

# Duální GIP a GLP-1 agonisté a změny lipidového spektra

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Tirzepatid – duální agonista receptorů pro glukagon-like peptid-1 (GIP) a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP) je účinným antidiabetikem s významným efektem na redukci hmotnosti, u kterého je předpokládán potenciál ovlivnit i kardiovaskulární riziko pacientů. Tento přehled se věnuje jeho vlivu na lipidové spektrum, srovnává jej s účinky selektivních agonistů GLP-1 receptoru a poskytuje pohled na vývoj dalších inkretinových agonistů a jejich metabolické působení.

**Klíčová slova:** diabetes 2. typu, dyslipidemie, obezita, tirzepatid.

## Dual GIP and GLP-1 agonists and changes in the lipid spectrum

Tirzepatide – a dual agonist of receptors for glucagon-like peptide-1 (GIP) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) is an effective antidiabetic drug associated with significant weight loss, which is expected to have the potential to influence the cardiovascular risk of patients. This review focuses on its effects on the lipid spectrum, compares it to the effects of selective GLP-1 receptor agonists, and provides insight into the development of other incretin agonists and their metabolic actions.

**Key words:** type 2 diabetes, dyslipidemia, obesity, tirzepatide.

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je závažné chronické onemocnění, které je provázeno zvýšenou morbiditou i mortalitou především na kardiovaskulární (KV) choroby. Současná doporučení preferují u diabetiků s aterosklerotickým KV onemocněním a u jedinců, kteří jsou ve vysokém KV riziku, podávání glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptorových agonistů (RA) (1). Lze je také s výhodou použít u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, u obézních, a v situacích, kdy se obáváme vysokého rizika hypoglykemie. Preference GLP-1 RA u diabetiků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem (2) vychází z výsledků řady KV studií, které prokázaly, že jmenovitě liraglutid, semaglutid a dulaglutid (a z těch, co nemáme k dispozici dále albiglutid a efpeglenatid) signifikantně snižují výskyt hlavních KV příhod (3, 4, 5, 6, 7). Recentně jsou také k dispozici data, že semaglutid redukuje významně recidivy KV příhod i u obézních jedinců bez diabetu (8). GLP-1 RA působí na KV systém řadou pozitivních účinků, včetně ovlivnění aterosklerotického procesu. Kromě nepřímých účinků spojených s redukcí některých rizikových faktorů aterosklerózy (jako jsou hypertenze, obezita a diabetes) se předpokládá i jejich přímý

efekt na cévní stěnu. Mohou zlepšit funkci endotelu, potlačit proliferaci svalových buněk média a přímo zasáhnout do vývoje aterosklerotického plátu inhibicí chronického zánětu a snížením kumulace lipidů ve stěně arterií (9). V brzké době bude v ČR k dispozici duální RA – tirzepatid, který stimuluje nejen receptory pro GLP-1, ale také receptory pro další inkretin, a to glukózodependentní inzulinotropní polypeptid (GIP). Dá se u něj předpokládat ještě významnější korekce rizikových faktorů, včetně ovlivnění lipidového spektra.

## GLP-1 RA a lipidy

Několik metaanalýz zjistilo mírně pozitivní, nesignifikantní anebo i signifikantní, ale klinicky zřejmě málo významný efekt selektivních GLP-1 RA na lačné lipidové spektrum (10, 11, 12). Na lačno GLP-1 RA mírně snižují hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C) a triglyceridů (TG), mají zřejmě neutrální vliv na hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C). Zvyšují však funkční kapacitu HDL částic a snižují i počty malých, hustých LDL částic (sdLDL). Mnohem významnější se jeví působení GLP-1 RA na změny lipidového spektra postprandiálně (12, 13, 14).

