

GLP-1 Receptor Agonists

Clifford J. Rosen, M.D., and Julie R. Ingelfinger, M.D.

N Engl J Med 2026;394:1313-24.

DOI: 10.1056/NEJMra2500106

ترجمه: دکتر محمدحسن هدایتی امامی
متخصص داخلی - غدد
۵ خرداد ۱۴۰۵

آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) آنالوگ‌های اینکرتین هستند که ترشح انسولین وابسته به گلوکز را افزایش می‌دهند و برای درمان دیابت نوع ۲ و چاقی استفاده می‌شوند. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 و همچنین آگونیست‌های دوگانه GLP-1 و پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز (GIP) چندین مکانیسم اثر دارند، از جمله کاهش تخلیه معده، مهار ترشح گلوکاگون، ایجاد تغییرات مفید در میکروبیوم روده، و اثرات مستقیم بر هسته‌های هیپوتالاموس برای افزایش احساس سیری که به کاهش وزن کمک می‌کند.

علاوه بر اثرات چشمگیر آگونیست‌های گیرنده GLP-1 بر سطح قند خون و وزن بدن، کارآزمایی‌های تصادفی‌شده شاهددار بزرگ‌مقیاس نشان داده‌اند که این داروها خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی را کاهش می‌دهند و در افراد پرخطر و مبتلایان به دیابت نوع ۲، روند پیشرفت به سوی نارسایی کلیوی را کند می‌کنند.

عوارض جانبی ناشی از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 عمدتاً گوارشی هستند، اما ممکن است شامل کاهش توده عضلانی و استخوانی نیز باشند. همچنان پرسش‌هایی درباره پایبندی طولانی‌مدت به درمان، بازگشت وزن پس از قطع درمان، و پیامدهایی ناشی از کاهش توده عضلانی و استخوانی در فعالیت‌های روزمره فرد وجود دارد. مطالعات هدفمند اخیر و در دست انجام، احتمال مطرح شدن کاربردهای بیشتری برای آگونیست‌های گیرنده GLP-1 وجود دارد.

در حال حاضر، بیش از ۱ میلیارد نفر در سراسر جهان با چاقی زندگی می‌کنند که بسیاری از آن‌ها به دیابت نوع ۲ یا پیش‌دیابت هم مبتلا هستند.^۱ ظهور اخیر درمان‌های نوینی که موجب کاهش وزن و بهبود کنترل قند خون می‌شوند، امید و انتظار برای کنترل نهایی این بیماری‌ها را افزایش داده است. با این حال، با ورود این داروهای جدید، چالش‌های بالینی در باره نحوه استفاده ایمن و مقرون‌به‌صرفه آن‌ها را نیز به همراه آورده است.^۲

این مقاله مروری، نسل جدیدی از درمان را برای افراد مبتلا به چاقی، چه همراه با دیابت یا با پیش‌دیابت و چه بدون آن، شرح می‌دهد.

کشف و توسعه دارو

کشف پپتیدهای انسولینوتروپیک با اوایل تلاش‌ها برای کشف انسولین هم‌زمان بود. در اواخر قرن نوزدهم، پژوهش‌های آزمایشگاهی روی مدل‌های حیوانی نشان داد که برداشتن پانکراس منجر به افزایش قند خون، تحلیل رفتن بدن و در نهایت مرگ می‌شود. ۳۰ سال بعد، بتتینگ و بست موفق شدند انسولین را جدا کنند، فرآورده خالص آن را بسازند و با موفقیت برای درمان یک فرد مبتلا به دیابت به کار ببرند.^۳

اندکی پس از آن، یک گروه بریتانیایی کشف کرد که مولکول‌های جداشده از روده می‌توانند سطح قند خون را کاهش دهند و آن‌ها را « incretine » نام گذاری کردند. (اکنون incretin نامیده می‌شود).^۴ بعدها، اثربخشی چشمگیر انسولین در درمان افراد دچار قند خون بالا، باعث شد پژوهش‌ها درباره اینکرتین‌ها تا حدی تحت‌الشعاع قرار گیرد؛ تا اینکه مطالعات بنیادین توسط هابرنر، دراکر، هولست، بلوم و دیگران نشان داد که اینکرتین‌ها برای تحریک ترشح انسولین، مولکول‌هایی پرقدرتی هستند.^{۵-۱۲}

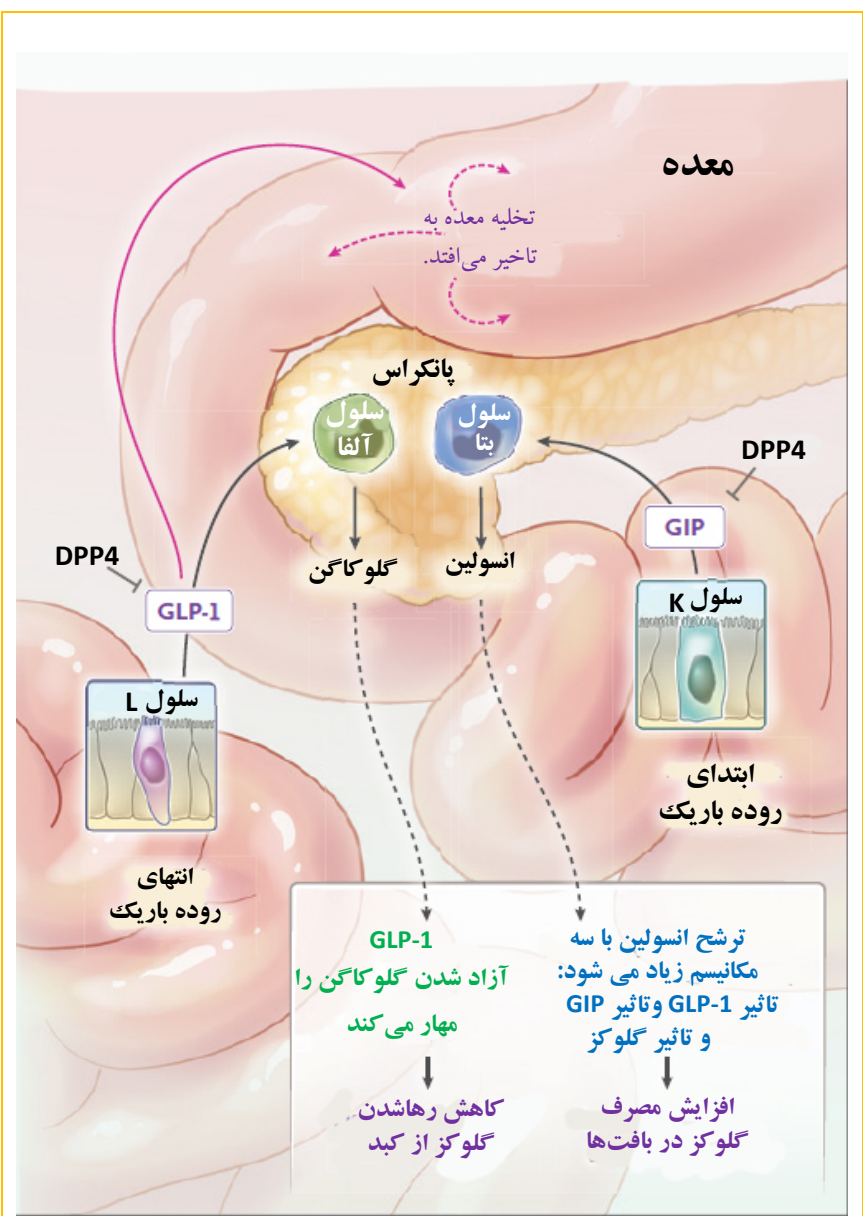
مجموع این مطالعات منجر به شناسایی و توصیف پپتید شبه‌گلوکاگون-۱ (GLP-1) در سلول‌های L روده شد؛ پپتیدی که از گلوکاگون (اسیدهای آمینه ۷ تا ۳۷) مشتق

