Malé peptidy, jako je nativní GLP-1, jsou vzhledem k rychlé renální clearance a deaktivaci dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4) velmi nestabilní a rychle podléhají degradaci. Z tohoto důvodu bylo nezbytné vyvinout syntetické agonisty (GLP-1RA), kteří jsou rezistentní vůči DPP-4 a mají prodloužený biologický poločas (6, 16). Dalším faktorem, který oddálil klinické zavedení těchto látek, byly nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích, zejména nauzea a zvracení (10). Mezi v současnosti klinicky nejpoužívanější představitele této třídy patří liraglutid a semaglutid (7, 16).

Příjem potravy je regulován několika interakcemi mezi živinami, hormony, neuropeptidy a různými oblastmi mozku. Regulace příjmu potravy může být rozdělena na homeostatickou a nehomeostatickou (hedonickou). Homeostatická regulace udržuje energetickou rovnováhu tím, že upravuje příjem potravy tak, aby stabilizovala energetické zásoby. Naproti tomu nehomeostatická regulace, která je řízena příjemnými vlastnostmi jídla, může tento homeostatický mechanismus překonat a vést k přejídání (19).

Agonisté GLP-1 receptoru a jejich ko-agonisté podporují redukci hmotnosti prostřednictvím několika vzájemně propojených fyziologických mechanismů. Působením na centrální nervový systém GLP-1RA potlačují chuť k jídlu a zesilují signály sytosti, což vede ke snížení kalorického příjmu (7, 8, 15). Kromě regulace apetitu GLP-1RA a ko-agonisté zlepšují energetický metabolismus prostřednictvím lepší kontroly glykemie, podpory termogeneze a zvýšení energetického výdeje (19).

Mozkový kmen a hypotalamus jsou klíčovými strukturami regulačních drah homeostatického příjmu potravy, neboť přijímají, přenášejí a integrují periferní signály (Obr. 2). Nucleus tractus solitarii (NTS) v mozkovém kmeni přijímá signály z gastrointestinálního traktu o příjmu živin. Agonisté GLP-1 se vážou na receptory GLP-1 v NTS, čímž zvyšují aktivitu tamních glutamátergních neuronů a neuronů produkujících proopiomelanokortin (POMC), což zásadně podporuje pocit nasycení a snižuje chuť k jídlu. Aktivace GLP-1R v oblasti NTS je spojena zejména s uvolněním glutamátu, hlavního excitačního neurotransmiteru, který dále zesiluje signály odesílané do vyšších mozkových center (7, 15, 19).

Střevní hormony, jako jsou ghrelin, peptid YY a cholecystokinin, hrají klíčovou roli v regulaci chuti k jídlu a trávení. Aktivace receptoru GLP-1 moduluje sekreci těchto gastrointestinálních hormonů a periferně zesiluje jejich účinky na navození a udržení pocitu sytosti (7, 15).

Ghrelin je často označován jako „hormon hladu", protože stimuluje chuť k jídlu, zvyšuje příjem potravy a podporuje ukládání tukové tkáně. Je produkován převážně žaludkem a jeho sekrece a plazmatická koncentrace stoupá v období lačnění. Agonisté receptoru GLP-1 snižují hladiny ghrelinu, což přispívá k jejich anorexigennímu účinku, tedy tlumení chuti k jídlu (7, 15).

Peptid YY, produkovaný v distálních úsecích tenkého střeva a v kolon, spolu s cholecystokininem, který je vylučován v duodenu a jejunu, působí jako silné signální molekuly navozující pocit nasycení, jejichž sekrece je stimulována požitím potravy. Zatímco prvně jmenovaný hormon navozuje postprandiální sytost zpomalením vyprazdňování žaludku a snížením chuti k jídlu přes přímé ovlivnění center sytosti v centrálním nervovém systému, cholecystokinin působí jako periferní hormon, který primárně podporuje proces trávení a vyvolává pocit plnosti (7). Předpokládá se, že GLP-1RA funkčně modifikují odpověď organismu na ghrelin, čímž potlačují jeho orexigenní stimulaci, a zároveň působí synergicky s peptidem YY a cholecystokininem, čímž významně potencují výsledný pocit sytosti (15).

Signály sytosti jsou zprostředkovány mimo jiné aktivací žaludečních mechanoreceptorů při distenzi (roztažení) žaludeční stěny, přičemž tyto aferentní impulzy jsou následně přenášeny prostřednictvím nervus vagus do nucleus tractus solitarii v mozkovém kmeni. Míra žaludeční distenze je významně ovlivněna rychlostí jeho vyprazdňování a žaludeční motilitou, které jsou při aktivaci GLP-1 receptoru výrazně zpomaleny. Agonisté GLP-1 receptoru tak zpomalením žaludeční evakuace a snížením sekrece žaludeční kyseliny prodlužují postprandiální pocit sytosti, což vede k významnému omezení pocitu hladu a celkového energetického příjmu (6, 7) (Tab. 2).

Nežádoucí účinky agonistů receptoru GLP-1

Agonisté receptoru pro GLP-1 jsou v klinické praxi považováni za relativně bezpečná a většinou dobře tolerovaná léčiva s příznivým poměrem přínosu a rizika, jejichž profil nežádoucích účinků byl detailně hodnocen v randomizovaných klinických studiích i metaanalýzách (9, 12, 14).

Tab. 2. *Mechanismy účinku GLP-1/ GLP-1RA; upraveno dle (7)*

Cílový orgán / tkáň	Hlavní mechanismy účinku GLP-1/GLP-1RA	Klinický/funkční efekt
CNS (mozek)	aktivace center sytosti v hypotalamu a mozkovém kmeni, útlum hedonického příjmu potravy; experimentálně popsána neuroprotekce a podpora neurogeneze	↑ sytost, ↓ příjem potravy
Pankreas	glukózo-dependentní stimulace sekrece inzulinu, inhibice sekrece glukagonu; experimentálně podpora proliferace β-buněk a snížení jejich apoptózy	↑ sekrece inzulinu, zlepšení kompenzace glykemie
Periferní tkáně (sval, tuk)	zvýšení inzulinové senzitivity, zvýšení vychytávání glukózy, podpora lipolýzy (převážně nepřímo)	↓ inzulinová rezistence, zlepšení metabolické kontroly
Játra	snížení hepatální produkce glukózy, snížení lipogeneze, zvýšení oxidace mastných kyselin, pokles nitrobuněčných lipidů a VLDL	↓ steatóza jater, zlepšení jaterního metabolismu
Žaludek a GIT	zpomalení vyprazdňování žaludku, snížení žaludeční motility a sekrece žaludeční kyseliny	↓ vyprazdňování žaludku, prodloužení pocitu sytosti
Kardiovaskulární systém	mírné zvýšení srdeční frekvence, vazodilatace, kardioprotektivní účinky	snížení kardiovaskulárního rizika
Tuková tkáň	zvýšení vychytávání glukózy, modulace lipogeneze a lipolýzy	redukce tukové hmoty
Kostní tkáň	modulace kostního metabolismu, ovlivnění aktivity osteoblastů a osteoklastů	možný osteoprotektivní efekt / zachování BMD