

MEDICAL REVIEW

МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД

vol. LXII ♦ 2026 ♦ № 5

Editorial Board

Prof. Ml. Grigorov, M.D. (*Editor-in-Chief*)
Prof. M. Baleva, M.D. (*Deputy Editor-in-Chief*)
Prof. E. Paskalev, M.D. (*Scientific Secretary*)

Prof. R. Argirova, M.D.
Prof. M. Boyanov, M.D.
Prof. T. Vekov
Prof. E. Grigorov, MPharm
Corresp. memb. Prof. A. Gudev, M.D.
R. Ikonov, M.D.
Y. P. Yordanov, M.D.
Prof. A. Yotov, M.D.
Prof. R. Kolarov, D.D.
Assoc. Prof. M. Krupev
R. Krasteva, MD
Prof. E. Manov, M.D.
Assoc. Prof. B. Marinov, M.D.
Assoc. Prof. M. Nikolova, M.D.
Prof. G. Onchev, M.D.
Assoc. Prof. Pl. Popivanov, M.D.
Assoc. Prof. E. Stoinev, M.D.
Zh. Surcheva, D.D.
Assoc. Prof. A. Toncheva, M.D.
S. Filtchev, M.D.
Prof. Sv. Hristova, D.D.

Редакционна колегия

Проф. д-р Мл. Григоров (*гл. редактор*)
Проф. д-р М. Балева (*зам. гл. редактор*)
Проф. д-р Е. Паскалев (*научен секретар*)
Проф. д-р Р. Аргирова
Проф. д-р М. Боянов
Проф. Т. Веков
Проф. Е. Григоров
Чл.-кор. проф. д-р А. Гудев
Д-р Р. Икономов
Д-р Й. П. Йорданов
Проф. д-р А. Йотов
Проф. д-р Р. Коларов
Доц. М. Крупев
Д-р Р. Кръстева
Проф. д-р Е. Манов
Доц. д-р Б. Маринов
Доц. д-р М. Николова
Проф. д-р Г. Ончев
Доц. д-р Пл. Попиванов
Доц. д-р Е. Стойнев
Д-р Ж. Сурчева
Доц. д-р А. Тончева
Д-р С. Филчев
Проф. д-р Св. Христова

M. Banach, M.D., Poland
Prof. J. Raboch, M.D., Czech Republic
Prof. J. Schoenfeld, M.D., Israel

Editorial Council

Acad. D. Damyanov, M.D.
Prof. T. Lisichkov, M.D.
Acad. Vl. Ovcharov, M.D.
Corresp. memb. Prof. N. Tsankov, M.D.

Редакционен съвет

Акад. д-р Д. Дамянов
Проф. д-р Т. Лисичков
Акад. д-р Вл. Овчаров
Чл.-кор. проф. д-р Н. Цанков

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Д. Господинов, Л. Хаджилиева, Н. Герасимов.</i> Инкретиновата ос в кардиометаболитните заболявания – молекулярни и системни механизми на GLP-1 и GIP терапиите	5
<i>Х. Кръстев, С. Цанков, Т. Веков.</i> Фармакогеномен подход за решения, свързани с полифармацията	12
<i>А. Шабан, Л. Демирева.</i> Крехкост и антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене	20

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>Ф. Тенчев, Тр. Вълков, Й. Христова, Е. Насева, Н. Янчева-Петрова.</i> Фактори, асоциирани с неблагоприятен изход при хоспитализирани възрастни пациенти с COVID-19	27
<i>С. Ел Шемери.</i> Компютърнотомографска перфузия при остър исхемичен мозъчен инсулт: корелация между перфузионните находки и проследяващите образни изследвания след интравенозна тромболиза	35
<i>Е. Борисова, Сн. Иванковска, Пл. Павлов, П. Тончев, П. Глоговска.</i> Витамин D при ХОББ с ХБЗ	42
<i>И. А. Иванов, С. Чакъров, Н. Драгнев, Д. Митев.</i> Робот-асистирани резекции при карцином на хранопровода – периперативни резултати и усложнения	47

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>К. Георгиев, Д. Димитров, М. Цеков, Х. Тодорова, В. Терзи.</i> Хипербарна оксигенация при септодермопластика	51
<i>Св. Чакъров.</i> Балонна дилатация на хранопровод – усложнение	55
<i>И. А. Иванов, С. Чакъров, Р. Димова, Д. Митев.</i> Еднопортално торакоскопско лечение на проникващо прободно гръдно нараняване	59