می‌شود. در سال ۱۹۹۰، جان اینگ یک پپتید طبیعی به نام اگزندین-۴ را از زهر مارمولک هیولای گیلا جدا کرد که از نظر ساختاری شبیه **GLP-1** است و برای اتصال به گیرنده **GLP-1** با آن رقابت می‌کند، ترشح انسولین را تحریک می‌کند و نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد. ^{۱۲-۱۴}

اثرات اگزندین-۴ در کاهش قند خون در کارآزمایی‌های بالینی اثبات شد. ^{۱۵} در سال ۲۰۰۵، اگزاناتاید به نخستین آنالوگ اینکرتین تبدیل شد که برای درمان دیابت نوع ۲ تأیید شد. ^{۱۶-۱۸} هم‌زمان، شرکت‌های داروسازی مختلف تلاش خود را بر تولید آنالوگ‌های سنتتیک گیرنده **GLP-1** متمرکز کردند تا با ایجاد تغییر در اسیدهای آمینه و مقاوم کردن آن در برابر تجزیه توسط آنزیم دی‌پپتیداز-۴ در بدن، نیمه‌عمر **GLP-1** را افزایش دهند و از آن برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده کنند. ^{۱۹،۲۰}

پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز (**GIP**) نخستین اینکرتینی بود که جدا شد. ^{۲۱،۲۲} **GIP** در سلول‌های **K** روده ساخته می‌شود و ترشح انسولین وابسته به گلوکز را افزایش می‌دهد. اگرچه تجویز **GIP** تنها باعث تغییرات خفیفی در سطح قند خون بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شد، اما این پپتید اثر حفاظتی بر سلول‌های بتای جزایر پانکراس دارد و میزان بقای آن‌ها را افزایش می‌دهد. با تجویز توام **GIP** با آگونیست‌های سنتتیک گیرنده **GLP-1**، اثراتشان بر هر دو مولفه‌ی سطح قند خون و وزن بدن افزون‌تر شد. همچنین مشخص شد که **GIP** آدیپوسیت‌ها را به مقداری اندک نسبت به انسولین حساس می‌کند.

مجموع این تلاش‌ها زمینه‌ساز عصر جدیدی از درمان‌های مبتنی بر **GLP-1** شد که اکنون شامل آگونیست‌های دوگانه و سه‌گانه است؛ چندین مورد از آن‌ها توسط نهادهای نظارتی بین‌المللی تأیید شده‌اند و داروهای بیشتری نیز برای درمان دیابت نوع ۲ و چاقی در حال توسعه هستند (جدول ۱).



شکل ۱- اثرات فیزیولوژیک داروهای اینکرتینی

سه پپتید اصلی تحریک کننده انسولین* یعنی GLP-1، GIP و گلوکاگن، در چندین بافت ساخته می شوند؛ پانکراس و روده باریک دو منبع اصلی این هورمون های موجود در گردش خون هستند. سنتز آن ها با تولید پروگلوکاگن، پروتئینی با ۱۶۰ اسید آمینه آغاز می شود. پردازش آن در پانکراس و روده متفاوت است. پروگلوکاگن در پانکراس به گلوکاگن تبدیل میشود و چهار قطعه ای که در روده ساخته می شوند، کارکردهای مهمی دارند.

جدول ۱. عوارض جانبی مرتبط با آگونیست‌های گیرنده *GLP-1

عوارض ناخواسته:

- گوارشی — تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال، یبوست، نفخ، آروغ زدن، تولید گاز روده
- گلیسمی — هیپوگلیسمی در افراد مبتلا به دیابت
- وضعیت عمومی — خستگی، سرگیجه
- سیستم عصبی مرکزی — سردرد، تغییرات خلقی
- تداخلات دارویی

عوارض ناخواسته جدی:

- آلرژی — آنافیلاکسی
- پانکراس — پانکراتیت حاد
- کیسه صفرا — سنگ حاد کیسه صفرا
- کلیه — آسیب حاد کلیوی
- خلق و خو — تغییرات خلقی، افکار یا رفتار خودکشی
- تومورزایی — خطر تومورهای سلول C تیروئید (تا کنون فقط در مدل‌های حیوانی)
- چشمی — خطر تشدید رتینوپاتی دیابتی

* فهرست عوارض ناخواسته ارائه شده کامل نیست؛ عوارض و اثرات جانبی ذکر شده در اینجا از شایع‌ترین موارد گزارش شده هستند. عوارض ناخواسته جدی نادرند. GLP-1 مخفف «پپتید شبه گلوکاگون-۱» است.

ترشح و اتصال GLP-1 و GIP

کلاً می‌گویند خانواده اینکرتین‌ها شامل GIP، GLP-1 و گلوکاگون است.^{۲۱} همه این مواد در پاسخ به وعده‌های غذا، توسط سلول‌های خاصی در روده تولید و ترشح می‌شوند، اما در بخش‌های دیگری از بدن، به‌ویژه در ساقه مغز، نیز ساخته می‌شوند. GLP-1 و GIP موقعی ترشح می‌شوند که سطح معینی از گلوکز در روده وجود داشته باشد، تجویز داخل‌وریدی گلوکز تغییرات چندانی در میزان آزاد شدن اینکرتین‌ها ایجاد نمی‌کند (شکل ۱).

این پپتیدهای روده‌ای در پاسخ به مصرف پروتئین‌ها و فرآورده‌های چربی آزاد می‌شوند، البته در زمانی که سطح گلوکز را افزایش داده باشند، و از این راه در موقعیت‌های ضروری، ترشح انسولین را زیاد می‌کنند.^{۲۳}

نیمه عمر GLP-1 و GIP در گردش خون بسیار کوتاه است؛ زیرا این مواد هم در خود روده تجزیه می‌شوند، هم توسط آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز-۴ که در سراسر

بدن وجود دارد، از فعالیت می‌افتند و همچنین کلیه به سرعت آن را از خون پاک می‌کند.

GLP-1، GIP و گلوکاگون هر کدام گیرنده اختصاصی خود را دارند؛ این گیرنده‌ها در بافت‌های مختلف سراسر بدن توزیع شده‌اند. مکانیسم اصلی اثر این پپتیدها تحریک ترشح انسولین است، آن‌هم با وابستگی قطعی به گلوکز. به همین دلیل دور از انتظار نیست که سلول‌های بتای انسولین ساز جزایر پانکراس بالاترین غلظت گیرنده‌های این پپتیدها را در سطح خود دارند.^{۲۱}

GLP-1 از طریق اتصال به یک گیرنده همبسته با پروتئین **G** فعال می‌شود؛ با این فرایند، در درون سلول هدف، **AMP** حلقوی افزایش می‌یابد و به دنبالش آدنیلیل سیکلاز به فعالیت در می‌آید.^{۲۴} این رویداد باعث ایجاد دو تغییر در یون کلسیم (Ca^{2+}) می‌شود: از طریق کانال‌های وابسته به ولتاژ مقدار زیادی یون کلسیم به درون سلول سرازیر می‌شود، از درون مخزن‌های درون سلولی هم مقدار زیادی یون کلسیم آزاد می‌گردد؛ نتیجه این فرایند، فعال شدن **Epac2** در درون سلول بتا است (**Epac2** پروتئین تبادلی است که مستقیماً توسط **cAMP** فعال می‌شود). **GIP** نیز به گیرنده اختصاصی همبسته با پروتئین **G** خود متصل می‌شود و مسیرهای مشابهی را فعال می‌کند، اگرچه در سلول‌های جزایر پانکراس وابستگی بیشتری به کانال‌های پتاسیمی **ATP-sensitive** نسبت به **GLP-1** دارد.^{۲۱،۲۴}

این مجموعه گسترده از مسیرها و تعاملات، اهداف مناسبی را برای کنترل هیپرگلیسمی و همچنین اضافه‌وزن فراهم کرده است.

