

Agonisté receptoru GLP-1 v léčbě obezity, kde jsme dnes a co nás čeká?

Dita Pichlerová

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol a Homolka, Praha

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 RA) představují zásadní průlom v léčbě obezity a diabetu 2. typu. Jejich schopnost snižovat tělesnou hmotnost je dobře dokumentována a výhled do blízké budoucnosti stran příchodu nových antiobezitik je více než pozitivní. Spolu s redukcí až 15–22 % výchozí hmotnosti u semaglutidu a tirzepatidu narůstají důkazy o širokém spektru metabolických, kardiovaskulárních, hepatálních, renálních a neurobiologických účinků nezávislých na samotném poklesu hmotnosti. Tento přehledový článek shrnuje aktuální klinické a preklinické poznatky o pleiotropních efektech GLP-1 RA, s důrazem na výsledky klíčových kardiovaskulárních studií (LEADER, SUSTAIN-6, SELECT, FLOW), dat o jaterní steatóze a steatohepatitidě (NASH/MASH), renální protekci, ovlivnění zánětu, spánkové apnoe, kognitivních funkcí a potenciálních onkoprotektivních účinků. Tyto mechanismy budou klíčové pro individualizovanou terapeutickou strategii u pacientů s obezitou a jejími komorbiditami.

Klíčová slova: GLP-1 receptor agonisté, semaglutid, liraglutid, tirzepatid, obezita, kardiovaskulární efekty, pleiotropní efekty.

GLP-1 receptor agonists in obesity treatment: where we are today and what can we expect?

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) represent a major breakthrough in the treatment of obesity and type 2 diabetes. Their ability to reduce body weight is well documented, and the outlook for new anti-obesity drugs in the near future is more than positive. Along with a reduction of up to 15–22% of baseline weight with semaglutide and tirzepatide, evidence is growing for a wide range of metabolic, cardiovascular, liver, kidney, and neurobiological effects that are independent of weight loss itself. This review article summarizes current clinical and preclinical knowledge about the pleiotropic effects of GLP-1 RAs, with a focus on the results of key cardiovascular studies (LEADER, SUSTAIN-6, SELECT, FLOW), data on liver steatosis and steatohepatitis (NASH/MASH), kidney protection, inflammation modulation, sleep apnea, cognitive function, and potential anti-cancer effects. These mechanisms will be key for personalized therapeutic strategies for patients with obesity and its comorbidities.

Key words: GLP-1 receptor agonists, semaglutide, liraglutide, tirzepatide, obesity, cardiovascular effects, pleiotropic effects.

Úvod

Obezita je chronické, recidivující onemocnění s multifaktoriální etiologií na významném genetickém základě, postihující celosvětově více než 650 milionů dospělých jedinců ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Představuje klíčový rizikový faktor pro rozvoj diabetu 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění, jaterní steatózy, spánkové apnoe, řady malignit a dalších komorbidit, které závažně snižují kvalitu života a zkracují délku dožití.

Farmakoterapie obezity prošla v uplynulé dekádě zásadní transformací. Agonisté receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA – glucagon-like peptide-1

receptor agonists), původně vyvinutí pro léčbu diabetu 2. typu, prokázali mimořádnou účinnost ve snižování tělesné hmotnosti. Liraglutid (Saxenda®, 3 mg/den s. c.) byl jako první z této skupiny schválen pro indikaci obezity (2014 v USA, 2015 v EU). Semaglutid (Wegovy®, 2,4 mg/týden s. c.) pak posunul hranice dosažitelné redukce hmotnosti s průměrnou ztrátou 14,9–17,4 % v registračních studiích STEP 1–4 (1, 2).

Klíčovým vědeckým poznatkem posledních let je však zjištění, že terapeutické účinky GLP-1 RA dalece přesahují prostý pokles tělesné hmotnosti. Receptory pro GLP-1 jsou exprimovány v řadě orgánových

systémů – v kardiovaskulárním systému, játrech, ledvinách, centrálním nervovém systému, plicích, střevě i imunitních buňkách – a jejich aktivace přináší pleiotropní efekty s přímým klinickým dopadem. Pochopení těchto mechanismů je zásadní jak pro optimalizaci léčebné strategie, tak pro identifikaci pacientů, kteří z terapie GLP-1 RA nejvíce profitují (3, 4, 5).

Mechanismus účinku GLP-1 RA

Fyziologická role GLP-1

GLP-1 je inkretin secernovaný L-buňkami tenkého střeva a distálního kolon v odpovědi na příjem potravy. Biologický poločas nativního GLP-1 je velmi krátký (1–2 minuty), neboť je rychle degradován dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4). GLP-1 působí na specifické receptory v centrálním nervovém systému na neuronech, astrocytech i oligodendrocytech, v srdci na kardiomyocytech i endotelových buňkách a v ledvinách na hladkých svalových buňkách a buňkách proximálního tubulu. Primárně stimuluje glukózo-dependentní sekreci inzulínu z β -buňek pankreatu, inhibuje sekreci glukagonu, zpomaluje gastrointestinální motilitu a centrálně tlumí chuť k jídlu prostřednictvím receptorů v hypothalamu a kmeni mozku (4, 6).

