

Antiobezitika nové generace a jejich vliv na kostní zdraví postmenopauzálních žen

Jana Tomasová Studýnková

Revmatologický ústav Praha a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

Obezita představuje celosvětově závažný medicínský i socioekonomický problém. Prevalence nadváhy a obezity v uplynulých třech desetiletích výrazně vzrostla a nyní postihuje téměř jednu třetinu světové populace. Až 70 % žen zažívá během přechodu do menopauzy nárůst tělesné hmotnosti.

Agonisté receptoru pro glukagonu podobnému peptidu-1 (GLP-1RA) představují účinnou farmakoterapii nadváhy a obezity a stali se tak důležitým terapeutickým prostředkem napříč různými populacemi, včetně peri- a postmenopauzálních žen. Dostupná data naznačují, že některé z těchto přípravků mohou příznivě ovlivňovat kostní minerální denzitu a riziko fraktur, avšak specifických studií zaměřených na tuto problematiku je zatím málo.

Cílem následujícího přehledu je shrnout současné poznatky o použití agonistů GLP-1 receptoru u peri- a postmenopauzálních žen a zhodnotit jejich potenciální vliv na kost a její metabolismus.

Klíčová slova: obezita, agonisté GLP-1 receptoru, metabolismus kosti, postmenopauzální osteoporóza, řízení tělesné hmotnosti, riziko fraktur, nedostatek estrogenu.

New generation anti-obesity drugs and bone health in postmenopausal women

Obesity represents a major global medical and socioeconomic challenge. The prevalence of overweight and obesity has increased markedly over the past three decades and currently affects nearly one third of the world's population. Up to 70 % of women experience weight gain during the menopausal transition.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) represent an effective pharmacological treatment for overweight and obesity and have become an important therapeutic option across various populations, including peri- and postmenopausal women. Available data suggest that some of these agents may have a beneficial effect on bone mineral density and fracture risk; however, the number of studies specifically addressing this issue remains limited.

The aim of this review is to summarize current evidence on the use of GLP-1 receptor agonists in peri- and postmenopausal women and to evaluate their potential effects on bone tissue and bone metabolism.

Key words: obesity, GLP-1 receptor agonists, bone metabolism, postmenopausal osteoporosis, weight management, fracture risk, estrogen deficiency.

Úvod

V roce 2020 bylo celosvětově odhadováno přibližně 650–800 milionů osob s obezitou a více než 2 miliardy osob s nadváhou; do roku 2030 se předpokládá další výrazný nárůst prevalence obou kategorií (1). Během přechodu do menopauzy zažívá až 70 % žen nárůst hmotnosti. Nárůst hmotnosti bývá obvykle mírný, v průměru se odhaduje na 2,1 kg. I tento malý přírůstek je však spojen se vznikem dalších komplikací, jako jsou

arteriální hypertenze, inzulinová rezistence či aterogenní dyslipidemie. Klíčovou roli v tomto procesu hraje stárnutí a hormonální změny, zejména pokles hladiny estrogenu. Mezi další identifikované faktory patří: pokles celkového energetického výdeje, zvýšení celkové tukové hmoty a změna poměrů abdominálního viscerálního a podkožního tuku (1, 2).

Vztah obezity a kostního zdraví je komplexní; ačkoliv vyšší tělesná hmotnost představuje pro skelet mechanickou zátěž, která může stimulovat kost-

ní tvorbu, chronický zánět nízkého stupně a adipokiny produkované nadbytečnou tukovou tkání integritu kostí naopak narušují (3, 4).

Redukce tělesné hmotnosti proto také snižuje komorbidity spojené s obezitou. Nicméně současně s úbytkem hmotnosti a tukové hmoty obvykle dochází i k úbytku kostní hmoty a projevuje se poklesem kostní minerální denzity (BMD) a zvýšením kostního obrátu. Nízká BMD je spojena se zvýšeným rizikem fraktur a mortalita narůstá po jakékoli zlomenině – zejména po fraktuře proximálního femuru a obratlů, ale též po dalších závažných frakturách (3, 4).

Prevalence snížené kostní denzity a osteoporózy celosvětově narůstá a pro tyto pacienty s vyšším rizikem kostních fraktur je stále zapotřebí nových terapeutických strategií (3).

Zvýšená inzulínová rezistence a diabetes mellitus (DM) patří mezi nezávislé rizikové faktory osteoporózy a jsou spojeny se zvýšeným rizikem zlomenin a nepříznivější prognózou. Incidence osteoporózy u starších pacientů s DM 2. typu je výrazně vyšší než v běžné populaci a je spojena s horší prognózou (3, 5) (Obr. 1).

Diabetes mellitus představuje v tomto kontextu nezávislý rizikový faktor. U pacientů s DM 2. typu se paradoxně setkáváme s normální či dokonce zvýšenou BMD, která však neodpovídá skutečné pevnosti skeletu; vlivem chronické hyperglykemie a oxidativního stresu dochází k poruchám mikroarchitektury kostí a akumulaci produktů pokročilé glykace, což vede k výrazně vyšší křehkosti a riziku zlomenin než u běžné populace (4). Mechanismus snížení kostní minerální denzity při úbytku tělesné hmotnosti je multifaktoriální, přičemž klíčovou roli hraje snížení mechanického zatížení skeletu v důsledku poklesu tělesné hmotnosti. Redukce mechanické stimulace kostí vede ke zvýšené expresi sklerostinu osteocyty, což je glykoprotein inhibující signální dráhu Wnt/ β -katenin, která je zásadní pro diferenciaci a aktivitu osteoblastů a tvorbu nové kostní tkáně (3).

Glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) patří mezi inkretinové hormony, které se uvolňují ve střevech v reakci na příjem potravy a zesilují glukózo-dependentní inzulínovou odpověď. Inkretiny se tak podílejí na regulaci glykemie i energetického metabolismu (3, 6, 7).

Právě agonisté receptoru GLP-1 (GLP-1RA) se v současnosti stávají klíčovým nástrojem v léčbě obezity a DM 2. typu, přičemž se intenzivně studuje jejich vliv na snížení kardiovaskulárního rizika a stabilitu kostní hmoty u těchto pacientů. Tato data naznačují, že GLP-1RA by mohly představovat perspektivní přístup i u stavů spojených se sníženou kostní denzitou a sarkopenií, ačkoli přesné mechanismy jejich působení na kost a kostní metabolismus zatím zůstávají nejasné (2, 6, 8).

Historický vývoj a současné terapeutické možnosti agonistů receptoru GLP-1

Počátky klinického využití této třídy léčiv spadají do první dekády 21. století, kdy byl k léčbě DM 2. typu schválen exenatid, historicky první zástupce agonistů receptoru GLP-1 (9, 10). V následujících letech byly vyvinuty další přípravky s vylepšenou farmakokinetikou a delší dobou působení, přičemž semaglutid a další moderní molekuly prokázaly výraznou účinnost v redukci tělesné hmotnosti (10). Ačkoli byli agonisté receptoru GLP-1 původně vyvinuti pro léčbu diabetu, jejich výrazný účinek na regulaci chuti k jídlu a redukci tělesné hmotnosti vedl k rozšíření jejich využití také v terapii obezity. V současné farmakologické léčbě obezity jsou tak využíváni selektivní agonisté receptoru GLP-1, mezi něž patří liraglutid a semaglutid, i duální agonista inkretinových receptorů GIP a GLP-1, tirzepatid (8) (Tab. 1).

