

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 tubulointerstiálního 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-