ПИСМО ДО РЕДАКТОРА

<i>С. Кордева, К. Г. Чернев-младши, В. Броцилова, Б. Окулмус, Г. Чернев.</i> 8-годишно момиче с внезапна загуба на коса	63
---	----

В ПОМОЩ НА ПРАКТИКАТА

<i>Р. Василева, Р. Анастасова, Е. Джонгова.</i> Ролята на дигиталните технологии и алгоритми при комуникация със зъботехнически лаборатории	65
---	----

The journal and the publisher are not legally responsible for the author opinions and statements expressed in their publications, as well as for the accuracy and sources of data, to which authors refer in their publications. Authors retain the intellectual property rights on their own publications, except the publishing and commercial rights.

Списанието и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомерсиални права върху публикуваните си текстове.

REVIEWS ОБЗОРИ

ИНКРЕТИНОВАТА ОС В КАРДИОМЕТАБОЛИТНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ – МОЛЕКУЛЯРНИ И СИСТЕМНИ МЕХАНИЗМИ НА GLP-1 И GIP ТЕРАПИИТЕ

Д. Господинов¹, Л. Хаджилиева¹, Н. Герасимов²

¹Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

²Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора

INCRETIN AXIS IN CARDIOMETABOLIC DISEASE: MOLECULAR AND SYSTEMIC MECHANISMS OF GLP-1 AND GIP THERAPIES

D. Gospodinov¹, L. Hadzhiilieva¹, N. Gerasimov²

¹Faculty of Medicine, Trakia University – Stara Zagora

²Medical College, Trakia University – Stara Zagora

Резюме:	Инкретиновата ос играе централна роля в регулацията на глюкозния метаболизъм и енергийния баланс, като нейната дисрегулация е ключов патофизиологичен механизъм при захарен диабет тип 2, затлъстяване и свързаните с тях кардиометаболитни заболявания. Глюкагон-подобният пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимият инсулинотропен полипептид (GIP) действат чрез рецепторно медиран механизъм, които засягат не само панкреасната функция, но и сърдечносъдовата система, мастната тъкан, черния дроб и централната нервна система. Съвременните терапевтични подходи, включващи GLP-1 рецепторни агонисти и dual incretin терапии, демонстрират широк спектър от ефекти, надхвърлящи гликемичния контрол. Настоящата обзорна статия има за цел да обобщи молекулярните и системните механизми на действие на тези терапии и тяхната роля в кардиометаболитните заболявания.
Ключови думи:	инкретинова ос, GLP-1, GIP, кардиометаболитни заболявания, молекулярни механизми
Адрес за кореспонденция:	Доц. Николай Герасимов, e-mail: nikolay.gerasimov@trakia.uni.bg
Abstract:	The incretin axis plays a central role in glucose metabolism and energy homeostasis, and its dysregulation is a key mechanism in type 2 diabetes, obesity and all accompanying cardiometabolic diseases. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) act through receptor-mediated pathways affecting not only the pancreatic function, but also the cardiovascular system, the adipose tissue, the liver and the central nervous system. Contemporary therapeutic approaches, including GLP-1 receptor agonists and dual incretin therapies, demonstrate a variety of effects beyond glycemic control. This review aimed to summarize molecular and systemic mechanisms of these therapies, as well as their clinical relevance in cardiometabolic diseases.
Key words:	incretin axis, GLP-1, GIP, cardiometabolic disease
Address for correspondence:	Assoc. Prof. Nikolay Gerasimov, e-mail: nikolay.gerasimov@trakia.uni.bg

ВЪВЕДЕНИЕ: ИНКРЕТИНОВАТА ОС КАТО КАРДИОМЕТАБОЛИТЕН РЕГУЛАТОР

Инкретиновата ос представлява ключов регулатор на глюкозния метаболизъм и енергийния баланс, като глюкагон-подобният пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимият инсулинотропен полипептид (GIP) играят централна роля в поддържането на метаболитната хомеостаза [1, 2]. Дисрегулацията на тези хормонални системи е основен патофизиологичен механизъм при захарен диабет тип 2, затлъстяване и свързаните с тях кардиометаболитни заболявания.