Posledně jmenovaný – tirzepatid představuje inovativní třídu tzv. twincretinů, jedná se o duálního agonistu receptorů pro GIP (glukózo-dependentní inzulínotropní polypeptid) a GLP-1 (6, 10).

Obr. 1. Zdravotní důsledky obezity

<p>Srdce a cévy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ateroskleróza • Vysoký krevní tlak • Fibrilace síní • Srdeční selhání 	<p>Trávicí systém</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refluxní choroba • Zánětlivá onem. střev • Dysbióza střevního mikrobiomu 	<p>Psychika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deprese • Úzkostné poruchy • Snížené sebevědomí • Sociální izolace 	<p>Dýchací systém</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spánková apnoe • Astma • Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
<p>Pohybový aparát</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoartróza • Chronická únava • Bolesti zad • Omezená pohyblivost 	<p>Reprodukce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mužská neplodnost • Hypogonadismus • Syndrom polycystických vaječníků (PCOS) 	<p>Metabolismus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 2. typu • Jaterní steatóza • Dyslipidemie • Žlučové kameny, dna 	<p>Kůže</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriáza • Intertrigo (opruzeniny) • Strie • Acanthosis nigricans
<p>Srážlivost krve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombóza • Plicní embolie • Hluboká žilní trombóza • Zvýšené riziko CMP 	<p>Nádorová onemocnění</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karcinom tlustého střeva • Karcinom prsu • Karcinom pankreatu • Karcinom ledvin, jicnu 	<p>Urogenitální systém</p> <ul style="list-style-type: none"> • Močové infekce • Inkontinence • Erektální dysfunkce • Chronické ledvinové onemocnění 	<p>Celkové dopady</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zkrácená délka života • Snížená kvalita života • Sociální stigmatizace • Ekonomická zátěž

Tab. 1. Seznam antiobezitik GLP-1 (upraveno dle (19))

Generický název	Přípravek	Schváleno k léčbě v ČR	Způsob užívání	Frekvence	Obvyklé dávkování (udržovací)
Liraglutid	Saxenda	obezita, nadváha	s. c.	1x denně	3,0 mg (u obezity), 1,2–1,8 mg (u DM2)
Semaglutid	Ozempic/Wegovy	DM 2. typu / obezita, nadváha	s. c.	1x týdně	0,5–1,0 mg (u DM2) / 2,4 mg (u obezity)
Semaglutid	Rybelsus	jen DM 2. typu	p. o.	1x denně	7 mg nebo 14 mg
Tirzepatid	Mounjaro	DM 2. typu + obezita, nadváha	s. c.	1x týdně	5 mg, 10 mg nebo 15 mg
Dulaglutid	Trulicity	DM 2. typu	s. c.	1x týdně	0,75–1,5 mg (až 4,5 mg)

s. c. (podkožní injekce), tableta (nalačno) (p. o.)

Kombinovaný mechanismus jeho účinku vykazuje synergický efekt: aktivace receptoru GLP-1 vede ke zvýšení pocitu sytosti a zpomalení vyprazdňování žaludku, zatímco působení přes receptor GIP přispívá ke zlepšení inzulínové senzitivity a modulaci metabolismu tukové tkáně. Tento dvojitý účinek se promítá do výraznější redukce tělesné hmotnosti a účinnější kompenzace glykemie ve srovnání s monoterapií selektivními agonisty GLP-1 (6, 11).

Nežádoucí účinky agonistů receptoru GLP-1 jsou obecně spojeny především s gastrointestinální intolerancí, zejména nauzeou, zvracením a průjmem, které se nejčastěji objevují v titrační fázi léčby (12, 13). Dostupná klinická data však naznačují, že při léčbě tirzepatidem je výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků srovnatelný nebo nižší než u čistých agonistů GLP-1, zejména při postupné titraci dávky (6, 14).

Současné poznatky ukazují, že spektrum jejich účinků přesahuje rámec indikací, pro něž jsou tyto přípravky v současnosti užívány a schváleny, neboť kromě vlivu na glykemii a tělesnou hmotnost vykazují i řadu dalších biologických efektů, které jsou předmětem intenzivního výzkumu v dalších klinických oblastech (15, 16).

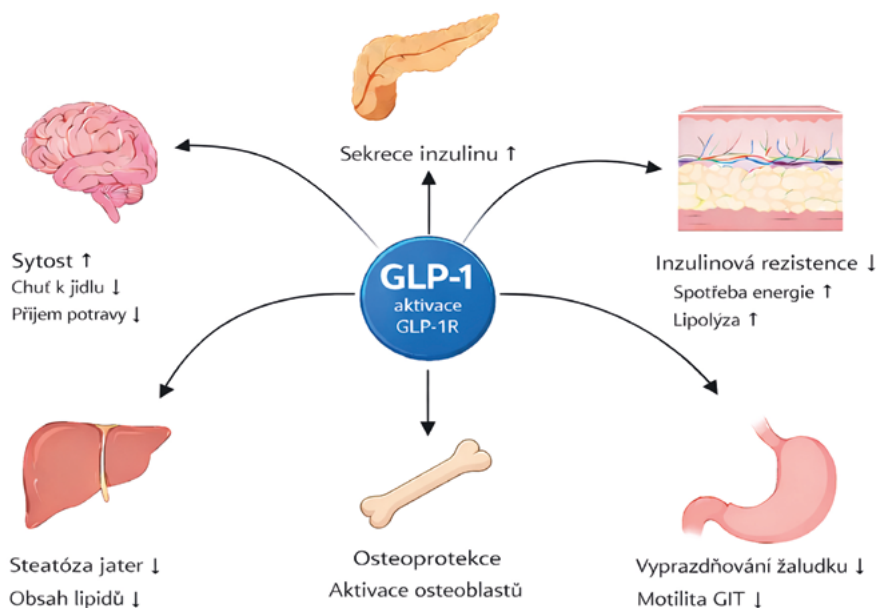
Kromě již dobře popsaných kardioprotektivních a nefroprotektivních účinků vykazují agonisté receptoru GLP-1 příznivé působení i v dalších orgánových systémech (17, 18). Bylo například prokázáno zlepšení jaterní steatózy a některých parametrů nealkoholového tukového onemocnění jater, včetně ovlivnění zánětlivé aktivity a fibrózy (1, 15). Experimentální a časná klinická data dále naznačují potenciální

neuroprotektivní účinky této skupiny léčiv, přičemž pozornost je v současnosti soustředěna zejména na neurodegenerativní onemocnění, jako jsou Parkinsonova a Alzheimerova choroba (15, 16).

Obdobně jsou zkoumány možné přínosy agonistů GLP-1 receptoru v oblasti adiktologie, kde byla v observačních i preklinických studiích popsána asociace s nižší spotřebou alkoholu a nikotinu. GLP-1 receptory jsou exprimovány v oblastech mozku zapojených do systému odměny, zejména v nucleus accumbens a ventrální tegmentální oblasti (7, 19). Aktivace této signální dráhy vede k modulaci dopaminergního přenosu a ke snížení odpovědi na odměnu, což může přispívat ke snížení motivačního a posilujícího efektu návykových látek. Současně byla u pacientů léčených GLP-1RA pozorována redukce bažení (cravingu) po alkoholu a nikotinu, což může představovat jeden z klíčových mechanismů jejich potenciálního terapeutického účinku v této oblasti (19) (Obr. 2).