Vývoj GLP-1 RA a jejich pleiotropní efekt

GLP-1 RA jsou strukturální analogy nativního GLP-1 modifikované tak, aby odolávaly enzymatické degradaci. Mají už dlouhou historii, která se píše od roku 2005 příchodem prvních krátkodobě působících preparátů (exenatid 2× denně s. c., Byetta®). V roce 2010 jsme začali v léčbě diabetu používat liraglutid (2× denně s. c., Victoza®). Následoval první dlouhodobě působící GLP-1 RA exenatid (1× týdně s. c., Bydureon®) a dulaglutid (1× týdně s. c., Trulicity®).

Průlom přinesl liraglutid (3 mg 1× denně s. c., Saxenda®) jako první GLP-1 RA schválený v roce 2014 specificky pro indikaci obezity (BMI ≥ 30 , nebo ≥ 27 s komorbiditou) na rozdíl od nižších dávek liraglutidu (1,2 a 1,8 mg), schválených dříve pro diabetes 2. typu. Skutečný převrat znamenala ovšem syntéza molekuly semaglutidu. V roce 2017 to byl nejprve semaglutid pro léčbu diabetu (1 mg 1× týdně s. c., Ozempic®) a konečně v roce 2021 ve vyšší dávce pro léčbu obezity (2,4 mg 1× týdně s. c., Wegovy®). Semaglutid je dále dostupný v perorální formě (Rybelsus®, 1,5–9 mg/den p. o.). Zatím poslední dostupný z této inkretinové řady v Česku je tirzepatid (15 mg 1× týdně s. c., Mounjaro®), který představuje již duální agonismus receptorů GLP-1 a GIP (glukózo-dependentní inzulínotropní peptid), čímž dosahuje výraznější redukce hmotnosti (průměrně 20–22 % ve studii SURMOUNT-1 při dávce 15 mg) (7, 8, 9).

Z hlediska pleiotropních efektů jsou klíčové přímé účinky na mimopankreatické tkáně. Aktivace GLP-1R v těchto tkáních vede k protizánětlivým, antiapoptotickým, antifibrotickým a vazoprotektivním účinkům, nezávislým na snižování hmotnosti, prokázaným jak v preklinických modelech, tak v klinických studiích s krátkodobou expozicí bez signifikantní změny hmotnosti.

Redukce tělesné hmotnosti

Mechanismus snižování hmotnosti zprostředkovaný GLP-1 RA je komplexní. Centrální efekty zahrnují snížení chuti k jídlu (aktivace receptorů GLP-1 v nucleus arcuatus a nucleus tractus solitarii), zvýšení pocitu sytosti, modifikaci potravinových preferencí (preferenci méně energeticky hutné stravy), ovlivnění systému odměny (redukce hedonického příjmu) a zpomalení gastrického vyprazdňování, které prodlužuje postprandiální sytost (2, 4).

Klíčová registrační studie STEP 1 (semaglutid 2,4 mg/týden s. c., n = 1961, 68 týdnů) prokázala průměrnou redukci hmotnosti 14,9 % oproti 2,4 % placebem. 86,4 % pacientů dosáhlo ≥ 5 % úbytku hmotnosti, 69,1 % ≥ 10 % a 50,5 % ≥ 15 %. Studie STEP 5 (104 týdnů) potvrdila udržení efektu s redukcí 15,2 %. Studie SURMOUNT-1 s tirzepatidem prokázala u dávky 15 mg ještě výraznější efekt: průměrný pokles o 20,9 % hmotnosti za 72 týdnů (1, 2, 8).

Tyto výsledky se blíží efektivitě bariatrické chirurgie (gastrický sleeve: 25–30 % za 1 rok), a to bez chirurgické invazivity. Nicméně, a to je pro obezitology klíčové, přerušení terapie vede k rychlému opětovnému zvýšení hmotnosti, což potvrzuje chronický charakter onemocnění a nutnost dlouhodobé léčby (12–16).

Kardiovaskulární efekty

Výsledky kardiovaskulárních studií

Nejvýznamnější pleiotropní efekty GLP-1 RA byly prokázány v oblasti kardiovaskulárního systému. Série rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií (CVOT – Cardiovascular Outcome Trials) jednoznačně demonstrovala snížení kardiovaskulárního rizika: (12–16).

Přímé kardioprotektivní mechanismy

Kardiovaskulární benefit GLP-1 RA nelze plně vysvětlit redukcí hmotnosti ani zlepšením glykemie. Klinická data i preklinické experimenty ukazují na přímé kardioprotektivní mechanismy (3, 5).

GLP-1 RA zvyšují biologickou dostupnost NO (oxid dusnatý), snižují expresi adhezních molekul (VCAM-1, ICAM-1) a inhibují oxidační stres, čímž zlepšují endoteliální funkci nezávisle na poklesu hmotnosti.