Освен класическите си ефекти върху панкреасната функция инкретиновите хормони оказват широко въздействие върху различни органи и системи, включително централната нервна система, мастната тъкан, черния дроб и сърдечносъдовата система [3]. Тези мултиорганны ефекти обуславят нарастващия интерес към инкретин-базираните терапии като потенциални модулатори на кардиометаболитния риск. GLP-1 рецепторните агонисти демонстрират благоприятни ефекти върху телесното тегло, инсулиновата чувствителност, възпалението и ендотелната функция, докато dual incretin терапиите, комбиниращи GLP-1 и GIP рецепторна активация, показват потенциал за още по-изразено метаболитно и системно въздействие [1, 2]. Тези механизми предполагат, че инкретиновата ос има значение не само за гликемичния контрол, но и за патогенезата и лечението на кардиометаболитните заболявания.

Настоящата обзорна статия има за цел да обобщи и анализира съвременните данни относно молекулярните и системните механизми на действие на GLP-1 и GIP базираните терапии, с акцент върху тяхната роля в модулирането на възпалението, ендотелната функция, липидния метаболизъм и миокардната биология.

Инкретиновият ефект представлява физиологичен феномен, при който пероралният прием на глюкоза предизвиква по-изразена инсулинова секреция в сравнение с интравенозното ѝ приложение, което се обуславя основно от действието на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP [3]. Тези пептиди се секретират от ентероендокринните клетки на гастроинтестиналния тракт в отговор на хранителен прием и играят ключова роля в поддържането на глюкозната хомеостаза. При пациенти със захарен диабет тип 2 се наблюдава нарушен инкретинов ефект, характеризиращ се с намалена секреция и/или понижена биологична активност на GLP-1 и GIP, което допринася за развитието

на хипергликемия и инсулинова резистентност [2]. Тази дисрегулация не се ограничава само до панкреасната функция, а засяга множество органи и системи, което поставя инкретиновата ос в центъра на патофизиологията на кардиометаболитните заболявания.

Съвременните изследвания показват, че GLP-1 и GIP рецепторите са експресирани в различни тъкани, включително сърдечносъдовата система, централната нервна система, мастната тъкан и черния дроб, което обуславя техните широки системни ефекти [1]. Тези данни променят традиционното разбиране за инкретините като чисто „антидиабетни“ хормони и ги позиционират като важни регулатори на енергийния баланс, възпалението и съдовата функция.

В този контекст инкретиновата ос се разглежда като интегративна система, свързваща хранителния прием, метаболитния статус и сърдечносъдовия риск. Това поставя основата за развитието на нови терапевтични подходи, насочени към модификация на ключови патофизиологични механизми при кардиометаболитните заболявания.

МЕТОДИКА

Проведени са систематизация и обобщение на публикувани в научната литература статии на английски и на български език. Приоритетно внимание е обърнато на източници, които разглеждат биологията, механизма, фармакологичното действие, клинични данни за ефикасност и ефективност на GLP-1 и GIP инхибиторите, възможностите за комбинирана терапия.

РЕЗУЛТАТИ

Биология на GLP-1 рецептора

GLP-1 рецепторът (GLP-1R) е член на клас В G-протеин-свързаните рецептори и играе централна роля в медирането на ефектите на инкретиновата сигнализация. Той е експесиран не само в панкреасните β -клетки, но и в редица екстрапанкреасни тъкани, включително сърдечносъдовата система, централната нервна система, бъбреците и гастроинтестиналния тракт [4]. Тази широка експресия определя мултисистемния характер на GLP-1 сигнализацията. След свързване с лиганда GLP-1R активира Gs протеин-зависими механизми, водещи до повишаване на вътреклетъчния cAMP и последваща активация на протеин киназа A (PKA) и Ерас2 сигнални пътища. Това води до глюкозозависима инсулинова секреция,

подобрене на β -клетъчната функция и намаляване на апоптозата [5]. Паралелно се наблюдава и потискане на глюкагоновата секреция, което допринася за стабилизиране на гликемичния контрол. GLP-1 рецепторната сигнализация има съществено значение и за съдовата биология. Данни показват, че активирането на GLP-1 рецепторите в ендотелните клетки води до повишена продукция на азотен оксид (NO), редукция на оксидативния стрес и подобрене на вазодилататорния отговор [6]. Тези ефекти са от ключово значение за поддържане на съдовата хомеостаза и ограничаване на атерогенезата.

