

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 trojitě agonisty 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>.
- Helmstaedter 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-