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc  
david.karasek@fnol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):35-39

Článek přijat redakcí: 14. 12. 2023

Článek přijat po recenzích: 12. 1. 2024

Signifikantně redukuje postprandiální hladiny TG, volných mastných kyselin, VLDL-cholesterolu a apolipoproteinu B-48 (apoB-48), snižují též koncentrace apolipoproteinu C-III (apoC-III) a chylomikronů. Tyto nálezy mají zřejmě několik příčin. GLP-1 RA zpomalují motilitu GIT, inhibují sekreci trávicích šťáv, štěpení tuků a jejich vstřebávání prostřednictvím redukce lymfatického toku z GIT. Zdá se, že přímo inhibují enterální produkci lipoproteinových částic (potlačení syntézy apoB-48 a chylomikronů) a zvyšují též katabolismus na TG bohatých částic (včetně aterogenních remnantních lipoproteinů) v krvi zvýšenou aktivací lipoproteinové lipázy (snížením koncentrace jejího inhibitoru – apoC-III). Nepřímo (prostřednictvím zvýšené produkce inzulínu) vedou k poklesu koncentrace volných mastných kyselin a potlačují produkci VLDL v játrech. Sníženou chutí k jídlu mohou též ovlivnit celkový příjem lipidů. Redukce hmotnosti vede časem také ke zvýšení inzulínové senzitivity, což dále akceleroje výše uvedené metabolické pochody (12, 15). Výsledkem je tedy snížená koncentrace postprandiálních aterogenních lipoproteinových částic, což spolu s protizánětlivým účinkem GLP-1 RA představuje zřejmě nejvýznamnější mechanismus anti-aterogenního působení této léčby.

### Duální agonisté GLP-1 a GIP receptorů

Tirzepatid je první komerčně dostupný duální agonista inkretinových receptorů, a to pro GIP a GLP-1. Jedná se o lineární polypeptid o 39 aminokyselinách, který jeví větší homologii s GIP než s GLP-1, a tím i větší afinitu ke GIP receptorům (16). Je určen pro subkutánní podávání jedenkrát týdně. Primárně je registrován jako antidiabetikum, ale probíhá registrační řízení i pro léčbu obezity. Hlavní účinky tirzepatidu udává obrázek č. 1 (17).

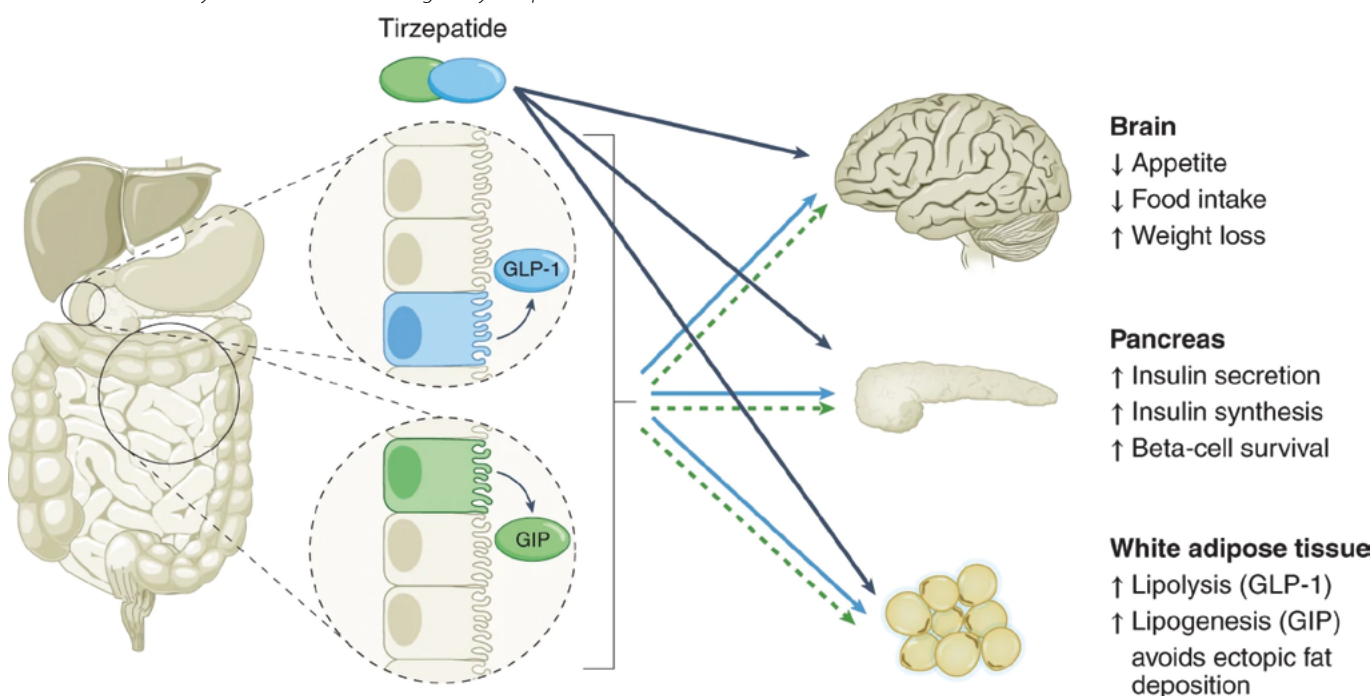
Tirzepatid byl již testován v pěti klinických studiích u pacientů s diabetem 2. typu (SURPASS 1-5), kde v dávce 5–15 mg týdně snížil jak glykovaný hemoglobin HbA1c (1,24 až 2,58 %), tak tělesnou hmotnost