На ниво миокард GLP-1 рецепторът активира клетъчни пътища, включително PI3K/Akt и AMPK, които са свързани с повишена метаболитна ефективност и защита срещу исхемично увреждане. Експериментални модели показват, че GLP-1 сигнализацията може да намали инфарктния размер и да подобри миокардната функция след исхемия [7]. В допълнение, GLP-1 рецепторът е важен медиатор на централната регулация на апетита, като активацията му в хипоталамуса води до потискане на хранителния прием и промени в енергийния баланс. Тези ефекти са ключови за редукцията на телесното тегло и индиректно допринасят за кардиометаболитната полза на GLP-1 базираните терапии.

В обобщение, GLP-1 рецепторът представлява интегративен молекулярен таргет, който свързва метаболитните, съдовите и невроендокринните ефекти на инкретиновата система.

Биология на GIP и неговото „възраждане“ в съвременната терапия

Глюкозозависимият инсулиноотропен полипептид (GIP) е инкретинов хормон, секретирани от К-клетките на проксималното тънко черво в отговор на хранителен прием, особено на мазнини и въглехидрати [8]. Физиологично GIP усилва глюкозозависимата инсулинова секреция и участва в регулацията на енергийния баланс, липидния метаболизъм и функцията на адипозната тъкан. В продължение на години обаче ролята му в терапията на захарен диабет тип 2 беше подценявана, тъй като при тези пациенти инсулиноотропният отговор към ендегенен GIP е значително отслабен [9]. Това доведе до схващането, че GIP има ограничена или дори незначителна терапевтична стойност. През последното десетилетие обаче това разбиране беше съществено ревизирано. Съвременните експериментални и клинични данни показват, че GIP рецепторната сигнализация има значително по-сложна биология, включител-

но ефекти върху адипоцитите, централната нервна система и възпалителния отговор, които могат да бъдат терапевтично оползотворени, особено в комбинация с GLP-1 рецепторна активация [10].

GIP рецепторът (GIPR) също принадлежи към клас В G-протеин-свързаните рецептори и активира cAMP-зависими сигнални пътища, подобно на GLP-1R. За разлика от GLP-1 обаче, GIP има по-изразено действие върху мастната тъкан, където участва в регулирането на липидното складиране, адипокиновата секреция и инсулиновата чувствителност [11]. Тези ефекти предполагат, че GIP може да играе роля в метаболитната адаптация при затлъстяване и инсулинова резистентност, а не само в контрола на постпрандиалната гликемия.

Особен интерес представлява наблюдението, че комбинираната GLP-1/GIP рецепторна активация може да преодолее ограниченията на изолираното GIP действие при диабет. Счита се, че GLP-1 компонентът подобрява метаболитната среда и чувствителността към GIP, което позволява реализиране на синергични ефекти върху телесното тегло, гликемичния контрол и системното възпаление [12]. Именно това стои в основата на нарастващия интерес към dual incretin терапиите. От патофизиологична гледна точка „възраждането“ на GIP не е просто връщане към вече познат хормон, а преосмисляне на ролята му като част от по-широка интегративна мрежа, регулираща кардиометаболитната хомеостаза. Това превръща GIP в ключов компонент на съвременната инкретинова фармакология.

Централна регулация: мозък, апетит и енергиен баланс

Инкретиновата ос играе съществена роля в централната регулация на енергийния баланс чрез директно въздействие върху структури на централната нервна система, особено хипоталамуса и мозъчните зони, свързани с хранителното поведение и наградата. GLP-1 рецепторите са широко експресирани в nucleus arcuatus, nucleus tractus solitarius и други ключови центрове, участващи в контрола на апетита и ситостта [13]. Активацията на GLP-1 сигнализацията в централната нервна система води до потискане на апетита чрез модулиране на невронни популации, включително проопиомеланокортинови (POMC) неврони и инхибиране на неuropeпид Y (NPY)/AgRP пътищата. Това води до намален калориен прием и последваща редукция на телесното тегло [14]. Допълнително, GLP-1 влияе върху мезолимбичната система, като намалява хедоничния компонент на