Tab. 1. Výsledky kardiovaskulárních studií

Studie	Látka	Populace	Trvání	Klíčový výsledek
LEADER (2016)	Liraglutid 1,8 mg	T2DM, VKR	3,8 let	MACE –13 % (HR 0,87); KV mortalita –22 %
SUSTAIN-6 (2016)	Semaglutid s. c.	T2DM, VKR	2,1 let	MACE –26 % (HR 0,74); CMP –39 %
REWIND (2019)	Dulaglutid	T2DM, mix risk	5,4 let	MACE –12 % (HR 0,88)
SELECT (2023)	Semaglutid 2,4 mg	Obezita, bez T2DM	~5 let	MACE –20 % (HR 0,80); KV smrt –15 %
FLOW (2024)	Semaglutid s. c.	CKD + T2DM	3,8 let	Renální + KV composite –24 %

T2DM – diabetes mellitus 2. typu; VKR – vysoké kardiovaskulární riziko; MACE – závažné kardiovaskulární příhody; CMP – cévní mozková příhoda; CKD – chronické onemocnění ledvin

Aktivace GLP-1R v makrofázích inhibuje tvorbu pěnových buněk, snižuje zánětlivou aktivaci (pokles NF, IL-6, TNF- α) a zpomaluje progresi aterosklerotických plátů. Studie na apoE^{-/-} myších prokázaly signifikantní redukci plochy plátu.

GLP-1 RA snižují infarktovou zónu v modelech ischemie-reperfuze, zlepšují srdeční kontraktilitu u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) a příznivě ovlivňují srdeční remodelaci. Studie STEP-HFpEF prokázala u semaglutidu 2,4 mg signifikantní zlepšení symptomů a fyzické kapacity u pacientů s HFpEF a obezitou (HR pro primární kompozit 0,72).

Metaanalýzy dokumentují průměrný pokles systolického TK o 2–5 mm Hg, diastolického o 1–2 mm Hg, a to zčásti nezávisle na změně hmotnosti.

GLP-1 RA konzistentně zvyšují klidovou srdeční frekvenci o 2–4 tepy/min – mechanismus není plně objasněn, ale klinický význam u jinak zdravých pacientů se zdá minimální.

Efekty na játra: MASLD a MASH

Metabolicky asociovaná steatotická choroba jater (MASLD – Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, dříve NAFLD) a metabolická steatohepatitida (MASH – Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis, dříve NASH) představují nejčastější chronická jaterní onemocnění v rozvinutém světě, přičemž obezita je jejich hlavním rizikovým faktorem (17).

Studie LEAN (liraglutid vs. placebo, 52 týdnů) prokázala histologické zlepšení NASH (definováno jako rezoluce NASH bez zhoršení fibrózy) u 39 % pacientů vs. 9 % v placebové větvi ($p = 0,019$). Fáze II studie s semaglutidem 0,4 mg/den s. c. (48 týdnů) demonstrovala rezoluci NASH u 59 % pacientů na nejvyšší dávce vs. 17 % na placebo, bez signifikantního vlivu na fibrózu v tomto časovém horizontu.

Byla dokončena studie se semaglutidem a probíhá studie s tirzepatidem, (ESSENCE – semaglutid; SURMOUNT-NASH – tirzepatid) s primárními histologickými endpointy (17–19).

Mechanismy jaterní protekce

GLP-1R jsou exprimovány na hepatocytech. Jejich aktivace inhibuje de novo lipogenezi, snižuje import mastných kyselin, stimuluje β -oxidaci a omezuje oxidační stres (20).

Roli hraje zlepšení inzulinové rezistence a snížení systémového zánětu.

GLP-1 RA modifikují střevní mikrobiom a intestinální permeabilitu, čímž snižují portální přísun bakteriálních endotoxinů, které jsou klíčovým faktorem jaterního zánětu (21).

Renální efekty a nefroprotektce

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje přibližně 40 % pacientů s diabetem 2. typu a obezita sama o sobě je nezávislým rizikovým faktorem progresu CKD. Studie FLOW (2024) s semaglutidem s. c. vs. placebo u 3533 pacientů s T2DM a CKD (inkluzní kritéria: eGFR 50–75 ml/min/1,73 m² s UACR > 300 mg/g, nebo eGFR 25–50 ml/min/1,73 m² s UACR > 100 mg/g; střední hodnota eGFR při zařazení 47,0 ml/min/1,73 m²) prokázala 24% redukci primárního kompozitního renálního endpointu

(závažné nežádoucí renální příhody + KV smrt, HR 0,76) při mediánu sledování 3,8 let. Studie byla předčasně ukončena pro jasný přínos (16).

Mechanismy nefroprotektce

GLP-1 RA snižují glomerulární hyperfiltraci redukcí tonu aferentní arterioly a zvýšením sodíkové exkrece (tubuloglomerulární zpětná vazba – analogicky SGLT2 inhibitorům).

Mají vliv na redukci tubulointerstitiálního zánětu, inhibici makrofágové infiltrace a downregulaci profibrotických cytokinů.

Redukce albuminurie je konzistentním nálezem ve studiích s GLP-1 RA, zčásti nezávislá na poklesu krevního tlaku a hmotnosti. GLP-1R jsou exprimovány na podocytech; jejich aktivace omezuje apoptózu podocytů a destabilizaci cytoskeletu, což jsou klíčové procesy v patogenezi proteinurie.

Synergické působení GLP-1 RA s SGLT2 inhibitory (komplementární renální mechanismy) je aktivně studováno jako strategie komplexní kardiometabolické a renální ochrany (16, 22, 23).

Systémové protizánětlivé efekty

Obezita je chronický nízkostupňový zánětlivý stav charakterizovaný zvýšenými hladinami cirkulujících cytokinů (IL-6, TNF- α , IL-1 β , CRP) a aktivací inflamace v tukové tkáni. GLP-1 RA prokazují výrazné protizánětlivé účinky na více úrovních (3, 5).