(5,4–11,7 kg). Značná část pacientů (23,0 až 62,4 %) dosáhla HbA1c < 5,7 % (indikující hranici normoglykemie) a 20,7 až 68,4 % ztratilo více než 10 % své výchozí tělesné hmotnosti. Tirzepatid byl účinnější při snižování HbA1c a tělesné hmotnosti než selektivní GLP-1 RA semaglutid (v dávce 1,0 mg týdně) (15). Jde tedy o jedno z nejúčinnějších antidiabetik s výrazným dopadem na pokles hmotnosti nemocných. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže, jako jsou nauzea, průjem a zvracení, které se vyskytují s podobnou frekvencí jako při léčbě GLP-1 RA.

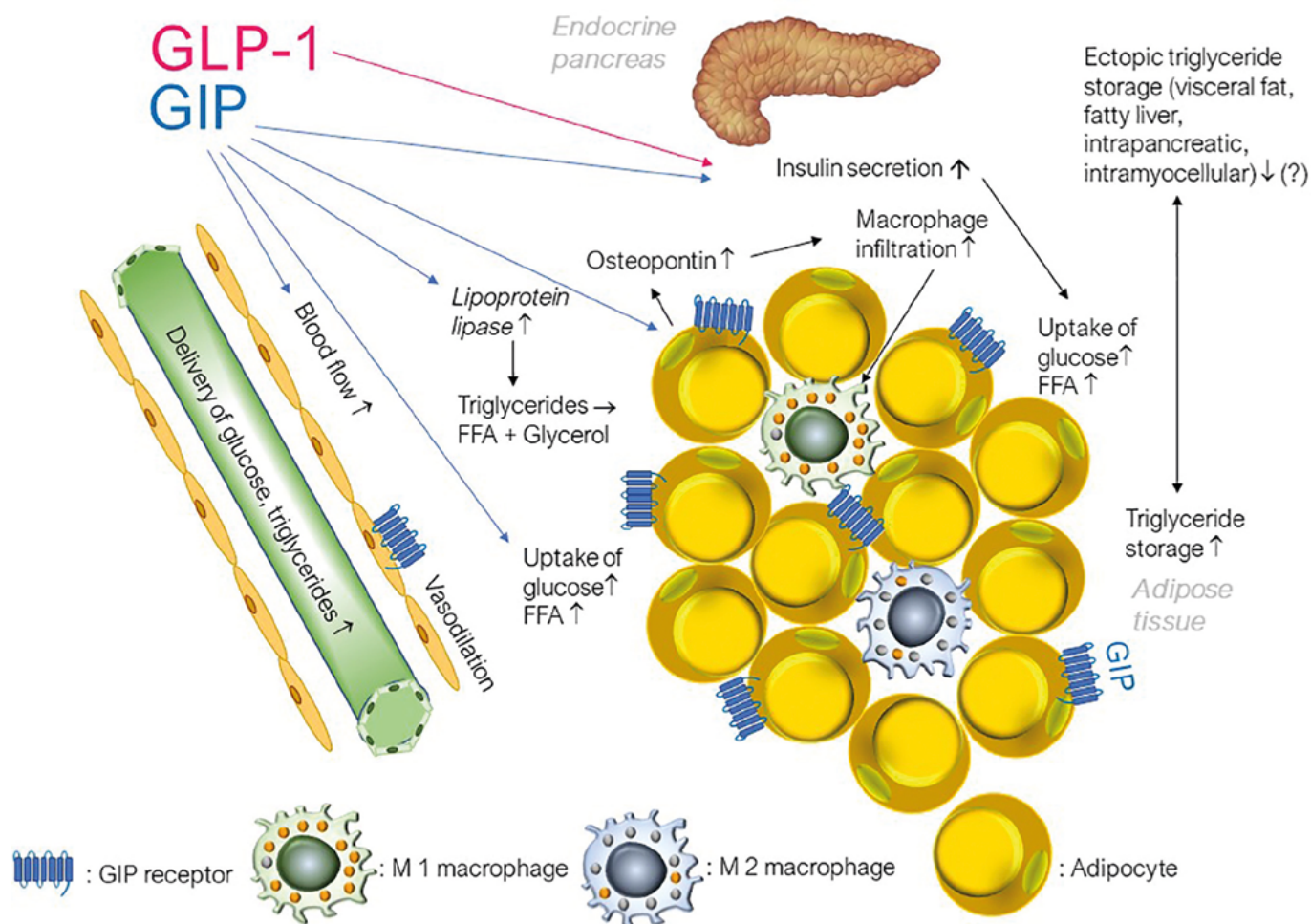
V současné době probíhá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie SURPASS-CVOT, která hodnotí vliv tirzepatidu na předpokládané snížení výskytu KV příhod. Studovanou populaci tvoří obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním, s nadváhou či obezitou (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) a glykovaným hemoglobinem HbA1c  $\geq 7,0$  % a  $\leq 10,5$  %. Primárním outcomem studie jsou hlavní KV příhody = MACE-3, tzn. úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu (IM) a cévní mozková příhoda (CMP) (18). Dávka tirzepatidu je dle tolerance titrována až do hodnoty 15 mg s.c. týdně. Komparátorem není placebo, ale dulaglutid podávaný s.c. v dávce 1,5 mg týdně, který již schopnost snížit výskyt KV příhod prokázal ve studii REWIND (5). Výsledky se dají očekávat v roce 2024.

