

vedla k významnému snížení indexu apnoe–hypopnoe a ke zlepšení symptomů onemocnění, přičemž tento efekt byl zprostředkován především výraznou redukcí tělesné hmotnosti (11). Pro ostatní agonisty receptoru GLP-1 zatím srovnatelná data chybí.

Další možné indikace, včetně oftalmologických a onkologických souvislostí, zůstávají předmětem probíhajícího výzkumu (21, 22).

Účinnost agonistů receptoru GLP-1 na redukcii tělesné hmotnosti je již dobře zdokumentována, avšak jejich dopad na zdraví kostí – zejména na kostní minerální densitu – zůstává předmětem odborných diskuzí a bývá často opomíjen (2, 3). Na kostní metabolismus se při úbytku hmotnosti nepříznivě uplatňuje zejména snížení mechanického zatížení skeletu, možný deficit některých živin a hormonální či adipokinové změny (3). Tyto faktory mohou predisponovat k úbytku kostní hmoty, a tím ke zvýšení rizika osteoporózy a zlomenin, přičemž přímý účinek GLP-1RA na muskuloskeletální tkáň zatím není zcela objasněn (6, 15).

Některé studie zaměřené na srovnání různých strategií redukce hmotnosti naznačují, že agonisté receptoru GLP-1 mohou mít protektivní roli v kostním metabolismu. Metaanalýza Kim a spol. z roku 2025 uvádí, že v porovnání s chirurgickými intervencemi vedou farmakologické přístupy založené na GLP-1RA k příznivějšímu ovlivnění kostní denzity (2). Tato data naznačují, že GLP-1RA by mohly představovat perspektivní přístup i u stavů spojených se sníženou kostní densitou a sarkopenií, ačkoli přesné mechanismy jejich působení na kost a kostní metabolismus zatím zůstávají nejasné (2, 6).

Současná literatura naznačuje, že ačkoli je úbytek tělesné hmotnosti obecně spojen se snížením kostní minerální denzity, léčba agonisty receptoru GLP-1 sama o sobě nemá negativní dopad na integritu skeletu (2). Studie u pacientů s DM 2. typu dokonce ukazují, že kostní minerální densita při léčbě GLP-1RA zůstává stabilní, nebo se může mírně zvyšovat, a to i přes významnou redukcii tělesné hmotnosti (23, 24).

Tento příznivý efekt může souviset s přímým působením GLP-1RA na kostní metabolismus, včetně podpory osteoblastické diferenciaci a možné role v prevenci diabetické osteoporózy (7, 25). GLP-1 signalizace navíc podporuje buněčný růst a přežívání, což může přispívat k pozitivním účinkům na muskuloskeletální aparát jako celek (6, 7). Dostupná data dále naznačují, že moderní farmakologická léčba obezity pomocí GLP-1RA může ve srovnání s tradičními metodami redukce hmotnosti přinášet výhodu v podobě zachování kostní minerální denzity, přestože přímá srovnání těchto přístupů zatím chybí a výsledky starších studií nejsou zcela jednoznačné (2, 3). Agonisté receptoru GLP-1 se tak stali jedním z hlavních farmakologických nástrojů pro léčbu nárůstu tělesné hmotnosti napříč většinou populace, včetně peri- a postmenopauzálních žen, u nichž je však dosud k dispozici jen omezené množství dat o účinnosti a bezpečnosti této léčby (15, 26).

Molekulární a systémové mechanismy účinku GLP-1

Glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) je pleiotropní hormon – inkretin, který kromě regulace glykemie zásadně ovlivňuje energetickou bilanci organismu a metabolismus cílových tkání. Fyziologické účinky GLP-1 jsou zprostředkovány jeho vazbou na specifický G-protein-spřažený receptor (GLP-1R), jehož široká distribuce v tkáních vysvětluje

jeho komplexní vliv na metabolickou homeostázu (6, 15). Mechanismus účinku GLP-1RA překračuje rámec pouhé postprandiální regulace glykemie a zahrnuje koordinovanou odpověď řady orgánových systémů, od ovlivnění motility trávicího traktu až po modulaci center sytosti v CNS.

