

ní tvorbu, chronický zánět nízkého stupně a adipokiny produkované nadbytečnou tukovou tkání integritu kostí naopak narušují (3, 4).

Redukce tělesné hmotnosti proto také snižuje komorbidity spojené s obezitou. Nicméně současně s úbytkem hmotnosti a tukové hmoty obvykle dochází i k úbytku kostní hmoty a projevuje se poklesem kostní minerální denzity (BMD) a zvýšením kostního obrátu. Nízká BMD je spojena se zvýšeným rizikem fraktur a mortalita narůstá po jakékoli zlomenině – zejména po fraktuře proximálního femuru a obratlů, ale též po dalších závažných frakturách (3, 4).

Prevalence snížené kostní denzity a osteoporózy celosvětově narůstá a pro tyto pacienty s vyšším rizikem kostních fraktur je stále zapotřebí nových terapeutických strategií (3).

Zvýšená inzulinová rezistence a diabetes mellitus (DM) patří mezi nezávislé rizikové faktory osteoporózy a jsou spojeny se zvýšeným rizikem zlomenin a nepříznivější prognózou. Incidence osteoporózy u starších pacientů s DM 2. typu je výrazně vyšší než v běžné populaci a je spojena s horší prognózou (3, 5) (Obr. 1).

Diabetes mellitus představuje v tomto kontextu nezávislý rizikový faktor. U pacientů s DM 2. typu se paradoxně setkáváme s normální či dokonce zvýšenou BMD, která však neodpovídá skutečné pevnosti skeletu; vlivem chronické hyperglykemie a oxidativního stresu dochází k poruchám mikroarchitektury kostí a akumulaci produktů pokročilé glykace, což vede k výrazně vyšší křehkosti a riziku zlomenin než u běžné populace (4). Mechanismus snížení kostní minerální denzity při úbytku tělesné hmotnosti je multifaktoriální, přičemž klíčovou roli hraje snížení mechanického zatížení skeletu v důsledku poklesu tělesné hmotnosti. Redukce mechanické stimulace kostí vede ke zvýšené expresi sklerostinu osteocyty, což je glykoprotein inhibující signální dráhu Wnt/ β -katenin, která je zásadní pro diferenciaci a aktivitu osteoblastů a tvorbu nové kostní tkáně (3).

Glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) patří mezi inkretinové hormony, které se uvolňují ve střevech v reakci na příjem potravy a zesilují glukózo-dependentní inzulinovou odpověď. Inkretiny se tak podílejí na regulaci glykemie i energetického metabolismu (3, 6, 7).

Právě agonisté receptoru GLP-1 (GLP-1RA) se v současnosti stávají klíčovým nástrojem v léčbě obezity a DM 2. typu, přičemž se intenzivně studuje jejich vliv na snížení kardiovaskulárního rizika a stabilitu kostní hmoty u těchto pacientů. Tato data naznačují, že GLP-1RA by mohly představovat perspektivní přístup i u stavů spojených se sníženou kostní denzitou a sarkopenií, ačkoli přesné mechanismy jejich působení na kost a kostní metabolismus zatím zůstávají nejasné (2, 6, 8).

Historický vývoj a současné terapeutické možnosti agonistů receptoru GLP-1

Počátky klinického využití této třídy léčiv spadají do první dekády 21. století, kdy byl k léčbě DM 2. typu schválen exenatid, historicky první zástupce agonistů receptoru GLP-1 (9, 10). V následujících letech byly vyvinuty další přípravky s vylepšenou farmakokinetikou a delší dobou působení, přičemž semaglutid a další moderní molekuly prokázaly výraznou účinnost v redukci tělesné hmotnosti (10). Ačkoli byli agonisté receptoru GLP-1 původně vyvinuti pro léčbu diabetu, jejich výrazný účinek na regulaci chuti k jídlu a redukci tělesné hmotnosti vedl k rozšíření jejich využití také v terapii obezity. V současné farmakologické léčbě obezity jsou tak využíváni selektivní agonisté receptoru GLP-1, mezi něž patří liraglutid a semaglutid, i duální agonista inkretinových receptorů GIP a GLP-1, tirzepatid (8) (Tab. 1).

Posledně jmenovaný – tirzepatid představuje inovativní třídu tzv. twincretinů, jedná se o duálního agonistu receptorů pro GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid) a GLP-1 (6, 10).

Obr. 1. Zdravotní důsledky obezity

<p>Srdce a cévy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ateroskleróza • Vysoký krevní tlak • Fibrilace síní • Srdeční selhání 	<p>Trávicí systém</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refluxní choroba • Zánětlivá onem. střev • Dysbióza střevního mikrobiomu 	<p>Psychika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deprese • Úzkostné poruchy • Snížené sebevědomí • Sociální izolace 	<p>Dýchací systém</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spánková apnoe • Astma • Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
<p>Pohybový aparát</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoartróza • Chronická únava • Bolesti zad • Omezená pohyblivost 	<p>Reprodukce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mužská neplodnost • Hypogonadismus • Syndrom polycystických vaječníků (PCOS) 	<p>Metabolismus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 2. typu • Jaterní steatóza • Dyslipidemie • Žlučové kameny, dna 	<p>Kůže</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriáza • Intertrigo (opruzeniny) • Strie • Acanthosis nigricans
<p>Srážlivost krve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombóza • Plicní embolie • Hluboká žilní trombóza • Zvýšené riziko CMP 	<p>Nádorová onemocnění</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karcinom tlustého střeva • Karcinom prsu • Karcinom pankreatu • Karcinom ledvin, jicnu 	<p>Urogenitální systém</p> <ul style="list-style-type: none"> • Močové infekce • Inkontinence • Erektální dysfunkce • Chronické ledvinové onemocnění 	<p>Celkové dopady</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zkrácená délka života • Snížená kvalita života • Sociální stigmatizace • Ekonomická zátěž