

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