

КОМБИНАЦИЯТА GLP1 И GIP РЕЦЕПТОРНИ АГОНИСТИ И ТЯХНОТО ЗНАЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И ОБЕЗИТЕТ

В гастроинтестиналната система са налице сложни хормонални пътища, като активни субстанции биват освобождавани от чревната лигавица при прием на храна и участват в регулацията на метаболизма на глюкозата и апетита. При здрави индивиди освобождаването на инсулин е по-високо след ентерално хранене в сравнение с интравенозното приложение на глюкоза. Този т.нар. „инкретинов ефект“ е силно намален при пациенти с тип 2 захарен диабет и с обезитет. С непрекъснатите усилия в разработването на по-нови антидиабетни средства, с едномолекулни GLP-1R/GIPR двойни агонисти („twincretins“) може да се осигури допълнителна ефикасност, особено при пациенти с тип 2 захарен диабет и затлъстяване. Наличните данни определят употребата на двойните GLP1/GIP рецепторни агонисти като надежден метод за лечение, предоставяйки нова терапевтична възможност



доц. д-р Цветелина
Топомирова, гм

Клиника по
ендокринология
и болести на
обмяната, ВМА,
гр. София

Ключови думи:

ентеро-инсуларна
ос, GLP1/GIP
рецепторни
агонисти, захарен
диабет тип 2,
обезитет

В гастроинтестиналната система са налице сложни хормонални пътища, като активни субстанции биват освобождавани от чревната лигавица при прием на храна и участват в регулацията на метаболизма на глюкозата и апетита. Двата преобладаващи хормона, които са основно отговорни за постпрандиалната инсулинова секреция са глюкагоноподобен пептид-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1) и глюкозозависим инсулинотропен полипептид (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP).

Едни от първите данни за инкретините датират от 1929 г. благо-

гарение на работата на *La Barre*. 20 години по-рано *Bayliss and Moore* предполагат, че ендокринната секреция на панкреаса се регулира от хормони, съдържащи се в чревните екстракти. По-късно *McIntyre* потвърждава, че след поглъщане на глюкоза червата отделят някои хормонални вещества, които спомагат за стимулиране на β -клетъчната секреция на инсулин. В последствие *Unger* и *Eisentrout* въвеждат понятието „ентеро-инсуларна ос“. Двата най-добре проучени инкретина са глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависим инсулинотропен полипептид (GIP). GLP-1 е 30-аминокиселинен пептид, секретирани от

чревни L-клетки в отговор на поглъщане на храна. GIP, първоначално изолиран от свински черва, е хормон от 42 аминокиселини, секретирани от K-клетките на горните части на тънките червата. GLP-1 и GIP се инактивират от DPP-4, което резултира в кратък полуживот от около няколко минути^[8]. GLP-1 и GIP рецепторите се експресират върху панкреатична алфа- и бета-клетки, но също и в делта- и PP-клетки. Тези рецептори са свързани с G-протеин и техният механизъм включва активирането на аденилатциклаза/протеинкиназа A и каскади от фосфолипаза C/протеин C, така че свързването повишава вътрекле-



тъчните нива на сAMP и наголу по веригата повишаване на концентрацията на калциеви йони и инсулинова екзоцитоза. Допълнително GLP-1 рецептори се експресират в гастроинтестиналния тракт, бъбреците, сърцето и мозъка.

В резултат на активирането на ентеро-инсуларната ос са налице редица благоприятни ефекти, като се ангажират червата, мозъкът, панкреасът и черният дроб. Установено е, че при здрави индивиди освобождаването на инсулин е по-високо след ентерално хранене в сравнение с интравенозно приложение на глюкоза. Този т.нар. „инкретинов ефект“ е силно намален при пациенти с тип 2 захарен диабет и тези с обезитет^[1]. Това дава възможност инкретиновите аналози да бъдат използвани в клиничната практика за третиране на хиперглицемиите и затлъстяването. Прилагането на GLP-1 рецепторни агонисти може да замени действието на инкретините и мимикрира техния ефект, понижавайки нивата на глюкозата.

Същевременно последните години изключително внимание се обръща на GIP и неговата роля в глюкозната хомеостаза, като се смята, че разработването на аналози, които да имитират GIP действието би имало адитивен ефект към действието на GLP-1. GLP-1 и неговите агонисти повишават секрецията на инсулин и намаляват постпрандиалните отклонения на глюкозата. Те намаляват апетита и приема на храна и подобряват регулирането на обмяната на глюкоза.

