

GLP-1RA umožňují plynulejší metabolickou adaptaci bez negativního dopadu na vstřebávání klíčových mikronutrientů. U tubulizace žaludku (sleeve gastrektomie) je riziko o něco nižší, ale stále významné. Na rozdíl od bariatric, kde úbytek hmotnosti často vyústí v signifikantní pokles BMD, GLP-1RA díky pravděpodobně kombinací nepřímých mechanismů, ale zřejmě i přímé stimulaci osteoblastů a protizánětlivému působení tento negativní efekt částečně kompenzují (2, 6, 15). Tato kombinovaná léčba tak představuje bezpečnou strategii, která zajišťuje ochranu skeletu, což je v prevenci osteoporotických fraktur u postmenopauzálních žen prioritním klinickým cílem (3).

## Vliv GLP-1 agonistů na muskuloskeletální systém

Úbytek kostní a svalové hmoty (osteosarkopenie) představuje závažný klinický stav typicky spojený se stárnutím a řadou negativních zdravotních důsledků. Ačkoli jeho patofyziologie není dosud plně objasněna, předpokládá se zapojení metabolických a zánětlivých mechanismů, které se překrývají s fenoménem tzv. akcelerovaného stárnutí, často popisovaným u pacientů s DM. Tyto sdílené patofyziologické dráhy vedly k zájmu o některá antidiabetika, jež vykazují pleiotropní účinky přesahující regulaci glykemie a mohou ovlivňovat i muskuloskeletální tkáň, a to potenciálně i mimo populaci pacientů s DM.

Možnosti jejich využití v širším metabolickém kontextu se však mezi jednotlivými zástupci liší v závislosti na účinnosti a bezpečnostním profilu. Zatímco u metforminu zůstává vliv na kostní a svalový aparát převážně předmětem experimentálního a klinického výzkumu, agonisté receptoru GLP-1 již prokázali jasný klinický přínos v léčbě obezity u ne-diabetické populace. V současnosti jsou proto považováni za klíčové kandidáty pro studium jejich potenciálně příznivého vlivu na kostní a svalový aparát (6, 29, 30, 31).

Na rozdíl od konvenční redukce hmotnosti, která je u postmenopauzálních žen často provázena zvýšenou kostní resorpcí a poklesem kostní minerální denzity, farmakologicky navozený úbytek hmotnosti zprostředkovaný agonisty receptoru GLP-1 vykazuje odlišný profil vlivu na kostní metabolismus. Klinické studie ukazují, že léčba GLP-1RA není spojena s nadměrným zvýšením markerů kostního obratu, a to ani při výrazném úbytku tělesné hmotnosti (2, 24).

Úbytek tělesné hmotnosti je obecně spojen se snížením mechanického zatížení skeletu, což představuje jeden z klíčových mechanismů vedoucích k akceleraci kostního obratu a následnému poklesu kostní minerální denzity. Snížení mechanické stimulace kostní tkáně vyvolává specifickou odpověď osteocytů, která se projevuje zvýšenou sekrecí sklerostinu (3, 5). Tento glykoprotein působí jako antagonist signalizační dráhy Wnt/ $\beta$ -katenin, jež je zcela zásadní pro diferenciaci a aktivitu osteoblastů. Uvedená kaskáda dějů vede k významnému útlumu kostní novotvorby a k narušení metabolické rovnováhy ve prospěch kostní resorpce. Farmakologicky navozený úbytek hmotnosti při léčbě agonisty receptoru GLP-1 však v klinických studiích není provázen takovou aktivací kostního obratu, která by odpovídala míře snížení mechanické zátěže skeletu. To poukazuje na významnou modifikaci regulačních mechanismů kostního metabolismu ve srovnání s konvenční dietní redukcí. Přestože preklinické modely naznačují potenciální stimulační

vliv GLP-1 signalizace přímo na osteoblasty, dostupná klinická data u lidí podporují spíše celkovou stabilizaci kostního obratu než jednoznačný osteoanabolický efekt (3, 5).

Experimentální studie prokázaly, že aktivace GLP-1 signalizace vede ke snížení produkce prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- $\alpha$  a IL-6, a k modulaci zánětlivých drah v kostní a svalové tkáni (6, 16).

Současně byla popsána redukce intramuskulární tukové infiltrace a zachování funkční svalové hmoty, což může přispívat ke snížení rizika sarkopenie při farmakologicky navozeném úbytku hmotnosti (29, 30). U pacientů s osteoartrózou vedla léčba GLP-1RA ke zmírnění kloubní bolesti a zlepšení funkčních parametrů, pravděpodobně v důsledku kombinace protizánětlivého působení a snížení mechanického přetížení kloubů při úbytku hmotnosti (6, 16).

Metabolická (bariatrická) chirurgie je u obézních pacientů spojena s významným poklesem kostní minerální denzity v oblasti bederní páteře, zatímco farmakologické intervence – včetně agonistů receptoru GLP-1 – ve většině studií k signifikantním změnám BMD nevedly. Na rozdíl od farmakoterapie se samotná kalorická restrikce, cvičení ani jejich kombinace v některých klinických sledováních neukázaly jako dostatečně účinné v ochraně BMD v této lokalizaci (2, 3).

V klinických studiích u postmenopauzálních žen s DM 2. typu byla při léčbě GLP-1RA popsána modulace signalační osy RANK/RANKL/OPG, charakterizovaná snížením hladin RANKL a zvýšením produkce osteoprotegerinu. Tato změna přispívá k zachování kostní hmoty i v průběhu úbytku tělesné hmotnosti, který je u konvenčních metod redukce hmotnosti obvykle provázen zvýšeným kostním obratem, poklesem kostní minerální denzity a následným rizikem oslabení skeletu (23, 24).

Ve studiích hodnotících vliv redukce tělesné hmotnosti na kostní metabolismus bylo prokázáno, že kalorická restrikce je spojena s výrazným zvýšením sérových hladin osteokalcinu, což odráží zvýšený kostní obrat. Naproti tomu ve skupinách léčených agonisty receptoru GLP-1 nebyly pozorovány žádné signifikantní změny hladin osteokalcinu (2). Podobně zůstaly hladiny kostně specifické alkalické fosfatázy (ALP) stabilní jak při kalorické restrikci, tak při farmakologické léčbě; podávání GLP-1RA nevedlo ani k významným posunům v markerech kostní resorpce či novotvorby, včetně C-telopeptidu a P1NP (2). Tím se tento přístup odlišuje od konvenční dietní redukce a přispívá k zachování kostní integrity, zejména u vysoce rizikové populace postmenopauzálních žen (2, 6, 20).

## Závěr

V klinických studiích byla jednoznačně prokázána účinnost agonistů GLP-1 receptorů v kontrole glykemie, redukcí hmotnosti a snížení kardiovaskulárního rizika. Jejich vliv na kostní minerální denzitu a kostní metabolismus však zatím není jednoznačně objasněn.

Přestože dosavadní data neposkytují zcela jednotnou odpověď na otázku, jaký je přímý dopad těchto agonistů na BMD či markery kostního obratu, provedené metaanalýzy popisují rozdíly mezi jednotlivými strategiemi redukce hmotnosti z hlediska jejich vlivu na BMD a metabolismus kostí. Výsledky většiny sledování se shodují v tom, že podávání GLP-1RA vykazuje ve srovnání s jinými metodami redukce hmotnosti (zejména chirurgickými) příznivější, spíše protektivní efekt.