V oblasti muskuloskeletálního systému dostupná data naznačují spíše neutrální až potenciálně příznivý vliv na kostní metabolismus, a to i při výrazné redukci tělesné hmotnosti (2, 6). Dále byly popsány příznivé účinky u některých zánětlivých kožních onemocnění, včetně psoriázy (16, 20).

Positivní vliv byl pozorován rovněž u obstrukční spánkové apnoe, převážně v souvislosti s redukcí tělesné hmotnosti. V této oblasti jsou klinická data zatím dostupná pouze pro tirzepatid (11). Nedávné randomizované klinické studie u pacientů s obezitou a středně těžkou až těžkou obstrukční spánkovou apnoí prokázaly, že léčba tirzepatidem

Obr. 2. Multiorganové účinky agonistů receptoru pro GLP-1 na energetickou homeostázu a metabolismus (upraveno dle (8))

(schéma znázorňuje komplexní pleiotropní účinky GLP-1RA)

vedla k významnému snížení indexu apnoe–hypopnoe a ke zlepšení symptomů onemocnění, přičemž tento efekt byl zprostředkován především výraznou redukcí tělesné hmotnosti (11). Pro ostatní agonisty receptoru GLP-1 zatím srovnatelná data chybí.

Další možné indikace, včetně oftalmologických a onkologických souvislostí, zůstávají předmětem probíhajícího výzkumu (21, 22).

Účinnost agonistů receptoru GLP-1 na redukcii tělesné hmotnosti je již dobře zdokumentována, avšak jejich dopad na zdraví kostí – zejména na kostní minerální densitu – zůstává předmětem odborných diskuzí a bývá často opomíjen (2, 3). Na kostní metabolismus se při úbytku hmotnosti nepříznivě uplatňuje zejména snížení mechanického zatížení skeletu, možný deficit některých živin a hormonální či adipokinové změny (3). Tyto faktory mohou predisponovat k úbytku kostní hmoty, a tím ke zvýšení rizika osteoporózy a zlomenin, přičemž přímý účinek GLP-1RA na muskuloskeletální tkáň zatím není zcela objasněn (6, 15).

Některé studie zaměřené na srovnání různých strategií redukce hmotnosti naznačují, že agonisté receptoru GLP-1 mohou mít protektivní roli v kostním metabolismu. Metaanalýza Kim a spol. z roku 2025 uvádí, že v porovnání s chirurgickými intervencemi vedou farmakologické přístupy založené na GLP-1RA k příznivějšímu ovlivnění kostní denzity (2). Tato data naznačují, že GLP-1RA by mohly představovat perspektivní přístup i u stavů spojených se sníženou kostní denzitou a sarkopenií, ačkoli přesné mechanismy jejich působení na kost a kostní metabolismus zatím zůstávají nejasné (2, 6).

Současná literatura naznačuje, že ačkoli je úbytek tělesné hmotnosti obecně spojen se snížením kostní minerální denzity, léčba agonisty receptoru GLP-1 sama o sobě nemá negativní dopad na integritu skeletu (2). Studie u pacientů s DM 2. typu dokonce ukazují, že kostní minerální denzita při léčbě GLP-1RA zůstává stabilní, nebo se může mírně zvyšovat, a to i přes významnou redukcii tělesné hmotnosti (23, 24).

Tento příznivý efekt může souviset s přímým působením GLP-1RA na kostní metabolismus, včetně podpory osteoblastické diferenciaci a možné role v prevenci diabetické osteoporózy (7, 25). GLP-1 signalizace navíc podporuje buněčný růst a přežívání, což může přispívat k pozitivním účinkům na muskuloskeletální aparát jako celek (6, 7). Dostupná data dále naznačují, že moderní farmakologická léčba obezity pomocí GLP-1RA může ve srovnání s tradičními metodami redukce hmotnosti přinášet výhodu v podobě zachování kostní minerální denzity, přestože přímá srovnání těchto přístupů zatím chybí a výsledky starších studií nejsou zcela jednoznačné (2, 3). Agonisté receptoru GLP-1 se tak stali jedním z hlavních farmakologických nástrojů pro léčbu nárůstu tělesné hmotnosti napříč většinou populace, včetně peri- a postmenopauzálních žen, u nichž je však dosud k dispozici jen omezené množství dat o účinnosti a bezpečnosti této léčby (15, 26).

Molekulární a systémové mechanismy účinku GLP-1

Glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) je pleiotropní hormon – inkretin, který kromě regulace glykemie zásadně ovlivňuje energetickou bilanci organismu a metabolismus cílových tkání. Fyziologické účinky GLP-1 jsou zprostředkovány jeho vazbou na specifický G-protein-spřažený receptor (GLP-1R), jehož široká distribuce v tkáních vysvětluje

jeho komplexní vliv na metabolickou homeostázu (6, 15). Mechanismus účinku GLP-1RA překračuje rámec pouhé postprandiální regulace glykemie a zahrnuje koordinovanou odpověď řady orgánových systémů, od ovlivnění motility trávicího traktu až po modulaci center sytosti v CNS.

V cirkulaci se GLP-1 vyskytuje převážně ve formě GLP-1(7–36) amidu, jenž je produkován především ve třech tkáních lidského organismu. Hlavním zdrojem cirkulujícího hormonu jsou enteroendokrinní L-buňky distálního ilea a tračnicku. Kromě toho byla popsána lokální exprese proglukagonového systému v neuronech centrálního nervového systému a v pankreatických ostrůvcích (6, 15).

Od objevu GLP-1 ke schválení prvních celosvětově používaných agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1RA) uplynulo přibližně dvacet let. Původ GLP-1 a jeho fyziologická dráha byly objasněny v osmdesátých letech minulého století, kdy byla dekodována nukleotidová sekvence savčích preproglukagonů, prekursorů proglukagonu (6, 15, 19).

Posttranslační úprava proglukagonu v pankreatu vede ke vzniku glukagonu a polypeptidu příbuzného glicentinu (GRPP). V centrálním nervovém systému jsou proglukagon a z něj odvozené peptidy – GLP-1, glukagonu podobný peptid-2 (GLP-2) a oxyntomodulin (OXM) – přítomny pouze v malé skupině neuronů v nucleus tractus solitarii (6, 15, 16). Tyto neurony tvoří nervovou dráhu propojující „viscerosenzitivní“ mozkový kmen s hypotalamickými jádry a podílejí se na regulaci energetické homeostázy. Experimenty na myších prokázaly, že intraventrikulární podání GLP-1, částečně GLP-2 a OXM vedlo k významnému snížení příjmu potravy. Při zpracování proglukagonu ve střevě vzniká glicentin, který může být následně přeměněn na oxyntomodulin. Během několika minut po požití potravy, zejména stravy bohaté na sacharidy a tuky, uvolňují L-buňky v tenkém střevě a tračnicku GLP-1 do krevního oběhu. Mechanismus uvolňování GLP-1 z enteroendokrinních L-buněk je dnes považován za převážně závislý na přímé stimulaci živinami v lumen střeva, zejména glukózou a mastnými kyselinami, prostřednictvím specifických transportérů a receptorů. Nervové signály, zejména vagové aferentní dráhy, se uplatňují především v modulaci časné a následné fáze sekrece, avšak nepředstavují primární spouštěcí mechanismus (6, 15, 16).