храненето и желанието за висококалорични храни. GIP също демонстрира централни ефекти, макар и по-слабо проучени. Данни показват, че GIP рецепторите се експресират в мозъчни структури, участващи в регулацията на енергийния баланс, като могат да повлияват както хранителния прием, така и метаболитната адаптация към енергиен излишък [15]. Интересно е, че комбинираната GLP-1/GIP рецепторна активация показва синергични ефекти върху редукцията на телесното тегло, което предполага координирано действие върху централните механизми на апетит и енергийна хомеостаза. Освен регулацията на апетита инкретиновите хормони влияят и върху автономната нервна система, включително вагусовата сигнализация, която свързва гастроинтестиналния тракт с мозъка. Тази „gut-brain axis“ играе важна роля в интеграцията на хранителните сигнали и метаболитния отговор [16].

В резюме, централните ефекти на GLP-1 и GIP представляват важен механизъм, чрез който инкретиновите терапии постигат редукция на телесното тегло и повлияват кардиометаболитния риск, като действат не само периферно, но и чрез сложни невроендокринни механизми.

Ефекти върху мастната тъкан и инсулиновата резистентност

Мастната тъкан играе централна роля в патогенезата на кардиометаболитните заболявания, като функционира не само като енергиен резерв, но и като активен ендокринен орган, секретиращ адипокини и провъзпалителни медиатори. При затлъстяване се наблюдава дисфункция на адипозната тъкан, характеризираща се с увеличена висцерална мастна маса, хронично нискостепенно възпаление и развитие на инсулинова резистентност [17]. GLP-1 рецепторните агонисти оказват значимо влияние върху мастната тъкан чрез редукция на телесното тегло и особено на висцералната адипозност. Данни от клинични и експериментални проучвания показват, че GLP-1 сигнализацията води до намаляване на липогенезата, подобрене на липидния обмен и редукция на възпалителната инфилтрация на адипозната тъкан [18]. Тези ефекти са свързани с повишена инсулинова чувствителност и подобрене на метаболитния профил.

Допълнително, GLP-1 рецепторната активация влияе върху адипокиновия профил чрез увеличаване на нивата на адипонектин и намаляване на лептиновата резистентност, което допринася за подобрене на системния метаболизъм и намаля-

ване на възпалителния товар [19]. Намаляването на висцералната и епикардиалната мастна тъкан има директно значение за сърдечносъдовия риск, тъй като тези депа са тясно свързани с атеросклероза и сърдечна дисфункция. GIP сигнализацията също играе важна роля в метаболизма на мастната тъкан. Традиционно GIP се разглежда като фактор, стимулиращ липидното складиране, но нови данни показват, че неговият ефект зависи от метаболитния контекст. При комбинирана GLP-1/GIP рецепторна активация се наблюдават подобрение на инсулиновата чувствителност и редукция на мастната маса, което предполага комплексна регулация на адипозната функция [20].

Dual incretin терапията демонстрират по-изразени ефекти върху редукцията на телесното тегло и инсулиновата резистентност в сравнение с монотерапията с GLP-1, което вероятно се дължи на синергичното действие върху централните и периферните механизми на енергийния баланс. Това ги позиционира като обещаващ терапевтичен подход при пациенти със затлъстяване и тежка метаболитна дисрегулация.

Ендотелна функция и съдови ефекти

Ендотелната дисфункция е ранен и ключов етап в развитието на атеросклерозата и представлява централна връзка между метаболитните нарушения и сърдечносъдовите заболявания. Характеризира се с намалена биодостъпност на азотен оксид (NO), повишен оксидативен стрес и проинфламаторна активация на съдовата стена [21]. GLP-1 рецепторните агонисти оказват директни и индиректни благоприятни ефекти върху ендотелната функция. Експериментални данни показват, че GLP-1 рецепторната активация стимулира ендотелната NO-синтаза (eNOS), водещо до повишена продукция на NO и подобрена вазодилатация [22]. Освен това се наблюдава редукция на реактивните кислородни видове и потискане на оксидативния стрес, което допринася за стабилизирание на съдовата хомеостаза. Клинични проучвания при пациенти със захарен диабет тип 2 показват, че GLP-1 базираните терапии подобряват ендотел-зависимата вазодилатация, измерена чрез flow-mediated dilation (FMD), което е независим предиктор за сърдечносъдов риск [23]. Тези ефекти се наблюдават дори в краткосрочен план и са частично независими от гликемичния контрол.