V cirkulaci se GLP-1 vyskytuje převážně ve formě GLP-1(7–36) amidu, jenž je produkován především ve třech tkáních lidského organismu. Hlavním zdrojem cirkulujícího hormonu jsou enteroendokrinní L-buňky distálního ilea a tračnicku. Kromě toho byla popsána lokální exprese proglukagonového systému v neuronech centrálního nervového systému a v pankreatických ostrůvcích (6, 15).

Od objevu GLP-1 ke schválení prvních celosvětově používaných agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1RA) uplynulo přibližně dvacet let. Původ GLP-1 a jeho fyziologická dráha byly objasněny v osmdesátých letech minulého století, kdy byla dekodována nukleotidová sekvence savčích preproglukagonů, prekursorů proglukagonu (6, 15, 19).

Posttranslační úprava proglukagonu v pankreatu vede ke vzniku glukagonu a polypeptidu příbuzného glicentinu (GRPP). V centrálním nervovém systému jsou proglukagon a z něj odvozené peptidy – GLP-1, glukagonu podobný peptid-2 (GLP-2) a oxyntomodulin (OXM) – přítomny pouze v malé skupině neuronů v nucleus tractus solitarii (6, 15, 16). Tyto neurony tvoří nervovou dráhu propojující „viscerosenzitivní“ mozkový kmen s hypotalamickými jádry a podílejí se na regulaci energetické homeostázy. Experimenty na myších prokázaly, že intraventrikulární podání GLP-1, částečně GLP-2 a OXM vedlo k významnému snížení příjmu potravy. Při zpracování proglukagonu ve střevě vzniká glicentin, který může být následně přeměněn na oxyntomodulin. Během několika minut po požití potravy, zejména stravy bohaté na sacharidy a tuky, uvolňují L-buňky v tenkém střevě a tračnicku GLP-1 do krevního oběhu. Mechanismus uvolňování GLP-1 z enteroendokrinních L-buněk je dnes považován za převážně závislý na přímé stimulaci živinami v lumen střeva, zejména glukózou a mastnými kyselinami, prostřednictvím specifických transportérů a receptorů. Nervové signály, zejména vagové aferentní dráhy, se uplatňují především v modulaci časné a následné fáze sekrece, avšak nepředstavují primární spouštěcí mechanismus (6, 15, 16).

Účinky GLP-1 jsou zprostředkovány vazbou na specifický receptor GLP-1 (GLP-1R), který patří do skupiny receptorů spřažených s G-proteinem. GLP-1R je tvořen 463 aminokyselinami a strukturálně se řadí mezi receptory se sedmi transmembránovými doménami. Primární exprese GLP-1R je přítomna na pankreatických β -buňkách, kde jeho aktivace vede ke glukózo-dependentní stimulaci sekrece inzulínu a ke snížení plazmatické koncentrace glukózy. Současně dochází k nepřímé inhibici sekrece glukagonu, a to prostřednictvím zvýšeného uvolňování inzulínu a somatostatínu, případně přímým působením GLP-1 na GLP-1R exprimované v pankreatických ostrůvcích (6, 15). Receptory pro GLP-1 jsou dále exprimovány v řadě dalších tkání, což vysvětluje pleiotropní účinky této signalizační dráhy. Tyto receptory byly prokázány v myocytech sinoatriálního uzlu srdce, kde se podílejí na kardiovaskulárních účincích včetně ovlivnění srdeční funkce, dále v hladké svalovině tepen v ledvinách a plicích a v Brunnerových žlázách duodena. Expres GLP-1R v trávicím traktu se uplatňuje zejména v regulaci motility a zpomalení vyprazdňování žaludku (6, 16).