Účinky GLP-1 jsou zprostředkovány vazbou na specifický receptor GLP-1 (GLP-1R), který patří do skupiny receptorů spřažených s G-proteinem. GLP-1R je tvořen 463 aminokyselinami a strukturálně se řadí mezi receptory se sedmi transmembránovými doménami. Primární exprese GLP-1R je přítomna na pankreatických β -buňkách, kde jeho aktivace vede ke glukózo-dependentní stimulaci sekrece inzulinu a ke snížení plazmatické koncentrace glukózy. Současně dochází k nepřímé inhibici sekrece glukagonu, a to prostřednictvím zvýšeného uvolňování inzulinu a somatostatinu, případně přímým působením GLP-1 na GLP-1R exprimované v pankreatických ostrůvcích (6, 15). Receptory pro GLP-1 jsou dále exprimovány v řadě dalších tkání, což vysvětluje pleiotropní účinky této signalizační dráhy. Tyto receptory byly prokázány v myocytech sinoatriálního uzlu srdce, kde se podílejí na kardiovaskulárních účincích včetně ovlivnění srdeční funkce, dále v hladké svalovině tepen v ledvinách a plicích a v Brunnerových žlázách duodena. Expres GLP-1R v trávicím traktu se uplatňuje zejména v regulaci motility a zpomalení vyprazdňování žaludku (6, 16).

Malé peptidy, jako je nativní GLP-1, jsou vzhledem k rychlé renální clearance a deaktivaci dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4) velmi nestabilní a rychle podléhají degradaci. Z tohoto důvodu bylo nezbytné vyvinout syntetické agonisty (GLP-1RA), kteří jsou rezistentní vůči DPP-4 a mají prodloužený biologický poločas (6, 16). Dalším faktorem, který oddálil klinické zavedení těchto látek, byly nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích, zejména nauzea a zvracení (10). Mezi v současnosti klinicky nejpoužívanějšími představiteli této třídy patří liraglutid a semaglutid (7, 16).

Příjem potravy je regulován několika interakcemi mezi živinami, hormony, neuropeptidy a různými oblastmi mozku. Regulace příjmu potravy může být rozdělena na homeostatickou a nehomeostatickou (hedonickou). Homeostatická regulace udržuje energetickou rovnováhu tím, že upravuje příjem potravy tak, aby stabilizovala energetické zásoby. Naproti tomu nehomeostatická regulace, která je řízena příjemnými vlastnostmi jídla, může tento homeostatický mechanismus překonat a vést k přejídání (19).

Agonisté GLP-1 receptoru a jejich ko-agonisté podporují redukcii hmotnosti prostřednictvím několika vzájemně propojených fyziologických mechanismů. Působením na centrální nervový systém GLP-1RA potlačují chuť k jídlu a zesilují signály sytosti, což vede ke snížení kalorického příjmu (7, 8, 15). Kromě regulace apetitu GLP-1RA a ko-agonisté zlepšují energetický metabolismus prostřednictvím lepší kontroly glykemie, podpory termogeneze a zvýšení energetického výdeje (19).

Mozkový kmen a hypotalamus jsou klíčovými strukturami regulačních drah homeostatického příjmu potravy, neboť přijímají, přenášejí a integrují periferní signály (Obr. 2). Nucleus tractus solitarii (NTS) v mozgovém kmeni přijímá signály z gastrointestinálního traktu o příjmu živin. Agonisté GLP-1 se vážou na receptory GLP-1 v NTS, čímž zvyšují aktivitu tamních glutamatergických neuronů a neuronů produkujících proopiomelanokortin (POMC), což zásadně podporuje pocit nasycení a snižuje chuť k jídlu. Aktivace GLP-1R v oblasti NTS je spojena zejména s uvolněním glutamátu, hlavního excitačního neurotransmiteru, který dále zesiluje signály odesílané do vyšších mozkových center (7, 15, 19).

Stěvní hormony, jako jsou ghrelin, peptid YY a cholecystokinin, hrají klíčovou roli v regulaci chuti k jídlu a trávení. Aktivace receptoru

GLP-1 moduluje sekreci těchto gastrointestinálních hormonů a periferně zesiluje jejich účinky na navození a udržení pocitu sytosti (7, 15).

Ghrelin je často označován jako „hormon hladu“, protože stimuluje chuť k jídlu, zvyšuje příjem potravy a podporuje ukládání tukové tkáně. Je produkován převážně žaludkem a jeho sekrece a plazmatická koncentrace stoupá v období lačnění. Agonisté receptoru GLP-1 snižují hladiny ghrelu, což přispívá k jejich anorexigennímu účinku, tedy tlumení chuti k jídlu (7, 15).

Peptid YY, produkováný v distálních úsecích tenkého střeva a v kolon, spolu s cholecystokininem, který je vylučován v duodenu a jejunu, působí jako silné signální molekuly navozující pocit nasycení, jejichž sekrece je stimulována požitím potravy. Zatímco prvně jmenovaný hormon navozuje postprandiální sytost zpomalením vyprazdňování žaludku a snížením chuti k jídlu přes přímé ovlivnění center sytosti v centrálním nervovém systému, cholecystokinin působí jako periferní hormon, který primárně podporuje proces trávení a vyvolává pocit plnosti (7). Předpokládá se, že GLP-1RA funkčně modifikují odpověď organismu na ghrelin, čímž potlačují jeho orexigenní stimulaci, a zároveň působí synergicky s peptidem YY a cholecystokininem, čímž významně potencují výsledný pocit sytosti (15).

Signály sytosti jsou zprostředkovány mimo jiné aktivací žaludečních mechanoreceptorů při distenzi (roztážení) žaludeční stěny, přičemž tyto aferentní impulzy jsou následně přenášeny prostřednictvím nervus vagus do nucleus tractus solitarii v mozgovém kmeni. Míra žaludeční distenze je významně ovlivněna rychlostí jeho vyprazdňování a žaludeční motilitou, které jsou při aktivaci GLP-1 receptoru výrazně zpomaleny. Agonisté GLP-1 receptoru tak zpomalením žaludeční evakuace a snížením sekrece žaludeční kyseliny prodlužují postprandiální pocit sytosti, což vede k významnému omezení pocitu hladu a celkového energetického příjmu (6, 7) (Tab. 2).

Nežádoucí účinky agonistů receptoru GLP-1

Agonisté receptoru pro GLP-1 jsou v klinické praxi považováni za relativně bezpečná a většinou dobře tolerovaná léčiva s příznivým poměrem přínosu a rizika, jejichž profil nežádoucích účinků byl detailně hodnocen v randomizovaných klinických studiích i metaanalýzách (9, 12, 14).