ویژگی‌های کاهش‌دهنده قند خون **GLP-1**

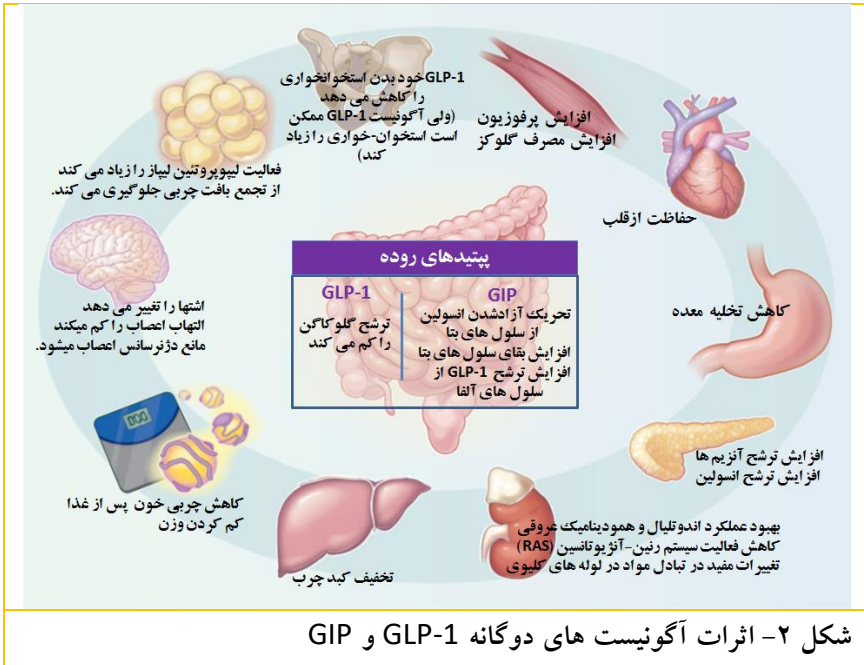
و سایر آگونیست‌های گیرنده اینکرتین

GLP-1 و **GIP** به‌طور مستقیم ترشح انسولین را افزایش می‌دهند، اما همچنین گلوکاگون را مهار می‌کنند و مکانیسم‌هایی را به فعالیت در می‌آورند که موجب بقا و تکثیر سلول‌های بتای انسولین ساز پانکراس و تثبیت جمعیت آنها می‌شود.^{۲۱،۲۴}

GLP-1 همچنین تخلیه معده را کند می‌کند، و حرکات معده را کاهش می‌دهد که هر دو می‌توانند باعث کاهش سطح گلوکز پلاسما شوند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** ممکن است میکروبیوتای روده را تعدیل کنند و از این طریق تحمل گلوکز را بهبود بخشند، هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.^{۲۵} آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** اثر مستقیمی بر پاسخدهی عضله یا بافت چربی نسبت به انسولین ندارند، اما از طریق تغییر در متابولیسم چربی، به‌طور غیرمستقیم بر تحمل گلوکز اثر می‌گذارند. از سوی دیگر، **GIP** می‌تواند **AKT** (پروتئین کیناز B) را فعال کند که این امر انتقال ناقل گلوکز نوع ۴ (**GLUT4**) به غشای سلولی را افزایش می‌دهد و جذب گلوکز در آدیپوسیت‌ها را تقویت می‌کند.^{۲۶} ترشح **GIP** باعث می‌شود چربی به مقدار بیشتری ذخیره شود، و از این طریق، با افزایش لیپوژنز جدید و تحریک لیپوپروتئین لیپاز آدیپوسیت‌ها، سطح اسیدهای چرب آزاد در گردش خون را کاهش دهد.^{۲۷،۲۸} آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** و **GIP** با داشتن این ویژگی‌ها، هرگاه توام مصرف شوند، تاثیر بیشتری در بهبود تحمل گلوکز خواهند داشت.

گلوکاگون برخلاف **GIP** و **GLP-1**، خود هورمونی است که با انسولین مقابله می‌کند و با تحریک گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز در کبد، سطح قند خون را افزایش می‌دهد. با این حال، به دلیل اثر مستقیمی که بر هیپوتالاموس و نترومدیال دارد، احساس سیری را نیز افزایش می‌دهد.^{۲۶} نکته قابل توجه این است که گلوکاگون یا آگونیست‌های آن، که از طریق گیرنده گلوکاگون عمل می‌کنند، می‌توانند به‌عنوان عوامل کمکی سودمند در درمان‌های ترکیبی با دوزهای ثابت مورد استفاده قرار گیرند؛ مخصوصاً به این دلیل که گلوکاگون قادر است تجمع چربی داخل کبدی را کاهش دهد و لیپولیز را زیاد کند. در مجموع، آگونیست‌های گیرنده **GLP-1**، چه به‌تنهایی و چه همراه با آگونیست‌های **GIP**، از طریق تحریک مستقیم ترشح

انسولین و همچنین اثرات غیرمستقیم بر متابولیسم چربی، تخلیه معده و حرکات دستگاه گوارش، تأثیرات عمیقی در تنظیم قند خون دارند.



آگونیست های گیرنده GLP-1 و سیستم عصبی مرکزی

یکی دیگر از ویژگی های مهم آگونیست های گیرنده GLP-1 تاثیر آن ها بر مراکز عصبی هیپوتالاموس است که از آن طریق قند خون را تحت کنترل در می آورند و وزن بدن را حفظ می کنند. گیرنده های GLP-1 به مقدار زیاد در هسته Arcuate وجود دارند؛ این ناحیه حاوی پروتئین وابسته به آگوتی (AgRP) و نوروپپتید Y است. همین گیرنده ها همچنین در بخش هایی از هیپوتالاموس یافت می شوند؛ در این بخش از هیپوتالاموس GLP-1 نیز تولید می شود ، البته فکر می کنند محل تولید GLP-1 در دستگاه عصبی عمدتاً در ساقه مغز است. گیرنده های اینکرتین ها، از راهی مستقل از تأثیری که بر کنترل قند خون دارند، وزن بدن و مصرف غذا را

تنظیم می‌کنند. تزریق مستقیم **GLP-1** به هسته پاراونتریکولار، باعث ایجاد احساس سیری می‌شود، و از آنجایی که هسته‌های پرو-اوپیوملانواکورتین (**POMC**) نیز گیرنده‌های **GLP-1** را بیان می‌کنند، این پپتید موجب بی‌اشتهایی هم می‌شود.^{۲۹}

هسته **Arcuate** به دلیل دارا بودن تعداد فراوان گیرنده‌های **GLP-1**، از طریق تنظیم برون‌ده گلوکز از کبد، سطح گلوکز را کنترل می‌کند. (در هسته پاراونتریکولار چنین پدیده‌ای وجود ندارد.) افزون بر این، طبق شواهد موجود **GLP-1** از طریق هم هسته پاراونتریکولار و هم هسته قوسی، سوخت سوسترها را هم تغییر می‌دهد، به‌گونه‌ای که متابولیسم به سمت اکسیداسیون چربی و کاهش نسبت تبادل تنفسی سوق پیدا می‌کند.^{۳۰}

تأثیر بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله

کارآزمایی‌های تصادفی‌شده شاهددار با دارونما درباره آگونیست‌های گیرنده-**GLP** 1 شواهد محکمی در حمایت از قابل استفاده بودن این داروها ارائه کرده‌اند؛ به‌طوری که می‌توان گفت این داروها نوعی انقلاب کوچک در نحوه مدیریت دیابت نوع ۲ ایجاد کرده‌اند.

