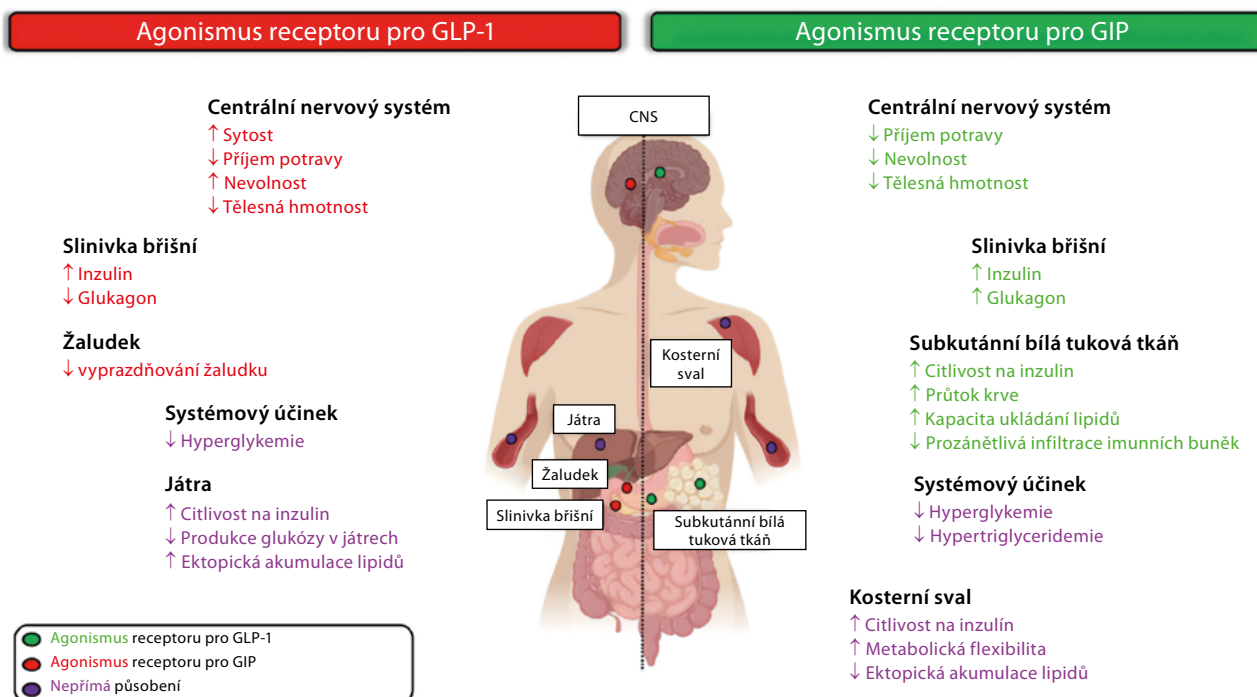


Obr. 1. Účinky aktivace GLP-1 a GIP receptorů v různých tkáních a orgánech

GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; GIP – glukozodependentní inzulinotropní polypeptid

Adaptováno z publikace: Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31:410-421.

antidiabetika s relativně nízkým rizikem hypoglykemie, jejichž podávání je spojeno s významným úbytkem hmotnosti (3).

K léčbě obezity byl jako první registrován liraglutid. Byl testován v klinickém hodnocení SCALE, kde vůči placebo vedl u nemocných s DM 2. typu (v dávce 3 mg/den s. c) k průměrné redukci hmotnosti asi o 4 % (4). Observační studie XENSOR z reálné klinické praxe zaznamenala u nemocných s nadváhou či obezitou vyšší účinnost liraglutidu na redukci hmotnosti (-7,7 kg), než tomu bylo v případech orlistatu (-3,3 kg) (5). Ještě účinnější se jeví působení semaglutidu. Jeho orální forma byla jako antidiabetikum testována v klinickém programu PIONEER. Ve studii PIONEER-4 byl semaglutid ve srovnání s ekvivalentní dávkou liraglutidu v redukci hmotnosti významně efektivnější (6). Jako antiobezitikum je semaglutid v některých zemích dostupný ve formě pro subkutánní aplikaci (v dávce 2,4 mg/týden). Účinnost tohoto preparátu v léčbě obezity byla dokumentována ve několika studiích klinického programu STEP, kde semaglutid průměrně vedl k asi 15% redukci vstupní hmotnosti (7). Léčba byla provázená příznivým ovlivněním řady dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Několik meta-analýz zjistilo mírně pozitivní, ale klinicky relativně málo významný efekt agonistů GLP-1 receptorů na lačné lipidové spektrum (8, 9, 10). Mírně snižují hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C) a triglyceridů (TG), mají zřejmě neutrální vliv na hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C). Zvyšují však funkční kapacitu HDL částic a snižují i počty malých denzních LDL částic (sdLDL). Mnohem významnější se jeví působení GLP-1 receptorových agonistů (GLP-1 RA) na změny lipidového spektra postprandiálně. Signifikantně snižují postprandiální hladiny TG, volných mastných kyselin, VLDL-cholesterolu a apolipoproteinu B-48 (apoB-48), snižují též koncentrace apolipoproteinu C-III (apoC-III) i chylomikronů (11, 12, 13). Pozitivně tak ovlivňují

alterované lipidové spektrum typické pro nemocné s metabolickým syndromem, a to včetně redukce koncentrace postprandiálních aterogenních lipoproteinových částic. To spolu s protizánětlivým účinkem GLP-1 RA zřejmě představuje nejvýznamnější anti-aterogenní efekt spojený s jejich podáváním.

Jak ukazují některé meta-analýzy, může se při léčbě GLP-1 RA na snížení kardiovaskulárního (KV) rizika podílet i mírné snížení krevního tlaku (zejména systolického, - 2 až -5 mm Hg) (14, 15, 16). Mezi potenciální mechanismy vedoucí k poklesu krevního tlaku patří přímé působení na centrální i periferní nervový systém snižující aktivitu sympatiku, vaskulárně protektivní účinek zmírňující endotelální dysfunkci a patologickou cévní remodelaci a v neposlední řadě i přímý nefroprotektivní efekt daný především navozením natriurézy (17).

Je tedy evidentní, že agonisté GLP-1 receptorů mohou ovlivnit všechny hlavní složky metabolického syndromu – hyperglykemie, abdominální obezitu, dyslipidemii i hypertenzi. Navíc je známý i jejich přímý vaskulárně protektivní účinek daný inhibicí kumulace aterogenních lipidů v cévní stěně a potlačení zánětlivých procesů (18). Není tak překvapivé, že řada těchto preparátů (liraglutid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid, efpeglenatid) prokazatelně snižuje výskyt hlavních KV příhod u nemocných s diabetem 2. typu (19, 20, 21, 22, 23). Recentně byly též publikovány výsledky studie SELECT, ve které semaglutid ve srovnání s placebem snížil výskyt hlavních KV příhod (MACE -3 = KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP) o 20 % i u jedinců s nadváhou, či obezitou, kteří diabetes neměli (24). Léčba semaglutidem byla provázena redukcí kardio-metabolických rizikových faktorů: abdominální obezity, systolického krevního tlaku, hladiny TG, glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} i chronického zánětu (38% pokles hs-CRP). Kardiovaskulárně protektivní efekt GLP-1 RA je