Tab. 2. Mechanismy účinku GLP-1/ GLP-1RA; upraveno dle (7)

Cílový orgán / tkáň	Hlavní mechanismy účinku GLP-1/GLP-1RA	Klinický/funkční efekt
CNS (mozek)	aktivace center sytosti v hypotalamu a mozgovém kmeni, útlum hedonického příjmu potravy; experimentálně popsána neuroprotektce a podpora neurogeneze	↑ sytost, ↓ příjem potravy
Pankreas	glukózo-dependntní stimulace sekrece inzulínu, inhibice sekrece glukagonu; experimentálně podpora proliferace β-buněk a snížení jejich apoptózy	↑ sekrece inzulínu, zlepšení kompenzace glykemie
Periferní tkáň (sval, tuk)	zvýšení inzulínové senzitivity, zvýšení vychytávání glukózy, podpora lipolýzy (převážně nepřímo)	↓ inzulínová rezistence, zlepšení metabolické kontroly
Játra	snížení hepatální produkce glukózy, snížení lipogeneze, zvýšení oxidace mastných kyselin, pokles nitrobuněčných lipidů a VLDL	↓ steatóza jater, zlepšení jaterního metabolismu
Žaludek a GIT	zpomalení vyprazdňování žaludku, snížení žaludeční motility a sekrece žaludeční kyseliny	↓ vyprazdňování žaludku, prodloužení pocitu sytosti
Kardiovaskulární systém	mírné zvýšení srdeční frekvence, vazodilatace, kardioprotektivní účinky	snížení kardiovaskulárního rizika
Tuková tkáň	zvýšení vychytávání glukózy, modulace lipogeneze a lipolýzy	redukce tukové hmoty
Kostní tkáň	modulace kostního metabolismu, ovlivnění aktivity osteoblastů a osteoklastů	možný osteoprotektivní efekt / zachování BMD

Dominantní skupinu komplikací představují gastrointestinální obtíže, zejména nauzea, zvracení, dále průjem, nebo naopak zácpa, nadýmání a různé dyspepsie. Jsou typicky závislé na dávce a projevují se především v iniciační fázi léčby, přičemž jejich incidence s pokračující terapií klesá (12, 14). Přestože mají tyto symptomy většinou mírný až střední charakter a jsou pouze přechodné, představuje gastrointestinální intolerance nejčastější důvod k předčasnému přerušení léčby (12). Z hlediska bezpečnostního profilu je třeba zdůraznit, že při monoterapii agonisty receptoru GLP-1 je výskyt hypoglykemie velmi vzácný, což je dáno glukózo-dependentním mechanismem účinku těchto léčiv. Riziko hypoglykemie se však významně zvyšuje při současném podávání inzulínu nebo derivátů sulfonylurey (7, 18). V souvislosti s těmito účinky může u rizikových skupin, jako jsou starší či polymorbidní pacienti, docházet vlivem gastrointestinální nesnášenlivosti k sekundární dehydrataci, což vyžaduje zvýšený dohled nad renálními funkcemi (12, 13).

V oblasti hepatobiliárního systému byl u pacientů zaznamenán vyšší výskyt cholelithiázy a cholecystitidy, což je spíše interpretováno jako následek rychlé redukce hmotnosti než jako přímý farmakologický efekt samotných léčiv, ačkoliv nelze zcela vyloučit ani přímý vliv na motilitu žlučníku (14). Podobně diskutovaným tématem zůstává riziko akutní pankreatitidy. Přestože jsou jednotlivé případy evidovány, rozsáhlé observační studie a metaanalýzy neprokázaly konzistentní zvýšení rizika oproti jiným antidiabetikům. Přesto se u pacientů s touto anamnézou nadále doporučuje zvýšená opatrnost (13, 14).

Kromě běžných gastrointestinálních obtíží je v posledních letech věnována při léčbě GLP-1RA zvýšená pozornost výraznému zpomalení vyprazdňování žaludku, které může u části pacientů vést k rozvoji gastroparézy až subileózních stavů, perzistující nauzey a zvracení, s rizikem malnutrice a dehydratace. V souvislosti s těmito účinky bylo rovněž popsáno zvýšené riziko aspirace při celkové anestezii či hlubší sedaci, což následně vedlo k úpravám perioperačních doporučení (27).

U pacientů s DM 2. typu, zejména při rychlém zlepšení kompenzace glykemie, bylo v některých studiích se semaglutidem pozorováno přechodné zhoršení diabetické retinopatie, což je považováno spíše za důsledek rychlé normalizace glykemie než přímý toxický účinek léčiva (21).

V souvislosti s léčbou agonisty receptoru GLP-1 je v poslední době věnována pozornost také potenciální asociaci s výskytem neareritické přední ischemické neuropatie optiku (NAION). Tato vzácná oční komplikace byla dosud popsána převážně v observačních studiích a analýzách farmakovigilančních databází, a to zejména u pacientů s přidruženými vaskulárními rizikovými faktory, jako jsou DM, arteriální hypertenze či obstrukční spánková apnoe.

V roce 2024 velká kohortová studie u vysoce selektované populace pacientů (n = 16 827) identifikovala vyšší kumulativní incidenci NAION u osob léčených semaglutidem (8,9 % u diabetiků) ve srovnání s neléčenými (1,8 %) (22). Současná data neumožňují spolehlivě odlišit přímý farmakologický účinek od vlivu základního onemocnění či efektu rychlé metabolické kompenzace. Je však nutné zdůraznit, že tato data pocházejí ze specializovaného pracoviště a nelze je generalizovat na běžnou populaci; kauzální souvislost nebyla dosud potvrzena. Přesto se u pacientů s anamnézou ischemických očních příhod nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem doporučuje zvýšená klinická obezřetnost (22).

V otázce onkologické bezpečnosti prokázaly preklinické modely na hlodavcích potenciální riziko vzniku tumorů z C-buněk štítné žlázy. Avšak tento jev je připisován spíše specifické druhové citlivosti a vysoké expresi GLP-1 receptorů v parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy u hlodavců. Dosavadní klinická data u lidské populace tuto asociaci nepotvrdila, což je pravděpodobně dáno výrazně nižší denzitou těchto receptorů v lidské štítné žláze (7). Navzdory absenci klinického průkazu u lidí zůstává anamnéza medulárního karcinomu štítné žlázy nebo syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (MEN 2) absolutní kontraindikací k zahájení léčby (7, 13).

Z hlediska kardiovaskulárních parametrů je při léčbě GLP-1RA pozorováno mírné zvýšení klidové srdeční frekvence (v průměru o 2–5 tepů za minutu). Tento fenomén je však hodnocen jako klinicky nevýznamný, neboť nebyl prokázán zvýšený výskyt arytmií ani negativní dopad na celkovou mortalitu (10, 14). Nicméně data vycházející z velkých studií, jako jsou LEADER, SUSTAIN-6 či REWIND, potvrdila u klíčových zástupců této skupiny signifikantní redukci rizika velkých nepříznivých kardiovaskulárních příhod (MACE) (17). Lze tedy shrnout, že spektrum nežádoucích účinků GLP-1RA je při správné titraci dávky a edukaci pacienta dobře zvladatelné (7, 14).

V posledních letech se v rámci sledování bezpečnosti léčby soustředí pozornost i na možné neuropsychiatrické nežádoucí účinky, zejména depresivní symptomy a suicidální myšlenky. Analýzy farmakovigilančních databází (např. FDA Adverse Event Reporting System – FAERS) a některé retrospektivní observační studie identifikovaly zvýšený počet hlášení depresivních příznaků a suicidality u pacientů léčených agonisty receptoru GLP-1RA (9). Kauzální souvislost s léčbou však dosud nebyla jednoznačně potvrzena. Naopak rozsáhlé klinické studie programu STEP, které zahrnují semaglutid v léčbě obezity, neprokázaly zvýšené riziko depresivních symptomů ani suicidality ve srovnání s placebem; u části pacientů bylo naopak zaznamenáno zlepšení psychické kvality života v souvislosti s redukcí tělesné hmotnosti (27, 28). Současná data tak nepodporují jednoznačný negativní psychický efekt GLP-1RA, přesto je u pacientů s anamnézou depresivní poruchy doporučena zvýšená klinická obezřetnost (13, 28). U části pacientů je také popisována zvýšená intolerance alkoholu a zhoršení symptomů gastroezofageálního refluxu (7, 13).