پس از کارآزمایی‌های فاز ۳ برای گرفتن تأییدیه مصرف داروی اگزوناتاید به صورت زیرجلدی دو بار در روز، نوع طولانی‌اثر این ترکیب در کارآزمایی فاز ۱ و ۲ **DURATION-1** (اثرات اگزوناتاید طولانی‌رهنش بر کنترل گلوکز و ایمنی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲) مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه یک کارآزمایی تصادفی‌شده بود که شامل یک فاز شاهددار ۳۰ هفته‌ای می‌شد؛ در آن، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که درمان‌های کاهنده قند خون مانند متفورمین یا سولفونیل‌اوره دریافت کرده بودند، به‌طور تصادفی به دریافت اگزوناتاید طولانی‌اثر (۲ میلی‌گرم یک بار در هفته) یا اگزوناتاید کوتاه‌اثر (۱۰ میکروگرم دو بار در روز) اختصاص یافتند.^{۳۱، ۱۹}

سطح هموگلوبین گلیکوزیله (**HbA1c**) به میزان ۱۰۵ تا ۱۰۹ درصد کاهش یافت، و بیشترین اثر مربوط به اگزوناتاید طولانی‌اثر بود. مطالعات بعدی با لیراگلتاید تأیید کردند که آگونیست‌های طولانی‌اثر گیرنده **GLP-1** نسبت به درمان‌های متداول، اثرات قوی‌تر و پایدارتری در کاهش قند خون دارند و از اگزوناتاید نیز برتر هستند.^{۳۲، ۳۳} کارآزمایی ۵۶ هفته‌ای **SUSTAIN 3** نشان داد که سماگلتاید با دوز ۱ میلی‌گرم به صورت هفتگی، سطح هموگلوبین گلیکوزیله را به طور معنی‌داری بیشتر از اگزوناتاید طولانی‌اثر رهش با دوز ۲ میلی‌گرم هفتگی کاهش می‌دهد.^{۳۴}

در مطالعه **PIONEER 2**، سماگلتاید خوراکی در کاهش **HbA1c** نسبت به امپاگلیفلوزین — که یک مهارکننده ناقل مشترک سدیم - گلوکز نوع ۲ (**SGLT2**) است — برتری داشت.^{۳۵} سایر کارآزمایی‌های بزرگ‌تر نیز به وضوح برتری آگونیست‌های طولانی‌اثر گیرنده **GLP-1** را نسبت به سایر درمان‌های خط دوم دیابت نوع ۲، علاوه بر متفورمین، نشان دادند.^{۳۶}

تیرزپاتاید نخستین آگونیست دوگانه گیرنده‌های **GLP-1** و **GIP** بود که بر اساس نتایج کارآزمایی **SURPASS-1** (مطالعه تیرزپاتاید [**LY3298176**] در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که تنها با رژیم غذایی و ورزش کنترل نشده بودند)، برای درمان دیابت نوع ۲ تأیید شد. این مطالعه یک کارآزمایی تصادفی شده شاهددار با دارونما بود که در آن تیرزپاتاید با دوزهای هفتگی ۵، ۱۰ یا ۱۵ میلی‌گرم، همراه با متفورمین، برای درمان دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲).

تیرزپاتاید سطح هموگلوبین گلیکوزیله (**HbA1c**) را تا ۲ واحد درصد کاهش داد و در تمام دوزها نسبت به دارونما برتری داشت.^{۳۷} پس از ۴۰ هفته، تقریباً ۹۰٪ شرکت‌کنندگان به سطح **HbA1c** کمتر از ۷،۰٪ رسیدند؛ تغییری که با کاهش وزن چشمگیر همراه بود.

در کارآزمایی بعدی **SURPASS-2**، تیرزپاتاید با دوزهای هفتگی ۵، ۱۰ یا ۱۵ میلی‌گرم با سماگلوتاید با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در هفته مقایسه شد. دوز ۱۵ میلی‌گرمی تیرزپاتاید نسبت به سماگلوتاید برتری نشان داد.^{۳۸}

کاهش **HbA1c** مشابه آنچه در مطالعات **SURPASS** مشاهده شد، در یک متآنالیز اخیر از کارآزمایی‌های تصادفی‌شده تیرزپاتاید (۱۵ میلی‌گرم هفتگی) نیز گزارش شد.^{۳۵} در آن تحلیل، تیرزپاتاید از نظر پائین نگه‌داشتن سطح گلوکز خون، عملکردی مشابه سماگلوتاید با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم هفتگی داشت.^{۳۹} علاوه بر این، هر سه دوز تیرزپاتاید در کنترل هیپرگلیسمی نسبت به انسولین‌های طولانی‌اثر یا فوق‌طولانی‌اثر برتری داشتند. در سال‌های اخیر، رتاتروتاید (**Retatrutide**)، به‌عنوان یک آگونیست سه‌گانه نسل سوم برای گیرنده‌های **GLP-1**، **GIP** و گلوکاگون، در یک کارآزمایی تصادفی‌شده بزرگ فاز ۲ در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، اثرات بسیار مطلوبی در کاهش قند خون نشان داد و نسبت به هر دو گروه دارونما و دولاگلوتاید برتری داشت.^{۴۰}

در پی توسعه آگونیست‌های دوگانه و سه‌گانه جدید، چندین الگوریتم درمانی تازه برای استفاده از آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** مطرح شده‌اند. به‌طور مشخص، اکنون ممکن است بتوان از این داروها برای پیشگیری از تبدیل پیش‌دیابت به دیابت استفاده کرد (طی یک دوره ۳ ساله از هر سه فرد پیش‌دیابتی یک نفر دچار دیابت می‌شود).^{۴۱} طبق گزارش‌های اولیه، آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** ممکن است بتوانند اختلال تحمل گلوکز را در مرحله ۲ دیابت نوع ۱ معکوس کنند؛ مرحله‌ای که با وجود اتوانتی‌بادی‌های مرتبط با دیابت و دیس‌گلیسمی، هنوز علائم بالینی بیماری ظاهر نشده‌اند.^{۴۲}

اثرات قلبی و کلیوی

کنترل دقیق قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با کاهش بروز حوادث عمده قلبی‌عروقی (**MACE**) و نیز کاهش پیشرفت به نارسایی کلیه همراه

بوده است.^{۴۳، ۴۴} بنابراین، جای تعجب نیست که کارآزمایی‌ها نشان داده‌اند آگونیست‌های گیرنده GLP-1 نه تنها سطح هموگلوبین گلیکوزیله را کاهش می‌دهند، بلکه پیامدهای قلبی و کلیوی را نیز بهبود می‌بخشند.^{۴۵-۵۴}