Dochází ke snížení infiltrace M1 makrofágů (proinflatorní fenotyp) a polarizaci směrem k M2 (protizánětlivému) fenotypu; roli hraje redukce sekrece adipokinů (leptin ↓, adiponektin ↑) (24).

Další faktory jsou inhibice endoteliální aktivace, redukce oxidačního stresu (NADPH-oxidáza) a přímá inhibice aktivace inflamasyonu v makrofázích a monocytech, vedoucí k poklesu maturace IL-1 β a IL-18 – klíčových mediátorů kardiovaskulárního a jaterního zánětu (25).

Metaanalýzy dokumentují redukci hsCRP o 26–33 %, IL-6 o 15–25 % a fibrinogenu. Část tohoto efektu přetrvává i po adjustaci na pokles hmotnosti (26).

Neurobiologické efekty a kognitivní funkce

Působení GLP-1R v CNS

GLP-1R jsou hojně exprimovány v CNS – v hypothalamu, hippocampu, frontálním kortexu, amygdale, nucleus accumbens, ventrálním tegmentálním areálu a mozgovém kmeni. GLP-1 RA překonávají hematoencefalickou bariéru a mají přímé neuromodulační efekty (3, 4).

Neuroprotektce a neurodegenerativní onemocnění

Observační data a epidemiologické studie naznačují asociaci mezi užíváním GLP-1 RA a sníženým rizikem Alzheimerovy choroby a Parkinsonovy nemoci. Studie in vitro a na zvířecích modelech (27, 28) prokázaly redukci tvorby amyloidních plaků a hyperfosforylace (Alzheimerova choroba), ochranu dopaminergních neuronů před toxicitou (Parkinsonova nemoc), protizánětlivé účinky v mikrogliích (redukce neuroinflamace) a zvýšení neurogeneze v hippocampu.

Studie EVOKE (liraglutid vs. placebo, 26 měsíců, $n = 204$, pacienti s mírnou Alzheimerovou chorobou) neprokázala signifikantní zpoma-

lení poklesu kognitivních funkcí, avšak trend byl v prospěch liraglutidu. Studie s semaglutidem (EVOKE+, ELAD) jsou větší a dlouhodobější. V těchto dvou velkých a důkladně navržených klinických studiích nebyl perorální semaglutid až do 14 mg jednou denně účinný při zpomalování klinického průběhu u účastníků s ranou Alzheimerovou chorobou v rámci řady globálních, kognitivních a funkčních ukazatelů (29).

Analýzy dat z databáze TriNetX (> 1 milion pacientů s T2DM) prokázaly u uživatelů GLP-1 RA o 18–40 % nižší výskyt demence, Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci oproti uživatelům jiných antidiabetik – tyto výsledky však pocházejí z observačních dat a na další studie teprve čekáme (27, 28).

Závislosti a addiktivní chování

Zajímavá jsou preklinická data o roli GLP-1 v dopaminergním systému odměny. GLP-1R v nucleus accumbens a ventrálním tegmentu modulují dopaminergní přenos. Zvířecí modely prokázaly, že GLP-1 RA snižují konzumaci alkoholu, opioidní závislost a kompulzivní jedení. Retrospektivní analýzy databází naznačují nižší výskyt závislosti na alkoholu a závislosti na opioidech u pacientů užívajících GLP-1 RA. Mechanisticky se předpokládá inhibice akutního dopaminergního vzestupu spojeného s požitím odměňujících substancí. I tato oblast vyžaduje potvrzení v prospektivních studiích (4 27).

Spánková apnoe

Obstrukční spánková apnoe (OSA) postihuje více než 70 % pacientů s těžkou obezitou. Fyzické zmenšení tukových depozit v oblasti faryngu a hrudníku vlivem GLP-1 RA je očekávaným mechanismem zlepšení OSA. Studie SURMOUNT-OSA (tirzepatid vs. placebo, n = 469, 52 týdnů) prokázala u pacientů nepoužívajících CPAP průměrný pokles apnea-hypopnea indexu (AHI) o 27,4 příhody/hodinu v tirzepatidem léčené skupině vs. 4,8 v placebové, přičemž 42 % dosáhlo remise OSA. U pacientů používajících CPAP byl pokles AHI podobný (29,3 příhody/hodinu) (30).

Součástí benefitu může být i přímý vliv GLP-1 RA na svalový tonus horních cest dýchacích a neurobiologické mechanismy, nicméně jejich podíl není dosud jasně kvantifikován. Zlepšení OSA má významné kardiovaskulární implikace, neboť OSA je nezávislým rizikovým faktorem fibrilace síní, arteriální hypertenze a srdečního selhání (30, 31).

Potenciální onkoprotektivní efekty

Obezita je etablovaným rizikovým faktorem pro více než 13 typů malignit, včetně kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, endometria, pankreatu, jater a ledvin. Mechanismy zahrnují hyperinzulinémii, chronický zánět, prozánětlivé adipokiny a zvýšené estrogény z tukové tkáně.