Při rychlé a výrazné redukci tělesné hmotnosti navozené GLP-1RA dochází kromě úbytku tukové tkáně i ke ztrátě svalové hmoty, přičemž podíl beztukové hmoty může tvořit významnou část celkového váhového úbytku. Tento jev může u starších pacientů, nebo u osob se sníženou fyziologickou rezervou, přispívat k rozvoji sarkopenie, poklesu fyzické výkonnosti a zvýšení rizika pádů (29, 30) (Tab. 3a a 3b).

Vliv úbytku hmotnosti na kostní metabolismus u žen po menopauze

Postmenopauzální období je charakterizováno poklesem hladiny estrogenů, který vede k urychlení kostní resorpce, úbytku kostní hmoty a zvýšení rizika osteoporotických fraktur. Současně dochází k významným změnám v distribuci tukové a svalové tkáně, zejména k nárůstu viscerální adipozity. Tyto změny významně přispívají ke zhoršení kardio-metabolického rizikového profilu a podílejí se na zvýšené morbiditě i mortalitě žen po menopauze (1, 3, 17, 18).

Tab. 3a a 3b. Uvedené údaje o výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a celkovém bezpečnostním profilu agonistů receptoru GLP-1 vycházejí ze systematických analýz klinických studií a přehledových prací (uvedené hodnoty představují přibližné rozsahy hlášené v klinických studiích a mohou se lišit v závislosti na indikaci (DM 2. typu vs. obezita), použité dávce a rychlosti titrace. Riziko hypoglykemie je velmi nízké při monoterapii nebo při kombinaci s antidiabetiky, která nezvyšují sekreci inzulínu); upraveno dle (12, 13, 27)

Tab. 3a.

Nežádoucí účinek	Liraglutid	Semaglutid	Tirzepatid
Nevolnost (nauzea)	Velmi častá (až 40 %)	Velmi častá (15–44 %)	Velmi častá (25–33 %)
Zvracení	Časté (cca 15 %)	Časté (10–24 %)	Časté (8–12 %)
Průjem	Častý (cca 20 %)	Častý (až 30 %)	Častý (13–21 %)
Zácpa	Častá (cca 10 %)	Častá (cca 24 %)	Častá (cca 11–17 %)
Reakce v místě vpichu	Vyšší incidence (denní aplikace)	Nižší (týdenní aplikace)	Nižší (týdenní aplikace)
Riziko hypoglykemie	Velmi nízké	Velmi nízké	Velmi nízké
Pocit únavy	Méně častý	Častější (zejména v počátku)	Častý

Tab. 3b. Přehled nežádoucích účinků agonistů receptoru GLP-1

	Nežádoucí účinky	Charakteristika a klinické poznámky
Gastrointestinální trakt	Nauzea, zvracení, průjem, zácpa, nadýmání, dyspepsie	Představují nejčastější potíže, které jsou závislé na dávce a objevují se zejména v úvodu léčby. Jsou hlavním důvodem pro přerušování terapie
Metabolismus a výživa	Hypoglykemie, dehydratace	Hypoglykemie je vzácná v monoterapii, riziko roste při kombinaci s inzulínem. Dehydratace může nastat sekundárně kvůli trávicím potížím
Hepatobiliární systém	Cholelitiáza (žlučové kameny), cholecystitida	Tyto stavy souvisejí primárně s rychlým úbytkem tělesné hmotnosti pacientů, nikoliv s přímým vlivem léčiva
Pankreas	Akutní pankreatitida	Souvinnost nejasná; rozsáhlé studie zvýšené riziko nepotvrdily, ale u pacientů s anamnézou se radí opatrnost
Štítná žláza	C-buněčné tumory	Riziko bylo pozorováno u hlodavců, u lidí se nepotvrdilo. Léčba je však zakázána u pacientů s medulárním karcinomem či syndromem MEN 2
Kardiovaskulární systém	Zvýšení klidové srdeční frekvence	Dochází k mírnému nárůstu tepu, ovšem bez negativního dopadu na úmrtnost. Mnohé studie naopak potvrzují celkový přínos pro srdce

Účinná a dlouhodobě udržitelná redukce tělesné hmotnosti proto představuje jeden z klíčových terapeutických cílů v této populaci. Zatímco hormonální terapie může příznivě ovlivnit některé složky tělesného složení a částečně zmírnit postmenopauzální změny (7, 28), její použití je limitováno jasně definovanými indikacemi a kontraindikacemi a nelze ji považovat za primární nástroj léčby obezity (3, 10, 29).

U žen v menopauze bylo opakovaně prokázáno, že hormonální terapie ve srovnání s neléčenými ženami snižuje nárůst celkové i viscerální tukové hmoty přibližně o 60 % a je spojena s redukcí obvodu pasu i hodnot BMI (1, 29). Užívání HT není spojeno pouze s tlumením úbytku svalové hmoty, ale dokonce i s jejím mírným (o 1 %) nárůstem (29). Tento efekt je klinicky významný především v prevenci sarkopenické obezity.

Dalším přínosem HT je zmírnění vazomotorických symptomů menopauzy, což vede ke zlepšení spánku, zvýšení fyzické aktivity a celkové kvality života, a tím nepřímo podporuje příznivé změny tělesného složení (10). Vzhledem k tomu, že redukce hmotnosti přispívá ke zlepšení průběhu kardiometabolických onemocnění a ke snížení morbidit a mortality, jsou intervence zaměřené na prevenci a léčbu nadváhy a obezity u postmenopauzálních žen zásadní, zejména s ohledem na skutečnost, že kardiovaskulární onemocnění zůstávají hlavní příčinou mortality v této populaci a menopauza představuje nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor (1, 17, 18).

V tomto kontextu představují agonisté receptoru pro GLP-1 revoluční terapeutický krok (8, 14). Zatímco konvenční redukce hmotnosti je u postmenopauzálních žen často spojena s poklesem kostní minerální denzity v důsledku snížené mechanické zátěže skeletu, dostupná klinická data ukazují, že pokles BMD při léčbě GLP-1RA je mírnější, než by

odpovídalo úbytku kostní hmoty očekávanému při srovnatelné redukci tělesné hmotnosti (3, 6, 23, 26).

Z dosavadních výsledků klinických hodnocení se nezdá, že by GLP-1RA vedli k nadměrnému zvýšení kostního obratu, a to i při výrazném váhovém úbytku (2, 23, 24). Je však třeba zdůraznit, že část dostupných klinických dat, zejména studií s výraznějším váhovým úbytkem, se týká duální agonizace receptorů GIP a GLP-1 (tirzepatid), což je nutné zohlednit při zobecňování závěrů na celou skupinu agonistů receptoru GLP-1. Přestože preklinické studie na zvířecích modelech prokázaly stimulaci osteoblastické aktivity a podporu novotvorby kosti, klinická data tuto přímou osteoanabolickou aktivitu zatím jednoznačně nepotvrdila (7, 25). Většina dostupných klinických studií naopak poukazuje na snížení kostní resorpce, pravděpodobně prostřednictvím útlumu aktivity osteoklastů (6, 23, 26).

Kombinace GLP-1RA s hormonální terapií tak představuje racionální a potenciálně výhodnou strategii, která umožňuje účinnou redukci viscerální adipozity a zlepšení kardiometabolického profilu při současném zachování kostní integrity a svalové hmoty, což je klíčové pro prevenci osteoporotických fraktur u žen po menopauze (1, 8, 29).