علاوه بر این، به نظر می‌رسد مکانیسم‌های مسئول این اثرات سودمند، فراتر از صرف بهبود غلظت گلوکز خون باشند. برای مثال، GLP-1 با افزایش عملکرد اندوتلیال، ایجاد اتساع عروقی و کاهش مقاومت عروق گردش خون عمومی، جریان خون میکروواسکولار را بهبود می‌بخشد. مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ آگونیست‌های گیرنده GLP-1 می‌توانند فشار خون را هم به‌طور مستقیم و هم به‌طور غیرمستقیم از طریق کاهش وزن و کاهش فعالیت سمپاتیک کاهش دهند.^{۴۵}

کارآزمایی LEADER نشان داد که داروی لیراگلویتاید در رابطه با پیامدهای عمده قلبی-عروقی (MACE)، نه تنها نسبت به دارونما عملکرد ضعیف‌تری نداشت، بلکه برتری خود را نیز به اثبات رساند.^{۴۶} دو کارآزمایی مهم درباره سماگلویتاید — (کارآزمایی ارزیابی پیامدهای قلبی-عروقی و سایر پیامدهای بلندمدت سماگلویتاید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲) و PIONEER 6 (نوآوری پپتیدی برای درمان زودهنگام دیابت) — بیمارانی مبتلا به دیابت نوع ۲ با خطر بالای عوارض آترواسکلروتیک را وارد مطالعه کردند.^{۴۷، ۴۸} در مطالعه SUSTAIN 6 تعداد ۳۹۲۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت داشتند که ۸۳٪ آن‌ها سابقه بیماری قلبی-عروقی، بیماری مزمن کلیه (CKD) یا هر دو را داشتند. این مطالعه نشان داد که سماگلویتاید تزریقی هفتگی، خطر MACE را — که شامل مرگ قلبی-عروقی، انفارکتوس غیرکشنده میوکارد یا سکته مغزی غیرکشنده بود — به میزان ۲۶٪ کاهش می‌دهد. در مطالعه PIONEER 6، سماگلویتاید خوراکی در کاهش MACE نسبت به دارونما کم اثرتر نبود، اما به سطح برتری آماری نرسید.

در مطالعه‌ای دیگر روی افراد مبتلا به چاقی و دارای خطر بالای بیماری قلبی عروقی، سماگلوتاید با دوز ۲۰۴ میلی‌گرم در هفته نسبت به دارونما در کاهش نقطه پایانی ترکیبی شامل مرگ قلبی عروقی، انفارکتوس غیرکشنده میوکارد یا سکنه مغزی غیرکشنده برتری داشت.^{۴۹} در جدیدترین مطالعه، یعنی کارآزمایی پیامدهای قلبی عروقی سماگلوتاید (SOUL)، که نزدیک به ۱۰،۰۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را وارد مطالعه کرد، سماگلوتاید خوراکی با دوز حداکثر ۱۴ میلی‌گرم در روز، خطر بروز حوادث قلبی عروقی را ۱۴٪ کاهش داد.^{۵۰} در مطالعه‌ای دیگر، مشخص شد که تیرزپاتاید میزان مرگ‌ومیر — که بخشی از نقطه پایانی ترکیبی در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب بود — را کاهش می‌دهد.^{۵۱} به‌طور کلی، میانگین مدت زمان کارآزمایی‌های اصلی مداخله‌ای GLP-1 در زمینه خطرات قلبی عروقی، حدود ۳ سال بوده است؛ بنابراین، هنوز به مطالعات طولانی‌مدت‌تر نیاز وجود دارد. کارآزمایی‌هایی که در دل مطالعات پیامدهای قلبی عروقی یادشده و نیز در قالب مطالعات مستقل انجام شدند، شواهدی ارائه کردند مبنی بر اینکه پیشرفت بیماری مزمن کلیه (CKD) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با سرعت کمتری رخ می‌دهد یا حتی قابل پیشگیری است. پیشرفت CKD به‌طور متوسط حدود ۳ سال به تأخیر افتاد و در برخی موارد، اساساً از پیشرفت بیماری جلوگیری شد.

اثرات محافظتی کلیوی لیراگلوتاید، دولاگلوتاید و سماگلوتاید هم مستقیم و هم غیرمستقیم هستند و به نظر می‌رسد بخشی از این اثرات مستقل از بهبود تحمل گلوکز باشد. از نظر اثرات مستقیم، بهبود عملکرد اندوتلیال، تغییرات سودمند در تبادل املاح در توبول‌های کلیوی، کاهش فعال‌سازی سیستم رنین - آنژیوتانسین و کاهش فشار خون، همگی در کاهش شیوع CKD در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 درمان می‌شدند نقش داشتند.^{۵۲،۵۳} در کارآزمایی LEADER، لیراگلوتاید با کاهش ماکروآلبومینوری و نیز کاهش میزان بروز و شیوع بیماری کلیوی دیابتی همراه بود، اگرچه میزان نیاز مداوم به درمان

جایگزینی کلیه و دو برابر شدن کراتینین سرم در گروه لیراگلویتاید تفاوتی با دارونما نداشت.^{۵۵} نتایج مشابهی در یک تحلیل جستجوگرانه از کارآزمایی REWIND (بررسی حوادث قلبی-عروقی با یک اینکرتین هفتگی در دیابت) برای دولاگلویتاید مشاهده شد.^{۵۴} در مطالعه SUSTAIN 6 نیز سماگلویتاید بروز نفروپاتی تازه یا وخیم شدن نفروپاتی موجود را کاهش ۳۶ درصد کاهش داد، و تقریباً با ۵۰ درصد کاهش در ماکروآلبومینوری همراه بود، اما تفاوت معنی‌داری در میزان نیاز به درمان مداوم جایگزینی کلیه مشاهده نشد.^{۴۷} نکته قابل توجه اینکه، در یک متآنالیز شامل این سه مطالعه و سایر کارآزمایی‌هایی که لااقل ۵۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را وارد کرده بودند، و همچنین مطالعه SELECT که افراد فاقد دیابت اما مبتلا به چاقی و دارای عوامل خطر قلبی-عروقی را شامل می‌شد، یک نقطه پایانی ترکیبی کلیوی شامل نارسایی کلیه، به‌طور معنی‌داری (۱۸٪) کاهش یافت.^{۴۷} در ژانویه ۲۰۲۵، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) سماگلویتاید را برای کاهش خطر بیماری کلیوی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ تأیید کرد.

آگونیست‌های گیرنده GLP-1 و کاهش وزن

در نخستین کارآزمایی‌های فاز ۳ اگزوناتاید، کاهش وزن خفیفی گزارش شد.^{۱۶-۱۸} افزون بر این، چندین پژوهشگر گزارش کردند که بیماران دریافت‌کننده اگزوناتاید نه تنها کنترل بهتر قند خون داشتند، بلکه وزن بدنشان نیز کاهش می‌یافت؛ موضوعی که زمینه‌ساز انجام کارآزمایی‌های بزرگ‌تر با تمرکز بر کاهش وزن شد.^{۴۷}

نتایج این کارآزمایی‌های بالینی چشمگیر بود. علاوه بر این، توسعه آنالوگ‌های ترکیبی باعث افزایش توجه به این داروها شد و در نتیجه، دیدگاه چاقی به‌عنوان یک «بیماری» و نه صرفاً یک «حالت» بیش از پیش تقویت شد.