Již nyní však máme k dispozici první meta-analýzu rizika KV příhod při léčbě tirzepatidem, která hodnotila výsledky studie GPGB z fáze 2 klinických hodnocení a výsledky vybraných studií fáze 3 již zmíněného programu SURPASS (19). Primárním sledovaným výsledkem byl čtyřbodový kompozitní endpoint = MACE-4, skládající se z úmrtí z KV příčin, IM, CMP a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. K dalším hodnoceným cílům patřily: MACE-3, MACE-6 (MACE-6 = MACE-4 + hospitalizace pro srdeční selhání a koronární revaskularizace), a pak jednotlivé typy KV příhod. Meta-analýza zjistila sice jen statisticky nevýznamné snížení MACE-4 a taktéž MACE-3, či MACE-6 (signifikantně

**Obr. 1.** Hlavní účinky duálního GIP a GLP-1 agonisty tirzepatidu



Převzato z publikace: Moura FA, Scirica BM, Ruff CT. Tirzepatide for diabetes: on track to SURPASS current therapy. *Nat Med* 2022; 28:450–451.

**Obr. 2.** Efekt GIP v tukové tkáni

Převzato z publikace: Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. 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.

byl snížen jen počet urgentních perkutánních koronárních intervencí). Nicméně napříč skupinami byla patrná konzistentní tendence v redukci KV příhod, zejména při delším užívání tirzepatidu (19). Předpokládá se, že potenciálně pozitivní ovlivnění aterosklerotických KV onemocnění tirzepatidem by mohlo souviset s korekcí aterogenního lipidového profilu, zlepšením inzulinové senzitivity, potlačením chronického zánětu a úpravou dysfunkce endotelu.

