

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