در ابتدا، پنج کارآزمایی هر دوسو بی‌خبر، تصادفی-شده شاهددار با دارونما درباره لیراگلویتاید انجام شد که با عنوان مطالعات SCALE (شواهد لیراگلویتاید در سیری و چاقی بالینی) شناخته می‌شوند. این مطالعات بیش از ۵۰۰۰ شرکت‌کننده را شامل

می‌شدند؛ برخی مبتلا به دیابت نوع ۲ و برخی دیگر مبتلا به چاقی بدون دیابت بودند.^{۵۶} مطالعات SCALE به‌طور متوسط کاهش وزن بدن در حدود ۵٪ را با لیراگلو تاید نشان دادند. متعاقباً، در سال ۲۰۱۴، لیراگلو تاید به نخستین آگونیست گیرنده GLP-1 تبدیل شد که برای درمان چاقی تأیید شد. همانند مطالعات SCALE، مطالعات STEP (اثر درمانی سماگلو تاید در افراد مبتلا به چاقی) — که مجموعه‌ای از کارآزمایی‌های هماهنگ‌شده سماگلو تاید در افراد مبتلا به چاقی بودند — نیز بیش از ۵۰۰۰ شرکت‌کننده را شامل می‌شدند.^{۵۷} شرکت‌کنندگان به‌صورت تصادفی برای دریافت سماگلو تاید زیرجلدی (۲۰۴ میلی‌گرم یک‌بار در هفته) یا دارونما به مدت ۶۸ هفته تخصیص یافتند. تمامی گروه‌ها مداخله در سبک زندگی نیز دریافت کردند. در مطالعه STEP 1، میانگین کاهش وزن بدن با سماگلو تاید ۱۴٫۹٪ بود، در حالی که این میزان در گروه دارونما ۲٫۴٪ گزارش شد.^{۵۸} بر اساس این داده‌ها، سماگلو تاید در سال ۲۰۲۱ برای درمان چاقی تأیید شد. نکته قابل توجه اینکه، در مطالعه STEP 4 پس از قطع سماگلو تاید، بازگشت وزن از نظر بالینی قابل توجه مشاهده شد.^{۵۹} سماگلو تاید (۲۰۴ میلی‌گرم یک‌بار در هفته) همچنین موجب کاهش عوامل متابولیک مرتبط با بیماری کبدی، به‌ویژه فیروز کبدی، در بیماران مبتلا به چاقی شد.^{۶۰} تیرزپاتاید در نوامبر ۲۰۲۳ به‌عنوان درمان کاهش وزن تأیید شد؛ با دوز آغازین ۲٫۵ میلی‌گرم در هفته که به تدریج تا دوز ۱۵ میلی‌گرم در هفته افزایش می‌یافت.^{۶۱} این تأیید بر پایه نتایج کارآزمایی فاز ۳ SURMOUNT-1 انجام شد که در آن، ۲۵۳۹ بزرگسال فاقد دیابت به مدت ۷۲ هفته با تیرزپاتاید درمان شدند و دوز دارو هر ۴ هفته تا حداکثر ۱۵ میلی‌گرم در هفته افزایش می‌یافت.^{۶۱} تیرزپاتاید موجب کاهش وزن بدن به میزان ۱۵ تا ۲۱٪ شد، در حالی که این میزان در گروه دارونما ۳٪ بود. همچنین، تیرزپاتاید در دوزهای مورد تأیید فعلی، در کاهش وزن بدن از سماگلو تاید مؤثرتر بود و کاهش وزن اضافی در محدوده ۵٫۲۷ تا ۹٫۵۷ کیلوگرم ایجاد کرد. از نظر مقایسه میان

داروها و دوزها، تیرزپاتاید با دوزهای ۱۵، ۱۰ و ۵ میلی‌گرم، به ترتیب اثربخشی بیشتری نسبت به سماگلوتاید با دوزهای ۲۰۰، ۱۰۰ و ۰۰۵ میلی‌گرم نشان داد.^{۶۲}

درمان با تیرزپاتاید همچنین منجر به بهبود بالینی قابل توجه «بیماری کبدی مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک» (که پیش‌تر کبد چرب غیرالکلی نامیده می‌شد) شد؛ بیماری‌ای که به‌طور شایع همراه با چاقی دیده می‌شود.^{۶۳}

رتاتروتاید، آگونیست سه‌گانه نسل سوم-GLP-1-GIP گلوکاگون که پیش‌تر به آن اشاره شد، نیز باعث کاهش وزن نزدیک به ۲۵٪ شد؛ مقداری که به‌طور معنی‌داری بیشتر از دولاگلوتاید در دوزهای بالاتر از ۴ میلی‌گرم در هفته (تا ۱۲ میلی‌گرم در هفته) بود.^{۵۲} افزون بر اثرات کاهش وزن، درمان با رتاتروتاید همچنین به بهبود بالینی قابل توجه «بیماری کبدی مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک» منجر شد.^{۶۴}

در مجموع، این داده‌ها نشان می‌دهند که درمان با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 در افراد مبتلا به چاقی بسیار مؤثر است — البته با ملاحظاتی. برای جلوگیری از بازگشت وزن، نوعی درمان نگهدارنده مورد نیاز است، اما اینکه چه درمانی و برای چه مدت باید ادامه یابد، هنوز مشخص نیست. علاوه بر این، کاهش وزن ناشی از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 با کاهش «توده بدون چربی بدن» نیز همراه است؛ موضوعی که ممکن است اثرات کوتاه‌مدت و بلندمدتی بر عضله و استخوان داشته باشد.

عوارض جانبی

عوارض جانبی آگونیست‌های اینکرتینی به‌خوبی شناخته شده‌اند و بروز آن‌ها نیز غیرشایع نیست (جدول ۱). شایع‌ترین عوارض، عوارض گوارشی هستند که تقریباً در تمامی کارآزمایی‌های مربوط به آگونیست‌های گیرنده GLP-1 و آگونیست‌های دوگانه GLP-1-GIP، به‌ویژه در دوره افزایش تدریجی دوز، گزارش شده‌اند.

این عوارض شامل تهوع، اسهال، یبوست و استفراغ هستند که اغلب در ۸ هفته نخست درمان رخ می‌دهند. از آنجا که مکانیسم اثر آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** کند کردن حرکات معده و روده برای کاهش جذب گلوکز است، بروز تهوع و یبوست با این داروها دور از انتظار نیست.

در مورد عوارض جدی، باقی ماندن محتویات معده از نظر تئوریک می‌تواند به آسپیراسیون ریوی، به‌ویژه هنگام جراحی، منجر شود.^{۶۵} بیشتر کارآزمایی‌های بالینی آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** میزان خروج از مطالعه‌ای در حدود ۴ تا ۸٪ را نشان داده‌اند که عمدتاً ناشی از عوارض گوارشی بوده است؛ البته باید توجه داشت که مدت این کارآزمایی‌ها اغلب یک سال یا کمتر بوده است.