Допълнително, GLP-1 рецепторната активация потиска експресията на адхезионни молекули (VCAM-1, ICAM-1) и намалява адхезията на моноцити към ендотела, което ограничава възпа-

лителната инфилтрация на съдовата стена и прогресията на атеросклеротичните плаки [24]. Тези противовъзпалителни ефекти са от съществено значение за стабилизацията на атеросклерозата.

По отношение на GIP наличните данни са по-ограничени, но експериментални модели показват, че GIP може да има съдовопротективни ефекти чрез намаляване на възпалението и подобрене на ендотелната функция, особено в контекста на комбинирана GLP-1/GIP терапия [25]. Синергичното действие на двата хормона вероятно усилва съдовите ефекти и допринася за по-изразено повлияване на кардиометаболитния риск.

В обобщение, инкретиновите терапии подобряват ендотелната функция чрез комбинация от антиоксидантни, противовъзпалителни и вазодилататорни механизми, което представлява ключов компонент от тяхното кардиопротективно действие.

Миокард и сърдечна функция

Освен върху съдовата стена инкретиновата ос оказва съществено влияние и върху миокардната биология. Сърдечната дисфункция при пациенти със затлъстяване, инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 е резултат от сложни механизми, включващи нарушен енергиен метаболизъм, оксидативен стрес, възпаление, микроваскуларна дисфункция и прогресивна миокардна фиброза [26]. В този контекст GLP-1 и GIP-базираните терапии се разглеждат като потенциални модулатори на миокардната функция. GLP-1 рецепторната сигнализация влияе върху кардиомиоцитите чрез активиране на вълтреклетъчни пътища, свързани с клетъчното оцеляване и енергийния метаболизъм, включително PI3K/Akt, AMPK и p38 MAPK [27]. Тези механизми подобряват усвояването на глюкозата, повишават метаболитната ефективност на миокарда и ограничават апоптозата при условия на исхемичен и метаболитен стрес.

Експериментални модели показват, че GLP-1 рецепторната активация може да намали инфарктния размер, да подобри постисхемичната функционална възстановяемост и да ограничи ремоделирането на лявата камера [28]. Тези ефекти вероятно се дължат както на директно действие върху миокарда, така и на подобрене на коронарната микроваскуларна функция и системния метаболитен профил.

Клинични данни също подкрепят благоприятно влияние на GLP-1 базираните терапии върху сърдечната функция. При пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност е показано подобрене на функционалния капацитет, левока-

мерната функция и хемодинамичните показатели, макар ефектът върху твърдите крайни точки да остава по-умерен в сравнение с влиянието върху атеросклеротичните събития [29]. Особено значение има потенциалът на тези терапии при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, където метаболитните механизми са водещи.

По отношение на GIP данните за директни миокардни ефекти са по-ограничени, но се предполага, че GIP може да участва в регулацията на миокардния метаболизъм и възпаление. При dual incretin терапиите комбинираното повлияване на енергийния баланс, мастната тъкан и възпалителния товар вероятно създава по-благоприятна среда за миокардна функция и ремоделиране [30].

В обобщение, инкретиновите терапии оказват комплексно влияние върху миокарда чрез метаболитни, противовъзпалителни и антиапоптозни механизми. Тези ефекти разширяват тяхното значение отвъд контрола на гликемията и ги позиционират като важен компонент от съвременната кардиометаболитна терапия.

Dual incretin терапия (GLP-1 + GIP) – механизми и синергия

Развитието на dual incretin терапиите представлява значим напредък в лечението на кардиометаболитните заболявания, като комбинираната активация на GLP-1 и GIP рецепторите позволява едновременно повлияване на множество патофизиологични механизми. Най-добре проученият представител на тази група е тирзепатид – двоен агонист на GLP-1R и GIPR, който демонстрира изразени ефекти върху гликемичния контрол и телесното тегло [31]. Синергичният ефект на dual incretin терапиите се обяснява с комплементарното действие на двата рецептора. GLP-1 рецепторната активация потиска апетита, забавя гастричното изпразване и подобрява глюкозната хомеостаза, докато GIP рецепторната сигнализация модулира функцията на мастната тъкан, инсулиновата чувствителност и енергийния баланс [32]. В комбинация тези механизми водят до по-изразена редукция на телесното тегло и подобрене на метаболитния профил в сравнение с монотерапията.