В резултат на синергичното действие, намаляването на телесното тегло от двойните агонисти GIPR/GLP-1R е по-голямо, отколкото самостоятелното приложение на GLP-

1R агонисти при хора с наднормено тегло и затлъстяване^[2]. Вероятно едновременното активиране на GLP-1R и GIPR (рецепторите за GLP1 и GIP) може да има адитивен ефект върху способностите за понижаване на глюкозата, отколкото всеки агент самостоятелно. Същевременно инсулиноотропното действие на GIP е притъпено при индивиди със значима хиперглицемия за разлика от действието на GLP-1, което не се повлиява от нивата на глюкозата.

GIP е отговорен за значителна част от постпрандиалната секреция на инсулин при пациенти с тип 2 захарен диабет и лека хиперглицемия в началото на заболяването. Дефицитът на GIPR при мишки води до нарушен глюкозен толеранс с намалена бета-клетъчна функция, докато свръхекспресията на GIP води до подобрене в глюкозния толеранс, подобрена бета-клетъчна функция и резистентност към затлъстяване, предизвикано от диетата с високо съдържание на мазнини.

GLP-1 инхибира секрецията на глюкагон, когато плазмената концентрация на глюкоза е висока, докато GIP действа при по-ниски нива на глюкоза. По този начин последният функционира както синергично, така и антагонистично при тип 2 захарен диабет в зависимост от нивото на глюкозата, етапа в естественото развитие на заболяването и нивото на GIP-1^[3].

Същевременно стимулиращият ефект на глюкагона върху ендогенното производство на глюкоза в черния дроб е основна причина за повишаването на глюкозата след хранене. Глюкагонът регулира енергийната хомеостаза и телесното тегло. GIP и GLP1 модулират секрецията на глюкагон от алфа клетките на панкреаса, макар и при раз-

лични нива и посоки на промяна на глюкозата. Така фармакологичните терапии с двойен агонист на инкретиновия рецептор използват ефекти и върху секрецията на глюкагон, които са от клинично значение в антидиабетната практика^[4].

GLP-1R агонисти действат чрез потенциране на глюкозозависима инсулинова секреция от бета-клетките на панкреаса, като е налице нисък хипоглицемичен риск. Тяхното, понижаващо телесното тегло действие, произтича от централното потискане на апетита и забавяне на изпразването на стомаха, а също и чрез активиране на GLP-1R в централната нервна система и потискане на апетита. GLP-1R агонистите, като liraglutide, semaglutide и dualglutide, демонстрират сърдечно-съдови и бъбречни ползи и са одобрени за употреба при пациенти с тези усложнения. Изследването на GIPR агонистите в експериментални модели не са показали досега подобни предимства, отчасти поради липсата на прецизиране на GIP дозата^[5].

С непрекъснатите усилия в разработването на по-нови антидиабетни средства, едномолекулни GLP-1R/GIPR двойни агонисти („twincretins“) може да осигурят допълнителна ефикасност, особено при пациенти с тип 2 захарен диабет и затлъстяване. Проучвания, използващи GLP-1R/GIPR двойни агонисти, особено клиничните изпитвания от програмата SURPASS, разкриват благоприятните ефекти от активирането на GIPR при употребата му заедно с GLP-1R агонисти^[6].

Кардиопротективните действия на GLP-1R агонистите са подкрепени в различни клинични проучвания. Ролята на GIP при възникването и прогресията на сърдечно-съдовите

заболявания не е напълно изяснено. Тъй като е установено, че фармакологичните дози на GIPR агонистите имат антиобезно и антивъзпалително действие, се предполага, че те биха могли да забавят атеросклеротичния процес^[7].

Въпреки разработването на множество подобни вещества, две молекули, NNC0090-2746 и LY3298176 понастоящем са в напреднал етап от изследване и доказване на ефективността. Първата молекула (разработена от Novo Nordisk) е мастно-ацилиран GIP/GLP1 двоен агонист, показал, че подобрява гликирания хемоглобин и че намалява телесното тегло при пациенти с тип 2 захарен диабет в сравнение с liraglutide във фаза 2 на клинични изпитвания^[9]. Втората молекула (разработена от Eli Lilly) премина фаза 1 и фаза 2 на клинични изпитвания и фаза 3 на клинично изпитване (програма SURPASS), е двоен GIP/GLP-1R агонист, наречен tirzepatide. Програмата SURPASS изследва дългосрочната ефикасност, безопасност и сърдечно-съдови резултати на медикамента^[10].