در این مطالعات، شیوع بیماری‌های کیسه صفرا در گروه دریافت‌کننده آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** بیشتر از گروه دارونما بود. در یک متاآنالیز شامل ۷۶ کارآزمایی و بیش از ۱۰۰،۰۰۰ شرکت‌کننده، خطر بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی در مصرف‌کنندگان آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** حدود ۱۰۵ برابر بیشتر از دارونما گزارش شد؛ به‌ویژه در دوزهای بالاتر و مدت درمان طولانی‌تر با این داروها.^{۶۶}

هیپوگلیسمی در بیمارانی که چندین داروی ضد دیابت، از جمله آگونیست‌های گیرنده **GLP-1**، دریافت می‌کنند شایع است، اما معمولاً فقط در حضور سایر داروهای کاهنده قند خون رخ می‌دهد. با این حال، در مطالعه‌ای که اخیراً توسط وزارت امور کهنه‌سربازان ایالات متحده منتشر شد، زمانی که سایر داروهای ضد دیابت همزمان مصرف نمی‌شدند، ارتباطی میان هیپوگلیسمی و آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** مشاهده نشد.^{۶۷}

پانکراتیت به‌صورت موردی به‌عنوان یک عارضه نادر در ارتباط با آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** گزارش شده است که احتمالاً در برخی موارد در نتیجه کوله‌سیستیت رخ می‌دهد؛ با این حال، شواهد حاصل از کارآزمایی‌های

تصادفی شده شاهددار بلندمدت، تفاوت بالینی معناداری میان این داروها و دارونما نشان نداده‌اند. در کارآزمایی **SURMOUNT-1** مربوط به تیرزپاتاید، چهار مورد پانکراتیت گزارش شد (یک مورد در هر یک از گروه‌های دوز مختلف و یک مورد نیز در گروه دارونما). در یک مرور و متاآنالیز از مطالعات لیراگلو تاید و سماگلو تاید در مقایسه با ترکیب نالترکسون-بوپروپیون، که بر اساس پرونده‌های الکترونیک سلامت ۱۶ میلیون نفر انجام شده بود، تعداد موارد گزارش شده پانکراتیت در مصرف‌کنندگان آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** بیشتر بود.^{۶۸}

شواهدی مبنی بر افزایش بروز نئوپلاسم‌ها، سرطان یا مرگ ناشی از مصرف آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** وجود ندارد. در واقع، کاهش وزن بدن ممکن است در نهایت به کاهش خطر برخی سرطان‌های مرتبط با چاقی منجر شود.

کاهش توده بدون چربی بدن (**Lean Mass**) یکی از عوارض مهم و پایدار ناشی از کاهش وزن طولانی‌مدت، از جمله در اثر مصرف آگونیست‌های گیرنده **GLP-1**، به شمار می‌رود.^{۶۹} مطالعات اندکی درباره پیامدهای بلندمدت این مسئله، به‌ویژه از نظر عملکرد عضلانی و سلامت استخوان، وجود دارد. در یک گزارش اخیر، پس از ۵۲ هفته درمان با لیراگلو تاید، کاهش قابل توجهی معادل ۱٪ در تراکم معدنی استخوان در استخوان ران و ستون فقرات مشاهده شد.^{۷۰} این کاهش تراکم استخوان احتمالاً ناشی از افزایش استخوان‌خواری بوده است؛ پدیده‌ای که در درمان با سماگلو تاید نیز گزارش شده است.^{۷۱} برای تعیین اینکه آیا خطر شکستگی استخوان در درازمدت افزایش می‌یابد یا خیر، انجام مطالعات طولانی‌مدت ضروری است.

تعیین کاربرد مناسب آگونیست‌های گیرنده **GLP-1**

کارآزمایی‌های مربوط به آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** برای کنترل قند خون و کاهش وزن بسیار موفق بوده‌اند. بر این اساس، استفاده زودهنگام از آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** به صورت تکی، ترکیبی، یا به‌عنوان عوامل دوگانه‌اثر — به‌عنوان یک رویکرد خط اول پیشنهاد شده است.

بدون تردید، با ظهور این داروها، توصیه دیرینه استفاده اولیه از متفورمین به صورت تک‌درمانی در دیابت نوع ۲ می‌تواند مورد بازنگری قرار گیرد؛ هرچند هزینه درمان باید در نظر گرفته شود.

با توجه به یافته‌های مطالعات اخیر فاز ۳ که شواهدی از محافظت کلیوی و قلبی عروقی ارائه کرده‌اند، می‌توان استفاده اولیه از یک آگونیست گیرنده **GLP-1**، یک آگونیست دوگانه مانند تیرزپاتاید، یا ترکیب یک مهارکننده **SGLT2i** با یک آگونیست گیرنده **GLP-1** را مدنظر قرار داد. علاوه بر این، اثربخشی چشمگیر آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** در کاهش وزن به‌طور گسترده مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، پرسش‌هایی مانند اینکه چه افرادی باید این درمان‌ها را دریافت کنند و مدت درمان تا چه زمانی باشد، همچنان در حال بررسی و تکامل است.^{۷۲} در واقع، استفاده از آگونیست‌های **GLP-1** تاکنون موجب کمبود عرضه این داروها شده است؛ به‌ویژه به این دلیل که همچنان کاهش وزن چشمگیری با مصرف آن‌ها مشاهده می‌شود.^{۷۳} جدول ۲ فهرستی از آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** را که در حال حاضر تأیید شده‌اند یا تحت توسعه قرار دارند، ارائه می‌کند.

اگرچه این گسترش روزافزون گزینه‌های درمانی نشان‌دهنده خوشبینی نسبت به این داروها به‌عنوان درمان‌های مؤثرتر برای افراد مبتلا به چاقی و دیابت نوع ۲ است، اما هنوز اطلاعات اندکی درباره مزایا و پروفایل واقعی خطرات بلندمدت این داروها وجود دارد. عوارض گوارشی مشاهده‌شده در کارآزمایی‌های بالینی و در میان افراد تحت درمان، نگرانی‌هایی را درباره پایداری طولانی‌مدت به درمان بازگشت وزن پس از قطع دارو ایجاد کرده است.^{۷۴} این مسائل پرسش‌های بی‌پاسخ دیگری را مطرح می‌کنند؛ از جمله اینکه آیا این داروها بهتر است به‌صورت دائمی یا دوره‌ای استفاده شوند، و اینکه آیا استفاده از میکرودوزها با مقدار کمتر دارو یا دفعات تجویز کمتر نیز می‌تواند مؤثر باشد یا خیر.

در نهایت، پرسش‌هایی درباره مسائل حقوقی و پزشکی مربوط به تهیه ترکیبی (compounding) (ویال‌های قابل کشیدن با سرنگ مخصوص، مثل ویال‌های انسولین) این داروها برای افزایش توان پرداخت بیماران، در حالی که اثربخشی آن‌ها حفظ شود، همچنان باقی است.

آگونیست‌های گیرنده GLP-1 و عدالت در سلامت

بعضی از جمعیت که کمتر مورد توجه قرار می‌گیرند، اغلب به دلایل مختلف از کارآزمایی‌های بالینی کنار گذاشته می‌شوند؛ بنابراین، تعمیم اثربخشی تقریباً هر دارو یا مداخله‌ای ناگزیر باید با احتیاط انجام شود. این مسئله به‌ویژه در مورد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاقی اهمیت دارد، زیرا بخش بزرگی از مبتلایان به این بیماری‌ها را افراد اسپانیایی‌تبار و سیاه‌پوست تشکیل می‌دهند. نکته مهم این است که اگرچه جذب اعضای گروه‌های اقلیت در کارآزمایی‌های بزرگ طی دهه گذشته تا حدی بهبود یافته است، اما جمعیت شرکت‌کننده در این مطالعات اغلب بازتاب‌دهنده واقعی جمعیت‌های درگیر با بیماری نیستند.

