – émelygés, hányás, hasmenés, székrekedés – a vizsgálati gyógyszert kapók 35%-ában fordult elő, nagyobb gyakorisággal a magasabb dózistartományokban. Ugyanez a placebo-t kapók 16%-ában, a dulaglutidot adagolóknak 35%-ában fordult elő [6].

Egy másik prospektív, randomizált, 48 hetes, placebo-kontrollos tanulmányba 338 túlsúlyos/elhízott személyt vontak be, akiknek a BMI-értéke $\geq 30,0$ kg/m² volt, vagy $\geq 27,0$ kg/m², és mellette legalább egy további keringési kockázati tényezővel rendelkeztek. A résztvevőket 2:1:1:1:1:2:2 elrendezésben, véletlenszerűen 7 alcsoportba sorolták, amelyekben kezdő dózisként 1,0, 2,0 vagy 4,0 mg retatrutidot adtak, heti egyszer, subcutan injekció formájában. A 2,0 mg-os kezdő adagot egy csoportban 4,0, egy továbbiiban 8,0, egy harmadikban 12,0 mg-ig emelték, míg a 4,0 mg kezdő adagot kapók egyik csoportja a tesztgyógyszert végig változatlan dóziszban, egy másik csoportja 8,0 mg-ig emelve kapta. Egy csoportban a tesztgyógyszerrel azonos kisserelésű placebo-t adagoltak. A legkisebb négyzetes szerinti átlagos százalékos BMI-változás a 24. héten a retatrutidcsoportban $-7,25\%$ (1,0 mg), $-12,9\%$ (4,0 mg felső dózishatár mellett), $-17,3\%$ (a 8,0 mg-os adagot kapók között), $-17,5\%$ (12,0 mg-ig növelt adag esetén) volt. A placebo-t kapók esetében a változás $-2,1\%$ volt. A 4,0 mg retatrutidot kapó résztvevők 92, 75, illetve 60%-ánál következett be ≥ 5 , ≥ 10 , illetve $\geq 15\%$ -os súlycsökkenés a 48. hétre. Ugyanez a 8,0 mg-ot kapók esetében 100, 91, illetve 75%, a 12 mg-ig növelt dózist alkalmazók körében 100, 93, illetve 83% volt. Placebo esetében a hasonló mértékű változást 27, 9, illetve 2%-nak találták. A vizsgálati gyógyszert kapó csoportokban enyhe-közepes emésztőszervi mellékhatások fordultak elő, dóziszfüggő gyakorisággal. Súlyos mellékhatást nem észleltek. Dóziszfüggő jelleggel kismértékben emelkedett a pulzusszám is, ami a 24. héten tetőzött, ezt követően csökkent [7].

Közlemény formájában még nem hozzáférhető, de a <https://clinicaltrials.gov/> oldalon elérhető egy további placebo- és aktív kontrollos (dulaglutid) 24 hetes, 2-es fázisú klinikai vizsgálat eredményes sora is. A vizsgálatba életmódkezelés és/vagy metformin mellett elégtelenül (kiindulási HbA_{1c} 8,0–8,4%) kezelt T2DM-es személyeket vontak be, akiket 24 héttig követtek. Az 5 karú vizsgálatban 45 személy placebo-t, 46 fő heti egyszer 1,5 mg dulaglutidot kapott. A vizsgálati szer csoportjaiban emelkedő adagokat alkalmaztak: 47 fő heti egyszer 2,0, majd 4,0 mg-ot, 50 fő 2,0–4,0, majd 8,0 mg-ot, 46 fő

12,0 mg-ig emelkedő adagot kapott. A vizsgálat 24. hetében mért HbA_{1c}-érték csökkenése a nagyobb dózisok esetén megközelítette a -2,0%-ot. A 12,0 mg-os dózis mellett a <7,0% HbA_{1c}-értéket elérő betegek aránya 86% volt. Az átlagos testsúlycsökkenés a 8,0 és 12,0 mg-os ágon -16 és -17 kg volt. Halálestet nem fordult elő, a súlyos mellékhatások száma alacsony volt (0-1 eset az egyes kohorszokban); a nem súlyos mellékhatások közül a hányinger volt a leggyakoribb, ez a 8,0 és a 12,0 mg-os ágon 20-40%-ban fordult elő.