Při volbě redukční strategie u postmenopauzálních žen je naprosto nezbytné zohlednit její dopad na skelet. Zatímco chirurgické přístupy (bariatrická chirurgie) jsou prokazatelně spojeny s urychlením kostního obratu a zvýšeným rizikem fraktur v důsledku malabsorpce živin a dramatických hormonálních změn, GLP-1RA vykazují odlišný, osteoprotektivní účinek (2, 6). Největší negativní vliv na kost má gastrický bypass (RYGB) kvůli malabsorpci vápníku a vitamínu D. Zatímco bariatrické výkony vedou k prudkým hormonálním výkyvům a narušení osy střeva–kost, které spolu s malabsorpcí vápníku akcelerují kostní resorpci,

GLP-1RA umožňují plynulejší metabolickou adaptaci bez negativního dopadu na vstřebávání klíčových mikronutrientů. U tubulizace žaludku (sleeve gastrektomie) je riziko o něco nižší, ale stále významné. Na rozdíl od bariatric, kde úbytek hmotnosti často vyúsťuje v signifikantní pokles BMD, GLP-1RA díky pravděpodobně kombinací nepřímých mechanismů, ale zřejmě i přímé stimulaci osteoblastů a protizánětlivému působení tento negativní efekt částečně kompenzují (2, 6, 15). Tato kombinovaná léčba tak představuje bezpečnou strategii, která zajišťuje ochranu skeletu, což je v prevenci osteoporotických fraktur u postmenopauzálních žen prioritním klinickým cílem (3).

Vliv GLP-1 agonistů na muskuloskeletální systém

Úbytek kostní a svalové hmoty (osteosarkopenie) představuje závažný klinický stav typicky spojený se stárnutím a řadou negativních zdravotních důsledků. Ačkoli jeho patofyziologie není dosud plně objasněna, předpokládá se zapojení metabolických a zánětlivých mechanismů, které se překrývají s fenoménem tzv. akcelerovaného stárnutí, často popisovaným u pacientů s DM. Tyto sdílené patofyziologické dráhy vedly k zájmu o některá antidiabetika, jež vykazují pleiotropní účinky přesahující regulaci glykemie a mohou ovlivňovat i muskuloskeletální tkáň, a to potenciálně i mimo populaci pacientů s DM.

Možnosti jejich využití v širším metabolickém kontextu se však mezi jednotlivými zástupci liší v závislosti na účinnosti a bezpečnostním profilu. Zatímco u metforminu zůstává vliv na kostní a svalový aparát převážně předmětem experimentálního a klinického výzkumu, agonisté receptoru GLP-1 již prokázali jasný klinický přínos v léčbě obezity u ne-diabetické populace. V současnosti jsou proto považováni za klíčové kandidáty pro studium jejich potenciálně příznivého vlivu na kostní a svalový aparát (6, 29, 30, 31).

Na rozdíl od konvenční redukce hmotnosti, která je u postmenopauzálních žen často provázena zvýšenou kostní resorpcí a poklesem kostní minerální denzity, farmakologicky navozený úbytek hmotnosti zprostředkovaný agonisty receptoru GLP-1 vykazuje odlišný profil vlivu na kostní metabolismus. Klinické studie ukazují, že léčba GLP-1RA není spojena s nadměrným zvýšením markerů kostního obratu, a to ani při výrazném úbytku tělesné hmotnosti (2, 24).

Úbytek tělesné hmotnosti je obecně spojen se snížením mechanického zatížení skeletu, což představuje jeden z klíčových mechanismů vedoucích k akceleraci kostního obratu a následnému poklesu kostní minerální denzity. Snížení mechanické stimulace kostní tkáně vyvolává specifickou odpověď osteocytů, která se projevuje zvýšenou sekrecí sklerostinu (3, 5). Tento glykoprotein působí jako antagonist signalizační dráhy Wnt/ β -katenin, jež je zcela zásadní pro diferenciaci a aktivitu osteoblastů. Uvedená kaskáda dějů vede k významnému útlumu kostní novotvorby a k narušení metabolické rovnováhy ve prospěch kostní resorpce. Farmakologicky navozený úbytek hmotnosti při léčbě agonisty receptoru GLP-1 však v klinických studiích není provázen takovou aktivací kostního obratu, která by odpovídala míře snížení mechanické zátěže skeletu. To poukazuje na významnou modifikaci regulačních mechanismů kostního metabolismu ve srovnání s konvenční dietní redukcí. Přestože preklinické modely naznačují potenciální stimulační

vliv GLP-1 signalizace přímo na osteoblasty, dostupná klinická data u lidí podporují spíše celkovou stabilizaci kostního obratu než jednoznačný osteoanabolický efekt (3, 5).

Experimentální studie prokázaly, že aktivace GLP-1 signalizace vede ke snížení produkce prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- α a IL-6, a k modulaci zánětlivých drah v kostní a svalové tkáni (6, 16).

Současně byla popsána redukce intramuskulární tukové infiltrace a zachování funkční svalové hmoty, což může přispívat ke snížení rizika sarkopenie při farmakologicky navozeném úbytku hmotnosti (29, 30). U pacientů s osteoartrózou vedla léčba GLP-1RA ke zmírnění kloubní bolesti a zlepšení funkčních parametrů, pravděpodobně v důsledku kombinace protizánětlivého působení a snížení mechanického přetížení kloubů při úbytku hmotnosti (6, 16).

Metabolická (bariatrická) chirurgie je u obézních pacientů spojena s významným poklesem kostní minerální denzity v oblasti bederní páteře, zatímco farmakologické intervence – včetně agonistů receptoru GLP-1 – ve většině studií k signifikantním změnám BMD nevedly. Na rozdíl od farmakoterapie se samotná kalorická restrikce, cvičení ani jejich kombinace v některých klinických sledováních neukázaly jako dostatečně účinné v ochraně BMD v této lokalizaci (2, 3).

V klinických studiích u postmenopauzálních žen s DM 2. typu byla při léčbě GLP-1RA popsána modulace signalační osy RANK/RANKL/OPG, charakterizovaná snížením hladin RANKL a zvýšením produkce osteoprotegerinu. Tato změna přispívá k zachování kostní hmoty i v průběhu úbytku tělesné hmotnosti, který je u konvenčních metod redukce hmotnosti obvykle provázen zvýšeným kostním obratem, poklesem kostní minerální denzity a následným rizikem oslabení skeletu (23, 24).

Ve studiích hodnotících vliv redukce tělesné hmotnosti na kostní metabolismus bylo prokázáno, že kalorická restrikce je spojena s výrazným zvýšením sérových hladin osteokalcinu, což odráží zvýšený kostní obrat. Naproti tomu ve skupinách léčených agonisty receptoru GLP-1 nebyly pozorovány žádné signifikantní změny hladin osteokalcinu (2). Podobně zůstaly hladiny kostně specifické alkalické fosfatázy (ALP) stabilní jak při kalorické restrikci, tak při farmakologické léčbě; podávání GLP-1RA nevedlo ani k významným posunům v markerech kostní resorpce či novotvorby, včetně C-telopeptidu a P1NP (2). Tím se tento přístup odlišuje od konvenční dietní redukce a přispívá k zachování kostní integrity, zejména u vysoce rizikové populace postmenopauzálních žen (2, 6, 20).