در یکی از زیرمطالعات کارآزمایی SURPASS-1 که بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را وارد مطالعه کرده بود، شرکت‌کنندگان اسپانیایی‌تبار از نظر کاهش وزن و کاهش سطح گلوکز، پاسخ‌هایی مشابه شرکت‌کنندگان سفیدپوست غیر اسپانیایی‌تبار نشان دادند.^{۶۶} با این حال، مطالعات اندکی اثربخشی آگونیست‌های گیرنده GLP-1 را در جمعیت‌های اقلیت بررسی کرده‌اند یا تعداد کافی از شرکت‌کنندگان سیاه‌پوست یا اسپانیایی‌تبار را در کارآزمایی‌های بزرگ وارد کرده‌اند تا بتوان نتیجه‌گیری‌های بالینی معناداری درباره اثربخشی انجام داد.

هزینه بالای آگونیست‌های جدید گیرنده GLP-1 نیز این نگرانی را پیچیده‌تر می‌کند. با افزایش شواهد درباره ایمنی و اثربخشی درمان‌های طولانی‌مدت، لازم است تعدیل قیمت‌ها و برنامه‌هایی برای توزیع گسترده‌تر این داروها در میان جمعیت‌هایی که در کارآزمایی‌ها نماینده کمتری داشته‌اند، در نظر گرفته شود.

نتیجه گیری

در مجموع، داده‌های بالینی مربوط به داروهای مبتنی بر اینکرتین اکنون این داروها را در صدر گزینه‌های درمانی برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ یا چاقی (یا هر دو) قرار داده‌اند. توسعه آگونیست‌های جدید دوگانه و سه‌گانه گیرنده **GLP-1** نشان می‌دهد که داروهای مؤثر دیگری نیز ممکن است پس از گذراندن کارآزمایی‌های دقیق فاز ۲ و فاز ۳ تأیید شوند.^{۷۵،۷۶} شواهد قوی حاصل از کارآزمایی‌های بزرگ فاز ۳ و متاآنالیزهای متعدد، نقش آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** را در تثبیت سطح گلوکز خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و همچنین ایجاد کاهش وزن بالینی معنادار تأیید می‌کنند.^{۴۷،۷۷} به همین ترتیب، اثرات محافظتی بلندمدت این داروها بر پیامدهای قلبی-عروقی و کلیوی نیز چشمگیر بوده است. اگرچه داده‌های ایمنی گزارش شده تا حد زیادی اطمینان‌بخش هستند، اما مطالعات بلندمدت بیشتری مورد نیاز است؛ به‌ویژه با تمرکز بر بازگشت وزن و تغییرات توده عضلانی و استخوانی. همچنین، رعایت عدالت در سلامت، هم در کارآزمایی‌های بالینی و هم در بازار دارویی، ضروری است تا افرادی که به این داروها نیاز دارند، به‌طور گسترده‌تری در دسترس و تحت پوشش قرار گیرند. علاوه بر این، آگونیست‌های گیرنده-**GLP-1** 1 در هدف‌گیری سایر اختلالات نیز امیدبخش به نظر می‌رسند؛ از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو، بیماری متابولیک کبد، نارسایی قلبی و سرطان. آینده این آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** امیدوارکننده به نظر می‌رسد؛ چرا که وارد نیم‌قرن دوم مطالعه و توسعه خود می‌شوند.

نکات کلیدی

آگونیست‌های گیرنده-**GLP-1**

• آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه‌گلوکاگون-۱ (**GLP-1**) از طریق افزایش ترشح انسولین وابسته به گلوکز عمل می‌کنند؛ اثری که با آگونیست‌های دوگانه یا سه‌گانه **GLP-1** و همچنین آگونیست‌های گیرنده پپتید انسولین تروپیک وابسته به گلوکز

(GIP) تقویت می شود.

• آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** به‌طور غیرمستقیم سطح گلوکز خون را از طریق کاهش تخلیه معده، مهار ترشح گلوکاگون و کمک به ایجاد میکروبیوم روده‌ای مفید کاهش می‌دهند. • آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** و آگونیست‌های گیرنده **GIP** اثرات مستقیمی بر هسته‌های هیپوتالاموس دارند که موجب افزایش احساس سیری و کاهش وزن می‌شود.

• کارآزمایی‌های تصادفی‌شده شاهددار بزرگ مقیاس نشان داده‌اند که آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی و پیشرفت به نارسایی کلیه را در افراد پرخطر و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهند.

• عوارض و اثرات جانبی مرتبط با آگونیست‌های گیرنده **GLP-1** عمدتاً گوارشی هستند، اما شامل کاهش توده عضلانی و استخوانی نیز می‌شوند.

جدول ۲- آگونیستهای گیرنده GLP-1 و آگونیستهای دوگانه و سه گانه مجوز دار و تحت مطالعه	
دارو	توصیف
داروهای تأیید شده	
Dulaglutide (Trulicity)	دارویی با تاثیر درازمدت
Exenatide (Byetta)	دارویی با تاثیر کوتاه مدت، اولین دارو از این سری که در آمریکا مجوز گرفت
Exenatide extended release (Bydureon)	
Liraglutide (Victoza, Saxenda)	دارویی با مدت اثر متوسط
Lixisenatide (Adlyxin)	دوز یکبار در روز
Semaglutide injection (Ozempic)	
Semaglutide tablets (Rybelsus)	برای درمان دیابت
Tirzepatide	آگونیست دوگانه گیرنده، در ۲۰۲۲ برای دیابت نوع ۲ و در ۲۰۲۳ برای چاقی مجوز گرفت
داروهای تحت بررسی	
Retatrutide	GIP, GLP-1, and GLP-1 receptor agonist
Orforglipron	Oral capsule of a chemical GLP-1

	receptor agonist; phase 3 study of orforglipron will end in 2027
Danuglipron	Oral medication, a chemical GLP-1 receptor agonist, entering phase 2 studies
APHD-012	Once-daily oral medication; manufacturer describes it as a distal jejunal-release dextrose bead; phase 2 study nearing completion
ARD-101	Oral medication that works at intestinal bitter-taste receptors, where it activates appetite-suppressing hormones such as GLP-1, GLP-2, and cholecystokinin; phase 2 studies are ongoing
Amycretin	Oral medication that is a dual GLP-1 receptor and amylin agonist; once-daily dose, with subcutaneous injection being developed; phase 2 study stage in progress
Monlunabant	Oral medication, cannabinoid receptor-1 inverse agonist; oncedaily dose; phase 2 study stage in progress
GSBR-1290	Oral GLP-1 medication; phase 2 study stage in progress
Cagrilintide–semaglutide (Cagri-Sema)	Once-weekly injection that combines cagrilintide (amylin mimic) with semaglutide GLP-1 receptor agonist
Ecnoglutide (XW003)	GLP-1 receptor agonist; injectable, once weekly
Mazdutide (IBI362)	GLP-1 receptor agonist that also mimics glucagon; being studied for weight loss and type 2 diabetes in adults; phase 3 studies in China nearing completion
Survodutide	Once-weekly injection; activates GLP-1 and glucagon receptors; action similar to that of mazdutide
VK2735	Once-weekly injection; dual GLP-1 receptor agonist and GIP receptor agonist, similar to tirzepatide; oral version in development
Maridebart cafraglutide (MariTide)	Injectable monthly; mimics GLP-1 receptor agonist but blocks GIP receptor agonists
Bimagrumab	Monoclonal antibody against activin receptors; administered intravenously monthly
این سری از داروها به سرعت در حال دگرگونی و نوآوری هستند. انتظار می رود تعداد بیشتری از آنها را برای ارزیابی و گرفتن مجوز به مقامات تحویل بدهند.	

WWW.hedayatiomami.com

t.me/MHAN_Endocrine