NCT02205528 е фаза 2 клинично изпитване на NNC0090-2746 и е проектирано като многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово, плацебо-контролирано изпитване, за сравнение с отворен етикет, при пациенти с тип 2 захарен диабет, неадекватно контролирани с метформин. В продължение на 12 седмици изследователите са приложили 1.8 mg NNC0090-2746, сравнен с 1.8 mg liraglutide. Резултатите показват подобряване на нивата на гликирания хемоглобин (-0.96% спрямо плацебо) и намаляване на телесното тегло (-1.67% спрямо плацебо) при пациенти със захарен диабет тип 2. NNC0090-2746

показва намален HbA1c подобно на групата, лекувана с liraglutide, като намаляването на телесното тегло е значително по-голямо от това на liraglutide (1.17% спрямо плацебо). Лечение с NNC0090-2746 демонстрира безопасност и добра поносимост^[9].

Tirzepatide е линеен синтетичен пептид с 39 аминокиселини, който показва идентичност с 19 аминокиселини от човешкия GIP, конюгиран към C20 мастна дикиселинна част чрез линкер, свързан с лизиновия остатък в позиция 20. Благодарение на технологията на ацилиране, полуживотът е удължен и в резултат – режимът на дозиране е веднъж седмично. Tirzepatide е единична молекула с агонистична активност както по отношение на GIP рецептора (GIPR), така и на GLP-1R^[11].

SURPASS-1 е 40-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, фаза 3 проучване. Участниците са пациенти с тип 2 захарен диабет, неадекватно контролирани само с диета и упражнения и назначени да получават веднъж седмично tirzepatide (5, 10 или 15 mg) или плацебо. Средната стойност на начален HbA1c е 7.9%. На 40-та седмица при лечение с tirzepatide се отчита зависимо от дозата намаляване на HbA1c и телесното тегло. Най-чести са стомашно-чревните неблагоприятни ефекти като гадене (12-18% срещу 6%), диария (12-14% срещу 8%) и повръщане (2-6% срещу 2%). Не се съобщава за тежка хипогликемия^[12]. Добри резултати се отчитат и в последващите фаза 3 проследявания от програмата SURPASS – при сравнение на ефективността на медикамента със semaglutide или инсулини в различни режими. Въз основа на обнадеждаващите данни от последните изследвания медикаментът получи офици-

ално одобрение от FDA за употреба в началото на 2022 г.

Понастоящем програмата SURMO-UNT изследва ефективността и безопасността на приложение на tirzepatide при възрастни пациенти със затлъстяване и обезитет, с което ще се добави допълнителна индикация за приложение на медикамента.

Наличните данни определят употребата на двойните GLP1/GIP рецепторни агонисти като надежден метод за лечение на пациентите със захарен диабет тип 2 и тези с обезитет, предоставяйки нова терапевтична възможност. Бъдещите резултати от кардиоваскуларни проучвания ще покажат евентуални ефекти върху съдовите инцидентите и прогресията на атеросклеротичните усложнения. ■

Книгопис:

1. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(6):525–536.
2. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug therapy in obesity: a review of current and emerging treatments. *Diabetes Ther.* 2020; 11(6):1199–1216.
3. Holst JJ, Rosenkilde MM. Recent advances of GIP and future horizons. *Peptides.* 2020; 125:170230.
4. Girard J. Glucagon, a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Biochimie.* 2017; 143:33–36.
5. Bailey CJ. GIP analogues and the treatment of obesity-diabetes. *Peptides.* 2020; 125:170202.
6. 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(1):143–157.
7. Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J.* 2020; 96(1133):156–161.
8. Pelle M, Provenzano M, Zaffina I, Pujia R, Giorlé F, Lucà S, Andreucci M, Sciacqua A, Arturi F. Role of a Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide (GIP)/Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist (Tirzepatide) in Glycemic Control: From Pathophysiology to Treatment. *Life* 2022. 12, 29.
9. Frias JP, Bastyr III EJ, Vignati L, Tschöp MH, Schmitt C, Owen K, Christensen RH, DiMarchi RD. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell Metabolism.* 2017 Aug 1;26(2):343–52.
10. 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 Therapy.* 2021 Jan;12(1):143–57.
11. Coskun T, Sloop K, Loughin C, Alsina-Fernandez J, Urva S 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.
12. Rosenstock J, Wysham C, Frias J, Kaneko S. 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.