Závěr

V klinických studiích byla jednoznačně prokázána účinnost agonistů GLP-1 receptorů v kontrole glykemie, redukcí hmotnosti a snížení kardiovaskulárního rizika. Jejich vliv na kostní minerální denzitu a kostní metabolismus však zatím není jednoznačně objasněn.

Přestože dosavadní data neposkytují zcela jednotnou odpověď na otázku, jaký je přímý dopad těchto agonistů na BMD či markery kostního obratu, provedené metaanalýzy popisují rozdíly mezi jednotlivými strategiemi redukce hmotnosti z hlediska jejich vlivu na BMD a metabolismus kosti. Výsledky většiny sledování se shodují v tom, že podávání GLP-1RA vykazuje ve srovnání s jinými metodami redukce hmotnosti (zejména chirurgickými) příznivější, spíše protektivní efekt.

Na druhou stranu některé klinické studie naznačují, že vliv GLP-1RA a dalších antidiabetik na riziko zlomenin může být heterogenní a závislý na konkrétní molekule i metabolickém kontextu pacienta. Zdá se však, že farmakologická intervence pomocí GLP-1RA představuje z hlediska muskuloskeletálního systému bezpečnější alternativu

k radikálním chirurgickým přístupům, které jsou spojeny s vyšším rizikem fraktur (2).

K objasnění jejich přímých účinků na kostní tkáň a jejich dopadu u rizikových skupin, zejména žen po menopauze, je proto zapotřebí dalších prospektivních a cílených studií.

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. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, et al. Obesity in adults. *Lancet*. 2024 Sep 7;404(10456):972-987. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39159652.
- Kim MJ, Kim S, Jung HN, et al. Effects of Anti-Obesity Strategies on Bone Mineral Density: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Obes Metab Syndr*. 2025 Jan 30;34(1):41-53. doi: 10.7570/jomes24009. Epub 2025 Jan 13. PMID: 39800333; PMCID: PMC11799600.
- Paccou J, Compston JE. Bone health in adults with obesity before and after interventions to promote weight loss. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Oct;12(10):748-760. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00163-3. Epub 2024 Jul 22. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Sep;12(9):e18. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00235-3. PMID: 39053479.
- Yosibash Z, Trabelsi N, Buchnik I, et al. Hip fracture risk assessment in elderly and diabetic patients: combining autonomous finite element analysis and machine learning. *J Bone mineral research: Off J Am Soc Bone Mineral Res*. (2023) 38:876–86. doi: 10.1002/jbmr.4805
- Martiniakova M, Biro R, Penzes N, et al. Links among obesity, type 2 diabetes mellitus, and osteoporosis: bone as a target. *Int J Mol Sci*. (2024) 25(9):4827. doi: 10.3390/ijms25094827
- Graaf CD, Donnelly D, Wootten D, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev*. 2016 Oct;68(4):954-1013. doi: 10.1124/pr.115.011395. PMID: 27630114; PMCID: PMC5050443
- Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641.
- Wang JY, Wang QW, Yang XY, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 1;14:1085799. doi: 10.3389/fendo.2023.1085799. PMID: 36843578; PMCID: PMC9945324.
- Mariam Z, Niaz SK. Glucagon-like peptide agonists: A prospective review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024 Jan;7(1):e462. doi: 10.1002/edm2.462. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38093651; PMCID: PMC10782143.
- Viljoen A, Bain SC. Glucagon-Like Peptide 1 Therapy: From Discovery to Type 2 Diabetes and Beyond. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2023 Feb;38(1):25-33. doi: 10.3803/EnM.2022.1642. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36740965; PMCID: PMC10008669.
- Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024;391(7):607-620. doi:10.1056/NEJMoa2404859
- Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical studies. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):336-347. doi:10.1111/dom.12824
- Smits MM, Van Raalte DH. Safety of GLP-1 Receptor Agonists: Adverse Effects and Characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:651095. doi:10.3389/fendo.2021.651095
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102
- Hammad BF, Zafar N, Ullah M, et al. Exploring the multifaceted roles of GLP-1 receptor agonists: a comprehensive review. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2025 Jul 10;6:1590530. doi: 10.3389/fcdhc.2025.1590530. PMID: 40708853; PMCID: PMC12286811.
- Bilgin E, Venerito V, Bogdanos DP. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in rheumatology: A review of current evidence and future directions. *Autoimmun Rev*. 2025 Aug 29;24(9):103864. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103864. Epub 2025 Jul 3. PMID: 40617296.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786
- Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, et al. Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. *Am J Med*. 2025 Jun;138(6):934-940. doi: 10.1016/j.amjmed.2025.01.021. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39892489.
- Svačina S. Agonisté GLP-1 propojují léčbu obezity, diabetu i psoriázy. *Medical Tribune*. 2025, roč. 21, č. 19, s. 4-5. ISSN 1214-8725.
- Wang L, Volkow ND, Kaelber DC, et al. Semaglutide or Tirzepatide and Optic Nerve and Visual Pathway Disorders in Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2025;8(8):e2526327. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.26327
- Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *JAMA Ophthalmol*. 2024 Aug 1;142(8):732-739. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.2296. PMID: 38958939; PMCID: PMC11223051.
- Cai TT, Li HQ, Jiang LL, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week clinical study. *Biomed Res Int*. 2021;2021:3361309. doi: 10.1155/2021/3361309.
- Akyay OZ, Canturk Z, Selek A, et al. The effects of exenatide and insulin glargine treatments on bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 29;102(39):e35394. doi: 10.1097/MD.00000000000035394. PMID: 37773814; PMCID: PMC10545322.
- Pereira M, Jayabalan J, Jørgensen CS, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomized mice. *Bone*. (2015) 81:459–67. doi: 10.1016/j.bone.2015.08.006
- Chen M, Lyu Y, Zhao J, et al. Use of GLP-1 receptor agonist and risk of osteoporosis among patients with type 2 diabetes: a real-world study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 May 21;16:1586589. doi: 10.3389/fendo.2025.1586589. PMID: 40469447; PMCID: PMC12133453.
- Drucker DJ. The GLP-1 journey: from discovery science to therapeutic impact. *J Clin Invest*. 2024 Jan 16;134(2):e175634. doi: 10.1172/JCI175634. PMID: 38226625; PMCID: PMC10786682.
- Kim JA, Yoo HJ. Exploring the Side Effects of GLP-1 Receptor Agonist: To Ensure Its Optimal Positioning. *Diabetes Metab J*. 2025 Jul;49(4):525-541. doi: 10.4093/dmj.2025.0242. Epub 2025 Jul 1. PMID: 40631457; PMCID: PMC12270588.
- Witham MD, Granic A, Pearson E, et al. Repurposing Drugs for Diabetes Mellitus as Potential Pharmacological Treatments for Sarcopenia - A Narrative Review. *Drugs Aging*. 2023 Aug;40(8):703-719. doi: 10.1007/s40266-023-01042-4. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37486575; PMCID: PMC10371965.
- Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Sep;26 Suppl 4:16-27. doi: 10.1111/dom.15728. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38937282.
- Gatto A, Liu K, Milan N, et al. The Effects of GLP-1 Agonists on Musculoskeletal Health and Orthopedic Care. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2025 Oct;18(10):469-480. doi: 10.1007/s12178-025-09978-3. Epub 2025 May 15. PMID: 40372699; PMCID: PMC12325148.