Redukce tělesné hmotnosti sama o sobě snižuje riziko řady nádorů. Avšak analýza dat z velké observační studie pacientů s diabetem 2. typu (Wang et al., 2024) ukázala, že uživatelé GLP-1 RA měli signifikantně nižší výskyt 10 z 13 obezitou asociovaných malignit oproti uživatelům inzulinu, přičemž největší relativní redukce byla pozorována u meningiomu, karcinomu endometria a kolorektálního karcinomu.

Mechanisticky jsou zvažovány: přímé antiproliferativní a proapoptické efekty (aktivace GLP-1R v nádorových buňkách u vybraných

nádorů), redukce hyperinzulinémie, protizánětlivé působení a úprava střevního mikrobiomu. Tyto poznatky jsou nicméně dosud převážně observační a vyžadují prospektivní potvrzení. Obava z karcinomu pankreatu, diskutovaná v počátcích GLP-1 RA terapie, nebyla v rozsáhlých studiích potvrzena (32).

Ovlivnění reprodukčního zdraví a PCOS

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je nejčastější endokrinopatie žen v reprodukčním věku, úzce spjatá s inzulinovou rezistencí a obezitou. Malé randomizované studie prokázaly, že GLP-1 RA u žen s PCOS a obezitou vedou k redukci hmotnosti, zlepšení menstruačního cyklu, poklesu volného testosteronu a hyperandrogenismu, zlepšení citlivosti na inzulin a potenciálně zvýšení pravděpodobnosti spontánního otěhotnění. GLP-1 RA nejsou schváleny pro indikaci PCOS, avšak klinická praxe při respektování kontraindikace v těhotenství (nutné vysadit minimálně 2 měsíce před plánovanou koncepcí) je reflektuje (1, 13, 22).

Bezpečnostní profil a klinicky relevantní nežádoucí účinky

GI nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, průjem, zácpa) jsou nejčastějšími, typicky nejintenzivnějšími v počátku terapie a s titrací dávky se zmírňují. Vedou k přerušení léčby u 5–10 % pacientů, i když v praxi se ukazuje, že pečlivá a pomalá titrace pomáhá pacientům toto období překlenout bez nutnosti vysazení léku. Závažnými, ale vzácnými komplikacemi jsou akutní pankreatitida (absolutní riziko velmi nízké, kauzalita diskutována), cholelitiáza (zvýšené riziko ~2x při rychlé redukci hmotnosti, částečně nezávislé na GLP-1 RA) a potenciální riziko thyroidálního medulárního karcinomu (prokázáno u hlodavců, u lidí nedoloženo, nicméně GLP-1 RA jsou kontraindikovány u MEN 2 syndromu a anamnézy medulárního karcinomu štítné žlázy) (33).

Při užívání vyšších dávek semaglutidu jsou popsány ztráty svalové hmoty (sarkopenie), proto je u pacientů s GLP-1 RA klíčová optimalizace příjmu bílkovin ($\geq 1,2$ – $1,5$ g/kg ideální tělesné hmotnosti/den) a odporový trénink (10, 22).

Inovace v léčbě obezity: co nás čeká?

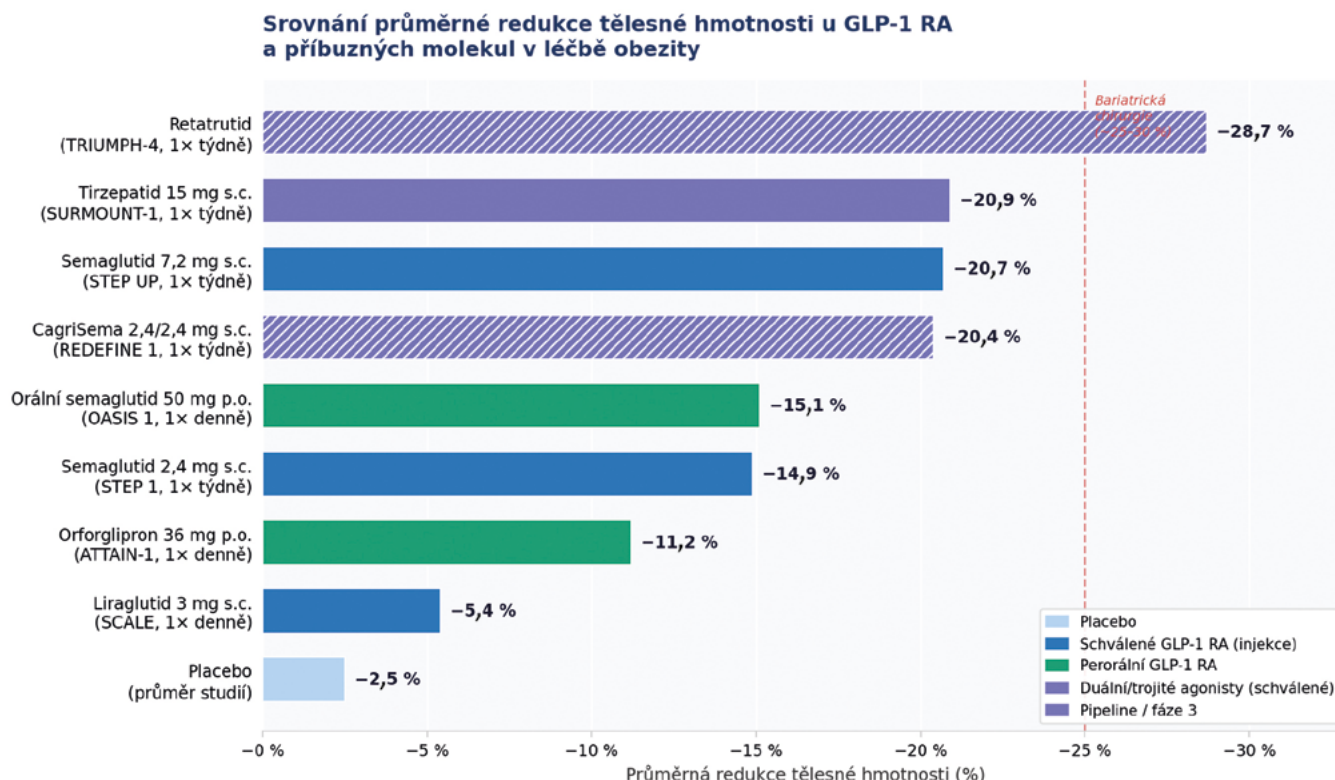
Farmakoterapie obezity prochází v letech 2024–2026 bezprecedentní inovací. Níže jsou shrnuty nejdůležitější molekuly v pokročilém klinickém vývoji nebo nedávno schválené, které zásadně mění terapeutický obzor.