Következtetés

A biztató megfigyelések arra utalnak, hogy a hármashoromonreceptor-agonista kombináció további előnyökkel járhat a T2DM és az elhízás kezelésében, különösen a testsúlycsökkentés tekintetében lehet alkalmazása előrelépés. Az adatok azt támasztják alá, hogy biztonsági és tolerálhatósági profiljuk a mono-, illetve duális receptor-agonistákkal összevethető. Az adatoknak nagyobb esetszámú és hosszabb követési idejű vizsgálatokban történő megerősítése a T2DM és az elhízás kezelési lehetőségeinek bővülését jelentheti.

Anyagi támogatás: A dolgozat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: W. G.: A koncepció, a kézirat megtervezése és végső formába öntése. K. J. T.: A kézirat egy részének megírása, irodalomkeresés. A. K. K.: Irodalomkeresés. S. L.: Irodalomkeresés, a kézirat kiegészítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Di Dalmazi G, Coluzzi S, Baldassarre MP, et al. Effectiveness and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in clinical practice: a focus on switching between once-weekly molecules in type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 892702.
- [2] Saraiva JF, Franco D. Oral GLP-1 analogue: perspectives and impact on atherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 235.
- [3] Winkler G, Kis JT, Schandl L. The "other" incretin – the therapeutic rediscovery of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide. [A „másik” inkretin: a glükózdependens insulinotrop polipeptid terápiás újrafelfedezése.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 210–218. [Hungarian]
- [4] Dutta D, Surana V, Singla R, et al. Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type 2 diabetes: a Cochrane meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021; 25: 475–489.
- [5] Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389: 877–888.
- [6] Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023; 402: 529–544.
- [7] Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – a phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2023; 389: 514–526.
- [8] Jia Y, Liu Y, Feng L, et al. Role of glucagon and its receptor in the pathogenesis of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 928016.
- [9] Scott RV, Bloom SR. Problem of solution: the strange story of glucagon. *Peptides* 2018; 100: 36–41.
- [10] Huisung MO. Paracrine regulation of insulin secretion. *Diabetologia* 2020; 63: 2057–2063.
- [11] Svendsen B, Larsen O, Nordskov Gabe MB, et al. Insulin secretion depends on intra-islet glucagon signaling. *Cell Rep.* 2018; 25: 1127–1134.e2.
- [12] Holter MM, Saikia M, Cummings BP. Alpha-cell paracrine signaling in the regulation of beta-cell insulin secretion. *Front Endocrinol.* 2022, 13: 934775.
- [13] Liu W, Kin T, Ho S, et al. Abnormal regulation of glucagon secretion by human islet alpha cells in the absence of beta cells. *EBioMedicine* 2019; 50: 306–316.
- [14] Noguchi GM, Huisung MO. Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release. *Nat Metab.* 2019; 1: 1189–1201.
- [15] Zeigerer A, Sdekar R, Kleinert M, et al. Glucagon's metabolic action in health and disease. *Compr Physiol.* 2021, 11: 1759–1783.
- [16] Rorsman P, Huisung MO. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 404–414.
- [17] Kothegala L, Miranda C, Singh M, et al. Somatostatin containing δ -cell number is reduced in type-2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 3449.
- [18] Haedersdal S, Lund A, Knop FK, et al. The role of glucagon in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93: 217–239.
- [19] Al-Massadi O, Fernø J, Diéguez C, et al. Glucagon control on food intake and energy balance. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3905.
- [20] Winkler G, Wittmann I. Fat tissue as the primary target organ of insulin resistance in diabetes mellitus. From antidiabetics to „adipeuticums”. [A zsírszövet mint a 2-es típusú diabetest kísérő inzulinrezisztencia egyik célszerve. Az antidiabetikumoktól a fejlesztés alatt álló „adipeutikumokig”.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 3–10. [Hungarian]
- [21] Hayashi Y. Glucagon regulates lipolysis and fatty acid oxidation through inositol triphosphate receptor 1 in the liver. *J Diabetes Investig.* 2021, 12: 32–34.
- [22] Galsgaard KD, Pedersen J, Knop FK, et al. Glucagon receptor signaling and lipid metabolism. *Front Physiol.* 2019; 10: 413.
- [23] Adeva-Andamy MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, et al. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019; 15: 45–53.
- [24] Bar-Tana J. Type 2 diabetes: unmet needs, unresolved pathogenesis, mTORC-1-centric paradigm. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21: 613–629.
- [25] Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 6275.
- [26] Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissue. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 7644.
- [27] Biondi G, Marrano M, Borrelli A, et al. Adipose tissue secretion pattern influences β -cell wellness in the transition from obesity to type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 5522.
- [28] Lin X, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology and therapeutics. *Front Endocrinol.* 2021, 12: 706978.
- [29] Tomasics Gy, Schandl L, Polyák A, et al. Diabetes mellitus and the intestinal microbiom. [A diabetes mellitus és a bélmikrobiom.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 981–987. [Hungarian]

