

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 pozitivním 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 inzulínu, 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