Rozsah farmakologicky dosažitelné redukce tělesné hmotnosti se za posledních 5 let rozšířil ze ~5 % (liraglutid) na téměř 29 % (retatrutid). Trojitě agonisty a fixní kombinace peptidových hormonů (CagriSema) přinášejí výsledky blížící se bariatrické chirurgii. Zároveň nové perorální formy (orforglipron, orální semaglutid 50 mg) rozšiřují dostupnost léčby bez nutnosti injekční aplikace. Individualizovaná volba preparátu musí vždy zohledňovat nejen míru redukce hmotnosti, ale i přítomné komorbidity, bezpečnostní profil, formu podání a aktuální cenu preparátu.

Semaglutid 7,2 mg s. c. – vyšší dávka pro vyšší efekt

Studie STEP UP (fáze 3 b, n = 1407, 72 týdnů, publikováno v The Lancet Diabetes & Endocrinology 2025) hodnotila semaglutid

Obr. 1. Srovnání průměrné procentuální redukce tělesné hmotnosti u GLP-1 RA a příbuzných molekul schválených nebo ve fázi 3 klinického hodnocení. Hodnoty odpovídají průměrné redukci hmotnosti (ITT nebo treatment-regimen estimand) z registračních nebo klíčových fázových studií. Šrafované sloupce označují molekuly dosud neschválené regulačními orgány (pipeline). Přerušovaná červená čára znázorňuje průměrnou hranici dosahovanou bariatrickou chirurgií (gastriční sleeve). Přímé srovnání je limitováno odlišnými populacemi, délkou sledování a designem jednotlivých studií



Zdroje: SCALE, STEP 1, STEP UP, OASIS 1, ATTAIN-1, SURMOUNT-1, REDEFINE 1, TRIUMPH-4 (viz reference 2, 8, 31, 34–38).

7,2 mg/týden s. c. oproti stávající dávce 2,4 mg a placebo u pacientů s obezitou bez diabetu. Semaglutid 7,2 mg prokázal superioritu vůči oběma komparátorům: průměrná redukce hmotnosti dosáhla 20,7 % (u adherentních pacientů; treatment policy estimand: 18,7 %) oproti 15,6 % při 2,4 mg a 3,9 % u placebo. Podíl pacientů s poklesem ≥ 25 % byl 33,2 % vs. 16,7 % u nižší dávky. Bezpečnostní profil zůstal konzistentní se známým profilem GLP-1 RA. Evropská komise schválila dávku 7,2 mg v rámci rozšíření indikace Wegovy v roce 2025; i v Česku už můžeme od jara 2026 tuto dávku předepisovat, i když kompletní nová předplněná pera v této koncentraci budou na trhu až od podzimu (34).

Orální semaglutid 50 mg – první tabletová forma pro léčbu obezity

Studie OASIS 1 (fáze 3, Lancet 2023, Knop et al., n = 667, 68 týdnů) prokázala, že orální semaglutid 50 mg 1× denně dosáhl průměrné redukce hmotnosti 15,1 % (intent-to-treat estimand), resp. 17,4 % (trial product estimand – tj. u adherentních pacientů) oproti 2,4 % u placebo. 85 % pacientů dosáhlo ≥ 5 % poklesu hmotnosti, 54 % ≥ 15 %. Gastrointestinální nežádoucí účinky se vyskytly u 80 % pacientů oproti 46 % u placebo, byly převážně mírné až střední intenzity a přechodné. Klíčovým omezením orálního semaglutidu je nutnost užití nalačno s malým množstvím vody (≤ 120 ml), 30 minut před prvním jídlem. Perorální Wegovy byl schválen v EU v prosinci 2025, v Česku bude tabletová forma dostupná v roce 2027. Paralelně probíhá studie OASIS 4

(perorální semaglutid 25 mg, 64 týdnů, n = 307), která prokázala průměrnou redukci hmotnosti 13,6 % (35).