Експериментални данни показват, че dual incretin терапиите водят до подобрене на инсулиновата чувствителност не само чрез редукция на телесното тегло, но и чрез директни ефекти върху периферните тъкани, включително мускул и мастна тъкан [33]. Освен това се наблюдава на-

маляване на възпалителните маркери и подобрене на липидния профил, което има значение за редукция на атеросклеротичния риск. Клиничните проучвания, включително серията SURPASS, демонстрират, че тирзепатид осигурява значително понижение на HbA1c и телесното тегло в сравнение с GLP-1 рецепторни агонисти, като ефектите върху теглото могат да надхвърлят 15–20% при определени популации [34]. Тези резултати поставят dual incretin терапиите в нова терапевтична категория, която обединява антидиабетен и анти-обезитетен ефект.

Допълнително се предполага, че комбинираната GLP-1/GIP рецепторна активация може да има благоприятни ефекти върху сърдечносъдовата система чрез редукция на възпалението, подобрене на ендотелната функция и индиректно повлияване на миокардната структура и функция. Въпреки че дългосрочните сърдечносъдови крайни точки все още се изследват, наличните данни предполагат значителен потенциал за намаляване на кардиометаболитния риск [35].

В заключение можем да твърдим, че dual incretin терапиите представляват нов клас медикаменти, които чрез синергично действие върху централни и периферни механизми постигат изразени метаболитни и потенциално кардиопротективни ефекти, което ги позиционира като една от най-обещаващите стратегии в съвременната медицина.

Клинични импликации и бъдещи насоки

Натрупаните данни през последното десетилетие трансформираха разбирането за инкретиновата ос от чисто гликемичен регулатор към мултисистемен модулатор на кардиометаболитния риск. GLP-1 рецепторните агонисти вече са утвърдени като основен компонент в терапията на пациенти със захарен диабет тип 2, особено при установено сърдечносъдово заболяване или висок риск, поради доказаното им благоприятно влияние върху атеросклеротичните събития [36].

Големи рандомизирани клинични проучвания показват, че GLP-1 базираните терапии водят до редукция на основните сърдечносъдови крайни точки, включително миокарден инфаркт, инсулт и сърдечносъдова смърт, което надхвърля ефекта им върху гликемичния контрол [37]. Тези резултати утвърждават концепцията за „кардиометаболитна терапия“, при която медикаментите се оценяват не само по ефекта им върху HbA1c, но и по влиянието им върху дългосрочния риск.

Появата на dual incretin терапии разширява допълнително терапевтичния арсенал, като пред-

лага възможност за по-интензивно повлияване на ключови патофизиологични механизми, включително затлъстяване, инсулинова резистентност и системно възпаление [38]. Очаква се тези терапии да играят все по-важна роля не само при диабет, но и при пациенти със затлъстяване, метаболитен синдром и свързани сърдечносъдови заболявания.

Въпреки значителния напредък остават редица нерешени въпроси. Необходима е по-добра стратификация на пациентите с цел оптимален избор на терапия, както и изясняване на дългосрочните ефекти върху сърдечната недостатъчност, особено при запазена фракция на изтласкване. Освен това бъдещи проучвания трябва да оценят потенциала на комбинирани терапии, включващи инкретинови агенти с други класове медикаменти, насочени към различни аспекти на кардиометаболитната дисрегулация [39].

Перспективите за развитие на инкретиновата фармакология включват създаване на мултирецепторни агонисти (tri-agonists), персонализирани терапевтични стратегии и интеграция на тези медикаменти в по-широки модели за управление на кардиометаболитния риск. Това поставя инкретиновата ос в центъра на бъдещите терапевтични подходи в съвременната медицина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение можем да кажем, че GLP-1 и GIP базираните терапии представляват ключов елемент в еволюцията на лечението на кардиометаболитните заболявания, като предлагат интегративен подход, насочен към основните патофизиологични механизми.