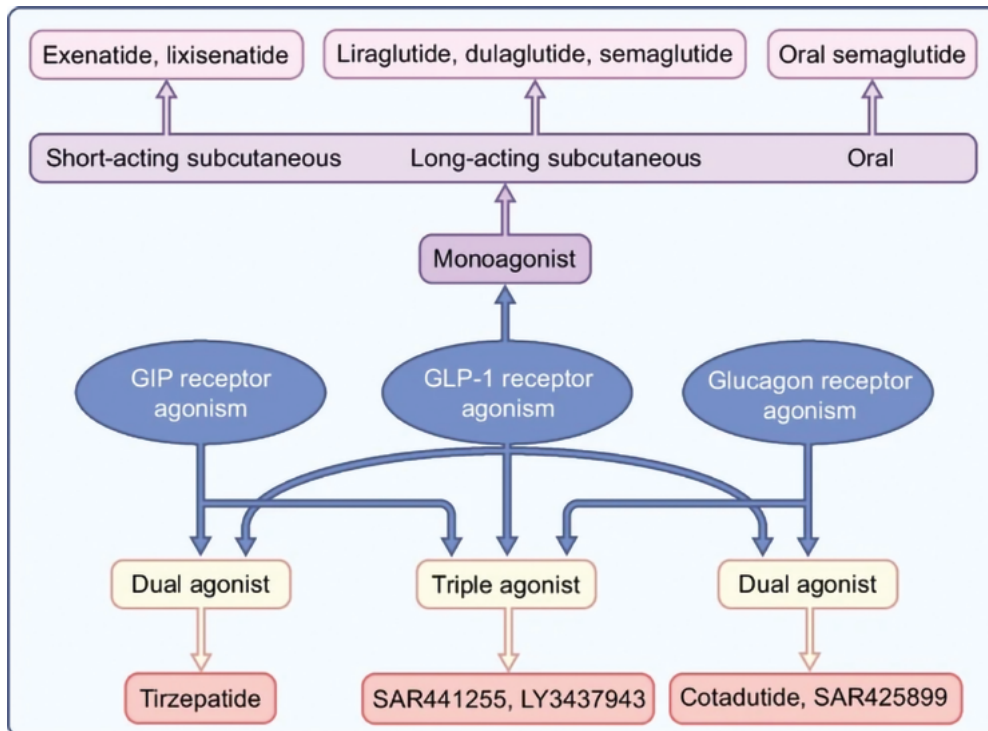
### Vliv tirzepatidu na lipidové spektrum

Pozitivní efekt tirzepatidu na lipidové spektrum ve srovnání s placebem i se selektivním GLP-1 RA dulaglutidem ukázala již jedna studie fáze 2 klinického hodnocení (20). Tirzepatid byl spojen s vyšší redukcí lačných hladin TG, apoB i apoC-III a významně se zvýšily koncentrace sérové lipoproteinové lipázy (LPL). Navíc vyšší dávky tirzepatidu (10 a 15 mg týdně) snížily zastoupení na TG bohatých lipoproteinových částic a sdLDL částic. Pokles TG na lačno (-31 až -35 %) byl srovnatelný s efektem fibrátů a mnohem vyšší ve srovnání se selektivním GLP-1 RA, nebo jinými antidiabetiky. Snížení koncentrace TG mohlo být částečně zprostředkované úbytkem hmotnosti, na druhou stranu může také souviset s přímým agonistickým účinkem na GIP receptor v tukové tkáni a zvýšenou aktivitou LPL (21). Aktivace GIP receptorů v tukové tkáni vede ke stimulaci lipogeneze, zvýšení průtoku krve, ukládání TG

do metabolicky „zdravé tukové tkáně“ a potlačení její zánětlivé aktivity (snížení poměru M1/M2 makrofágů) – viz obrázek č. 2 (22). Pozitivní změny v tukové tkáni jsou pak provázány i poklesem zánětlivých markerů a biomarkerů KV rizika (23), což dále podporuje nadějná očekávání pozitivního vlivu tirzepatidu na snížení KV rizika nemocných.