Orforglipron – první perorální nepeptidový GLP-1 RA bez potravinových omezení

Orforglipron (Eli Lilly, Foundayo®) je malá molekula – nepeptidový orální GLP-1 RA, který lze užívat kdykoli během dne. Tím zásadně překonává farmakokinetická omezení orálního semaglutidu. Studie ATTAIN-1 (fáze 3, NEJM 2025, n = 3127, 72 týdnů) prokázala u nejvyšší dávky 36 mg průměrný pokles hmotnosti 11,2 % (treatment-regimen estimand) oproti 2,0 % u placebo; 54,6 % pacientů dosáhlo ≥ 10 % poklesu. FDA schválil orforglipron pro léčbu obezity v dubnu 2026, v Česku očekáváme uvedení na trh v roce 2027. Studie ATTAIN-MAINTAIN (fáze 3) navíc prokázala, že přechod z injekčního semaglutidu nebo tirzepatidu na orforglipron zachovává dosažený pokles hmotnosti – klíčové zjištění pro strategie dlouhodobé udržovací léčby.

CagriSema – nová kombinace semaglutidu a kagrilintidu

CagriSema je fixní kombinace semaglutidu 2,4 mg a kagrilintidu 2,4 mg (duální agonista amylinových a kalcitoninových receptorů) podávaná 1× týdně s. c. Amylin je pankreatický hormon synergicky spolupůsobící s GLP-1 na sytost a gastrické vyprazdňování. Studie REDEFINE 1 (fáze 3a, NEJM 2025, n = 3417, 68 týdnů, bez diabetu) prokázala průměrný pokles hmotnosti 20,4 % u CagriSema oproti 14,9 % semaglutidu monoterapie a 3,0 % placebo; 60 % pacientů dosáhlo $\geq$

INZERCE

20% poklesu a 23 % $\geq$ 30% — výsledky blížící se bariatrické chirurgii. Studie REDEFINE 2 (T2DM) prokázala pokles 13,7 % u CagriSema vs. 3,4 % placebo. Žádost o registraci v EU a USA se připravuje (37, 39).

Retatrutid – první trojitý agonista GLP-1/GIP/glukagonu

Retatrutid (Eli Lilly, LY3437943) je molekula aktivující současně receptory pro GLP-1, GIP i glukagon (tzv. triple agonist). Přidání glukagonové složky zvyšuje energetický výdej a jaterní lipolýzu, čímž synergicky potencuje efekt GLP-1/GIP na redukcii hmotnosti. Ve fázi 2 (NEJM 2023) dosáhl retatrutid průměrného poklesu hmotnosti 24,2 % za 48 týdnů – v té době nejvyšší hodnota kdy publikovaná pro farmakologickou léčbu. Fáze 3 (program TRIUMPH) zahrnuje studie léčby obezity, T2DM, MASLD, spánkové apnoe, osteoartrózy a kardiovaskulární výstupy. Výsledky studie TRIUMPH-4 (obezita + artróza kolene, prosinec 2025) prokázaly průměrný pokles tělesné hmotnosti 28,7 % za 68 týdnů, s předpokládaným regulatorním schválením v roce 2027. Nový nežádoucí účinek – dysestázie (abnormální kožní vjem) u ~21 % pacientů – bude sledován v probíhajících studiích.

Amykretin a další pipeline molekuly

Amykretin (Novo Nordisk) je unimolekulární duální agonista GLP-1 a amylinových receptorů v jedné molekule (na rozdíl od CagriSema, která je kombinací dvou látek). Fáze 2 prokázala pozoruhodnou redukcii hmotnosti již při nízké dávce; fáze 3 vstupuje v roce 2026. V pozdní fázi vývoje jsou dále: mazdutid (duální GLP-1/glukagon RA, Čína), pemvidutide (GLP-1/glukagon, předběžná data fáze 2 b s 15,6% poklesem

hmotnosti při zachování svalové hmoty – potenciálně výhodné u rizika sarkopenie), a lotiglipron (Pfizer, perorální nepeptidový GLP-1 RA, fáze 3).

Závěr

GLP-1 RA představují revoluční terapeutickou skupinu, jejíž klinický potenciál dalece přesahuje prostou redukcii tělesné hmotnosti. Solidní data z randomizovaných klinických studií prokazují kardiovaskulární protekci (SELECT, LEADER, SUSTAIN-6), renální ochranu (FLOW), příznivý vliv na MASLD/MASH, spánkovou apnoe a systémový zánět. Další efekty, neurobiologické, onkoprotektivní potenciál a ovlivnění závislosti jsou slibné, avšak vyžadují potvrzení v prospektivních studiích (3, 5, 13–16, 18, 19).

Pro obezitologa je zásadní vnímat léčbu GLP-1 RA jako komplexní kardiometabolickou intervenci – nikoliv jen prostředek redukce hmotnosti. Individualizovaná volba preparátu, dávky a délky léčby, s ohledem na přítomné komorbidity (KV onemocnění, CKD, MASLD, OSA), se stává základem moderní obezitologické praxe. Kombinační strategie (GLP-1 RA + SGLT2 inhibitory, GLP-1/GIP duální agonisté, fixní kombinace CagriSema nebo trojitý agonista GLP-1/GIP/glukagon jako retatrutid) a nové perorální formy (semaglutid 50 mg, orforglipron) slibují ještě komplexnější metabolický přínos a rozšiřují dostupnost léčby (34–37, 39).