- [30] Jin X, Qiu T, Li T, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharma Sin B* 2023; 13: 2403–2424.
- [31] Zhang Y, Parajuli KR, Fava GE, et al. GLP-1 receptor in pancreatic α -cells regulates glu-cagon secretion in a glucose-dependent bidirectional manner. *Diabetes* 2019; 68: 34–44. Erratum: *Diabetes* 2020; 69: 267–268.
- [32] Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: are its roles as endogenous hormone and therapeutic wizard congruent? *J Intern Med.* 2022; 291: 557–573.
- [33] Winkler G, Kis JT, Schandl L. Dual incretin therapy – a new possibility 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]
- [34] Rizvi AA, Rizzo M. The emerging role of dual GLP-1 and GIP receptor agonists in glycemic management and cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022; 15: 1023–1030.
- [35] Capozzi ME, DiMarchi RD, Tschöp MH, et al. Targeting the incretin/glucagon system with triagonists to treat diabetes. *Endocr Rev.* 2018; 39: 719–738.
- [36] Franklin ZJ, Lafferty RA, Flatt PR, et al. Metabolic effect of combined glucagon receptor antagonism and glucagon-like receptor-1 agonism in high fed mice. *Biochimie* 2022; 199: 60–67.
- [37] Lofty M, Kalasz H, Szalai Gy, et al. Recent progress in the use of glucagon and glucagon receptor antagonists in the treatment of diabetes mellitus. *Open Med Chem J.* 2014; 8: 28–35.
- [38] Galsgaard KD, Elmelund E, Johansen CD, et al. Glucagon receptor antagonism impairs and glucagon receptor agonism enhances triglycerides metabolism in mice. *Mol Metab.* 2022; 66: 101639.
- [39] Elmelund E, Galsgaard KD, Johansen CD, et al. Opposing effects of chronic glucagon receptor agonism and antagonism on amino acids, hepatic gene expression and alpha cells. *iScience* 2022; 25: 105296.
- [40] Rurik I, Apor P, Barna M, et al. Therapy and prevention of obesity: nutrition, physical activity and medical treatment. Recommendations of Hungarian professionals. [Az elhízás kezelése és megelőzése: táplálkozás, testmozgás, orvosi lehetőségek. Hazai szakmaközi ajánlás.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 323–335. [Hungarian]
- [41] Jall S, Sachs S, Clemmensen C, et al. Monomeric GLP-1/GIP/glucagon triagonism corrects obesity, hepatosteatosis, and dyslipidemia in female mice. *Mol Metab.* 2017; 6: 440–446.
- [42] Bossart M, Wagner M, Elvert R, et al. Effects on weight loss and glycemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist. *Cell Metab.* 2022; 34: 59–74.e10.
- [43] Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab.* 2022; 34: 1234–1247.e9.
- [44] Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet* 2022; 400: 1869–1881.

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

„Ut sementem feceris, ita metes.” (Cicero)
(Ki mint vet, úgy arat.)

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)