

Tab. 3a a 3b. Uvedené údaje o výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a celkovém bezpečnostním profilu agonistů receptoru GLP-1 vycházejí ze systematických analýz klinických studií a přehledových prací (uvedené hodnoty představují přibližné rozsahy hlášené v klinických studiích a mohou se lišit v závislosti na indikaci (DM 2. typu vs. obezita), použité dávce a rychlosti titrace. Riziko hypoglykemie je velmi nízké při monoterapii nebo při kombinaci s antidiabetiky, která nezvyšují sekreci inzulínu); upraveno dle (12, 13, 27)

Tab. 3a.

Nežádoucí účinek	Liraglutid	Semaglutid	Tirzepatid
Nevolnost (nauzea)	Velmi častá (až 40 %)	Velmi častá (15–44 %)	Velmi častá (25–33 %)
Zvracení	Časté (cca 15 %)	Časté (10–24 %)	Časté (8–12 %)
Průjem	Častý (cca 20 %)	Častý (až 30 %)	Častý (13–21 %)
Zácpa	Častá (cca 10 %)	Častá (cca 24 %)	Častá (cca 11–17 %)
Reakce v místě vpichu	Vyšší incidence (denní aplikace)	Nižší (týdenní aplikace)	Nižší (týdenní aplikace)
Riziko hypoglykemie	Velmi nízké	Velmi nízké	Velmi nízké
Pocit únavy	Méně častý	Častější (zejména v počátku)	Častý

Tab. 3b. Přehled nežádoucích účinků agonistů receptoru GLP-1

	Nežádoucí účinky	Charakteristika a klinické poznámky
Gastrointestinální trakt	Nauzea, zvracení, průjem, zácpa, nadýmání, dyspepsie	Představují nejčastější potíže, které jsou závislé na dávce a objevují se zejména v úvodu léčby. Jsou hlavním důvodem pro přerušení terapie
Metabolismus a výživa	Hypoglykemie, dehydratace	Hypoglykemie je vzácná v monoterapii, riziko roste při kombinaci s inzulínem. Dehydratace může nastat sekundárně kvůli trávicím potížím
Hepatobiliární systém	Cholelitiáza (žlučové kameny), cholecystitida	Tyto stavy souvisejí primárně s rychlým úbytkem tělesné hmotnosti pacientů, nikoliv s přímým vlivem léčiva
Pankreas	Akutní pankreatitida	Souvinnost nejasná; rozsáhlé studie zvýšené riziko nepotvrdily, ale u pacientů s anamnézou se radí opatrnost
Štítná žláza	C-buněčné tumory	Riziko bylo pozorováno u hlodavců, u lidí se nepotvrdilo. Léčba je však zakázána u pacientů s medulárním karcinomem či syndromem MEN 2
Kardiovaskulární systém	Zvýšení klidové srdeční frekvence	Dochází k mírnému nárůstu tepu, ovšem bez negativního dopadu na úmrtnost. Mnohé studie naopak potvrzují celkový přínos pro srdce

Účinná a dlouhodobě udržitelná redukce tělesné hmotnosti proto představuje jeden z klíčových terapeutických cílů v této populaci. Zatímco hormonální terapie může příznivě ovlivnit některé složky tělesného složení a částečně zmírnit postmenopauzální změny (7, 28), její použití je limitováno jasně definovanými indikacemi a kontraindikacemi a nelze ji považovat za primární nástroj léčby obezity (3, 10, 29).

U žen v menopauze bylo opakovaně prokázáno, že hormonální terapie ve srovnání s neléčenými ženami snižuje nárůst celkové i viscerální tukové hmoty přibližně o 60 % a je spojena s redukcí obvodu pasu i hodnot BMI (1, 29). Užívání HT není spojeno pouze s tlumením úbytku svalové hmoty, ale dokonce i s jejím mírným (o 1 %) nárůstem (29). Tento efekt je klinicky významný především v prevenci sarkopenické obezity.

Dalším přínosem HT je zmírnění vazomotorických symptomů menopauzy, což vede ke zlepšení spánku, zvýšení fyzické aktivity a celkové kvality života, a tím nepřímo podporuje příznivé změny tělesného složení (10). Vzhledem k tomu, že redukce hmotnosti přispívá ke zlepšení průběhu kardiometabolických onemocnění a ke snížení morbidity i mortality, jsou intervence zaměřené na prevenci a léčbu nadváhy a obezity u postmenopauzálních žen zásadní, zejména s ohledem na skutečnost, že kardiovaskulární onemocnění zůstávají hlavní příčinou mortality v této populaci a menopauza představuje nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor (1, 17, 18).

V tomto kontextu představují agonisté receptoru pro GLP-1 revoluční terapeutický krok (8, 14). Zatímco konvenční redukce hmotnosti je u postmenopauzálních žen často spojena s poklesem kostní minerální denzity v důsledku snížené mechanické zátěže skeletu, dostupná klinická data ukazují, že pokles BMD při léčbě GLP-1RA je mírnější, než by

odpovídalo úbytku kostní hmoty očekávanému při srovnatelné redukcí tělesné hmotnosti (3, 6, 23, 26).

Z dosavadních výsledků klinických hodnocení se nezdá, že by GLP-1RA vedli k nadměrnému zvýšení kostního obratu, a to i při výrazném váhovém úbytku (2, 23, 24). Je však třeba zdůraznit, že část dostupných klinických dat, zejména studií s výraznějším váhovým úbytkem, se týká duální agonizace receptorů GIP a GLP-1 (tirzepatid), což je nutné zohlednit při zobecňování závěrů na celou skupinu agonistů receptoru GLP-1. Přestože preklinické studie na zvířecích modelech prokázaly stimulaci osteoblastické aktivity a podporu novotvorby kosti, klinická data tuto přímou osteoanabolickou aktivitu zatím jednoznačně nepotvrdila (7, 25). Většina dostupných klinických studií naopak poukazuje na snížení kostní resorpce, pravděpodobně prostřednictvím útlumu aktivity osteoklastů (6, 23, 26).

Kombinace GLP-1RA s hormonální terapií tak představuje racionální a potenciálně výhodnou strategii, která umožňuje účinnou redukcí viscerální adipozity a zlepšení kardiometabolického profilu při současném zachování kostní integrity a svalové hmoty, což je klíčové pro prevenci osteoporotických fraktur u žen po menopauze (1, 8, 29).

Při volbě redukční strategie u postmenopauzálních žen je naprosto nezbytné zohlednit její dopad na skelet. Zatímco chirurgické přístupy (bariatrická chirurgie) jsou prokazatelně spojeny s urychlením kostního obratu a zvýšeným rizikem fraktur v důsledku malabsorpce živin a dramatických hormonálních změn, GLP-1RA vykazují odlišný, osteoprotektivní účinek (2, 6). Největší negativní vliv na kost má gastrický bypass (RYGB) kvůli malabsorpci vápníku a vitamínu D. Zatímco bariatrické výkony vedou k prudkým hormonálním výkyvům a narušení osy střeva–kost, které spolu s malabsorpcí vápníku akcelerují kostní resorpci,