Zásadní výzvy přetrvávají: dostupnost a náklady na léčbu, nutnost dlouhodobé (celoživotní) medikace, management sarkopenie a nutrice, a nezbytnost komplexního přístupu zahrnujícího životosprávu, psychologickou podporu a multidisciplinární týmovou péči. GLP-1 RA jsou silný nástroj, jeho optimální využití vyžaduje fundované odborné znalosti.

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. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(6):1050-1061.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(11):989-1002. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
- Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* [Internet]. 2016;24(1):15-30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>.
- Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab* [Internet]. 2022;57:101351. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>.
- Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, et al. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):157.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153-165.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(3):205-216. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>.
- Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1). *Lancet*. 2021;398(10295):143-155.
- Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-1730.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10193):121-130. Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3>.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;389(24):2221-2232. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>.
- 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.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;391(2):109-121. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
- Helmstaedt V, Hahne JM, Haase A, et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: the current evidence. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8168.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690.
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124.
- Lv W, Wang X, Xu Q, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) pro léčbu nealkoholického tukového onemocnění jater (NAFLD): Systematický přehled. *Endokrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2020;3(3):e00163. Available from: <https://doi.org/10.1002/edm2.163>.
- Rochon J, Kalinowski P, Szymanek-Majchrzak K, Grąt M. Role agonistů receptorů typu střevno-játra a glukagonu podobných peptidů-1 receptorů v léčbě metabolické dysfunkce spojeného tukového onemocnění jater. *World J Gastroenterol*. 21. června 2024; 30(23):2964-2980. DOI: 10.3748/WJG.v30.i23.2964. PMID: 38946874; PMCID: PMC11212696.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. Konsenzuální prohlášení Ame-

rické asociace klinické endokrinologie: Komplexní algoritmus pro řízení diabetu 2. typu - aktualizace 2023. *Endocr Pract.* květen 2023; 29(5):305-340. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.02.001. Erratum in: *Endocr Pract.* září 2023; 29(9):746. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.06.009. Erratum in: *Endocr Pract.* prosinec 2023; 29(12):1025. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.09.008. PMID: 37150579.

23. Nadkarni GN, Avula S, Annapureddy N, et al. Incidence of kidney disease outcomes among patients prescribed glucagon-like peptide-1 receptor agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):e93-e101.

24. Agonista receptoru GLP-1 jako modulátor vrozené imunity. *Přední imunol.* 8. prosince 2022 13:997578. DOI: 10.3389/Fimmu.2022.997578. PMID: 36569936; PMCID: PMC9772276.

25. Yang W, et al. Vliv agonistů GLP-1 receptorů na cirkulující zánětlivé markery u pacientů s diabetem 2. typu: systematický přehled a metaanalýza. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2025;27(7):3607-3626. Available from: <<https://doi.org/10.1111/dom.16366>>.

26. Rizzo M, et al. Agonisté glukagonu podobných peptidů-1 receptorů zlepšují biomarkery zánětu a oxidačního stresu: Systematický přehled a metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2021;23(8):1806-1822. Available from: <<https://doi.org/10.1111/dom.14399>>.

27. Zhang P, Mao C, Sun A, et al. Reálná pozorování agonistů receptorů GLP-1 a inhibitorů SGLT-2 jako možných léčebných metod pro Alzheimerovu chorobu. *Alzheimerova porucha.* září 2025; 21(9):e70639. DOI: 10.1002/ALZ.70639. PMID: 40898408; PMCID: PMC12404899.

28. Nørgaard CH, Holt A, Zareini B, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease registries. *Alzheimers Dement (N Y)* [Internet]. 2022;8(1):e12268. Available from: <<https://doi.org/10.1002/trc2.12268>>.

29. Cummings JL, Atri A, Sano M, et al. Účinnost a bezpečnost perorálního semaglutidu 14 mg (flexibilní dávka) u raného stádia symptomatického Alzheimerovy choroby (evoke a evoke+): dvě studie fáze 3, randomizované, placebem kontrolované. *Lancet* [Internet]. 2026;407(10544):2167-2179. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00459-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00459-9)>. PMID: 41865758.

30. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes.* 2016;40(8):1310-1319.

31. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):734-739.

32. Wang L, Xu R, Kaelber DC, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024;7(7):e2421305. Available from: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21305>>.

33. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022;134(1):14-19.

34. Wharton S, Astrup A, Carraro R, et al.; Zkušební skupina STEP UP. Jednou týdně podávat semaglutid 7,2 mg u dospělých s obezitou (STEP UP): randomizovaná, kontrolovaná studie fáze 3b. *Lancetní diabetický endokrinol.* listopad 2025; 13(11):949-963. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00226-8. Epub 2025 14. září. PMID: 40961952.

35. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2023;402(10403):705-719. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01185-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6)>.

36. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Orforglipron, a Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;393(12):1080-1091. Available from: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511774>>.

37. Knop FK, Dandona P, Dicker D, et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;393(1):1-14. Available from: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502081>>.

38. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al.; Výzkumníci studie obezity fáze 2 s Retatrutidem. Trojnásobný agonista hormonů receptorů Retatrutid pro obezitu – studie fáze 2. *N Engl J Med.* 2023 10. srpna; 389(6):514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub 2023 26. června. PMID: 37366315.

39. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al. Cagrilintide–Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;393(1):15-26. Available from: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502082>>.

INZERCE