Библиография

1. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*, 2018;27(4):740–756. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001
2. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20(Suppl 1):5–21. doi:10.1111/dom.13129
3. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, 2007;87(4):1409–1439. doi:10.1152/physrev.00034.2006
4. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*, 2014;155(4):1280–1290. doi:10.1210/en.2013-1934
5. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. *J Diabetes Investig*, 2010;1(1-2):8–23. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x
6. Erdogdu Ö, Nathanson D, Sjöholm Å, et al. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-dependent mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*, 2010;9:54. doi:10.1186/1475-2840-9-54

7. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2005;112(3):405–411. doi:10.1152/ajpheart.00347.2005
8. Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sci*, 2000;66(2):91–103. doi:10.1016/S0024-3205(99)00529-8
9. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of GLP-1 but not of synthetic human GIP in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1993;91(1):301–307. doi:10.1172/JCI116186
10. Finan B, Müller TD, Clemmensen C, et al. Reappraisal of GIP pharmacology for metabolic diseases. *Trends Mol Med*, 2016;22(5):359–376. doi:10.1016/j.molmed.2016.03.005
11. Killion EA, Wang J, Yie J, et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Sci Transl Med*, 2018;10(472):eaat3392. doi:10.1126/scitranslmed.aat3392
12. Samms RJ, Christe ME, Collins KA, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest*, 2021;131(12):e146353. doi:10.1172/JCI146353
13. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus tractus solitarius project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control feeding. *Endocrinology*, 2012;153(2):647–658. doi:10.1210/en.2011-1443
14. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist-induced weight loss. *J Clin Invest*, 2014;124(10):4473–4488. doi:10.1172/JCI75276
15. Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the brain regulate energy homeostasis. *Cell Metab*, 2019;30(5):987–996. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.011
16. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*, 2016;78:277–299. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105439
17. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 2017;127(1):1–4. doi:10.1172/JCI92035
18. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm*, 2016;2016:3094642. doi:10.1155/2016/3094642
19. Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, improves hepatic steatosis and insulin sensitivity. *Hepatology*, 2006;43(1):173–181. doi:10.1002/hep.21006
20. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*, 2020;31(6):410–421. doi:10.1016/j.tem.2020.02.006
21. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007;115(10):1285–1295. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859
22. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of GLP-1 on endothelial function in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004;287(6):E1209–E1215. doi:10.1152/ajpendo.00211.2004
23. Ceriello A, Esposito K, Testa R, et al. The possible protective role of GLP-1 on endothelial dysfunction. *Diabetologia*, 2011;54(7):1781–1784. doi:10.1007/s00125-011-2159-1
24. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting GLP-1 analogue attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Diabetes*, 2009;58(11):2712–2721. doi:10.2337/db09-0256
25. Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA, et al. Long-term dipeptidyl peptidase-4 inhibition reduces atherosclerosis via anti-inflammatory effects. *Circulation*, 2011;124(21):2338–2349. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041418
26. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*, 2018;122(4):624–638. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
27. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*, 2005;54(1):146–151. doi:10.2337/diabetes.54.1.146
28. Sonne DP, Engstrøm T, Treiman M. Protective effects of GLP-1 in the heart. *Cardiovasc Diabetol*, 2008;7:10. doi:10.1186/1475-2840-7-10
29. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2006;12(9):694–699. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.211
30. Heimbürger SM, Bergmann NC, Augustin R, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. *Peptides*, 2020;125:170174. doi:10.1016/j.peptides.2019.170174
31. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Mol Metab*, 2018;18:3–14. doi:10.1016/j.molmet.2018.09.009
32. Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes. *Nat Med*, 2015;21(1):27–36. doi:10.1038/nm.3761
33. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*, 2020;31(6):410–421. doi:10.1016/j.tem.2020.02.006
34. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2). *N Engl J Med*, 2021;385(6):503–515. doi:10.1056/NEJMoa2107519
35. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4). *Lancet*, 2021;398(10313):1811–1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER). *N Engl J Med*, 2016;375(4):311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
37. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND). *Lancet*, 2019;394(10193):121–130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
38. Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Ther*, 2021;12(10):2505–2523. doi:10.1007/s13300-021-01115-4
39. Sattar N, McGuire DK. Pathways to cardiorenal benefits of GLP-1 receptor agonists. *Nat Med*, 2022;28(1):3–5. doi:10.1038/s41591-021-01640-3