### Další perspektiva – vývoj duálních a vícečetných agonistů inkretinových receptorů

Velmi perspektivní z pohledu ovlivnění metabolických komorbidit diabetu 2. typu (a to jak obezity, tak i dyslipidemie či jaterní steatózy) se jeví další duální, popřípadě trojnásobní agonisté inkretinových receptorů zahrnující mimo jiné i kostimulaci glukagonových receptorů – viz obrázek č. 3 (24). K pozitivním efektům patří kromě dalšího potlačení chuti k jídlu také zvýšená oxidace lipidů v játrech a zvýšený energetický výdej (24, 25). Dochází tím ke snížení tvorby VLDL v hepatocytech a k poklesu hladin lipidů – TG i cholesterolu. Potencuje se též váhový úbytek a dochází i k regresi jaterní steatózy. Možné negativní metabolické důsledky vyplývající ze stimulace glukagonových receptorů (hyperglykemie, tvorba ketolátů) jsou u těchto látek vyváženy simultánní aktivací GLP-1 receptorů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří opět gastrointestinální potíže. Zatím jsou k dispozici jen výsledky studií fáze 2 klinických hodnocení. Největší efekt jak z hlediska redukce

**Obr. 3.** Další vývoj agonistů inkretinových receptorů

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

hmotnosti (až 17 % u diabetiků a až 24 % u obézních nediabetiků), tak z hlediska pozitivního ovlivnění spektra lipidů (TG -35 % a non-HDL-C -20 % u diabetiků, TG -40 % a LDL-C -22 % u obézních nediabetiků) byl pozorován u retatrutidu (26, 27). Již probíhají klinické studie fáze 3, které mají zhodnotit efekt retatrutidu i na KV riziko nemocných. Dalším testovaným triple agonistou inkretinových receptorů je efocipegrutrid. Probíhá studie, která hodnotí jeho efekt na regresi biopticky verifikované nealkoholické jaterní steatohepatitidy (28).

## Závěr

Duální agonisté inkretinových receptorů představují pokrok nejen v léčbě diabetu a obezity, ale přináší též možnosti pozitivního

ovlivnění dalších rizikových faktorů aterosklerózy. Ve srovnání se selektivními GLP-1 RA vedou duální agonisté GIP a GLP-1 receptorů k významnějšímu ovlivnění lipidového spektra a k výraznějšímu poklesu prozánětlivých markerů. Zda tento komplexní mechanismus bude provázen i větším poklesem KV příhod, se dozvíme z výsledků studie SURPASS-CVOT. Vývoj v této oblasti pokračuje rychlým tempem a lze předpokládat, že i další duální, popřípadě vícečetní agonisté inkretinových receptorů budou představovat slibný nástroj nejen v ovlivnění metabolických komorbidit diabetu, ale potenciálně i v ovlivnění KV rizika nemocných.

Podpořeno grantem IGA\_LF\_2023\_002 a MZ ČR – RVO (FNOL/00098892).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl1):S140-S157.
2. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44:4043-4140.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130.
6. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519-1529.
7. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:896-907.
8. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023; doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
9. Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2020;44:93-102.
10. Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, et al. GLP-1 Receptor Agonist Effects on Lipid and Liver Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:8936865.
11. Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37:225-241.



12. Berberich AJ, Hegele RA. Lipid effects of glucagon-like peptide 1 receptor analogs. *Curr Opin Lipidol*. 2021;32:191-199.
13. Dahl K, Brooks A, Almazedi F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:1594-1603.
14. Novodvorský P, Haluzík M. The Effect of GLP-1 Receptor Agonists on Postprandial Lipaemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24:13-21.
15. Mulvihill EE. Regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism by the proglucagon-derived peptides glucagon like peptide 1 and glucagon like peptide 2. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29:95-103.
16. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:169.
17. Moura FA, Scirica BM, Ruff CT. Tirzepatide for diabetes: on track to SURPASS current therapy. *Nat Med*. 2022;28:450-451.
18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>.
19. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28:591-598.
20. Wilson JM, Nikoienjad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:2451-2459.
21. Várkonyi TT, Pósa A, Pávó N, et al. Perspectives on weight control in diabetes - Tirzepatide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;202:110770.
22. 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.
23. Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:148-153.
24. Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia*. 2023;66:1796-1808.
25. Tan TM. Co-agonist therapeutics come of age for obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19:66-67.
26. 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.
27. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389:514-526.
28. Abdelmalek MF, Suzuki A, Sanchez W, et al. A phase 2, adaptive randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52-week study of HM15211 in patients with biopsy-confirmed non-alcoholic steatohepatitis - Study design and rationale of HM-TRIA-201 study. *Contemp Clin Trials*. 2023; doi: 10.1016/j.cct.2023.107176.