

# GLP-1 RA nejsou jen kardioprotektivní a renoprotektivní, ale mají mnoho dalších pozitivních účinků

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA) snižují tělesnou hmotnost a mají prokázané kardioprotektivní a renoprotektivní účinky. Kromě toho mají ale řadu dalších pleiotropních účinků, které mohou příznivě ovlivnit prognózu a/nebo kvalitu života léčených pacientů. GLP-1 RA snižují krevní tlak, u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí snižují výskyt apnoických/hypopnoických epizod, snižují riziko exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci, snižují riziko vzniku a rekurence fibrilace síní, mají příznivý vliv na vývoj nealkoholické steatohepatitidy a mají také příznivý vliv na kognitivní funkce a mohou hrát příznivou roli v adiktologii.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** agonisté receptoru pro GLP-1 – diabetická retinopatie – fibrilace síní – hypertenze – chronická obstrukční plicní nemoc – obezita – obstrukční spánková apnoe

## Kardioprotektivní a renoprotektivní účinky GLP-1 RA

Koncept „inkretinu“, hormonu uvolňovaného buňkami zažívacího traktu, který ovlivňuje sekreci inzulínu, byl vytvořen krátce po objevení prvního hormonu, sekretinu, Baylissem a Starlingem v roce 1903.<sup>1</sup> Inkretiny stimulující sekreci inzulínu byly ale objeveny až daleko později: glukózo-dependenční inzulinotropní polypeptid (glucose dependent insulinotropic polypeptide, GIP) v roce 1970 a glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) až v roce 1985.<sup>2</sup> Glukóza přímo stimuluje jen 26 % postprandiální sekrece inzulínu, zbytek je stimulován GIP (45 %) a GLP-1 (29 %).<sup>3</sup>

GLP-1 má vedle svých pankreatických inzulinotropních účinků také mnoho účinků extrapancreatických.<sup>4</sup> Receptor pro GLP-1 je exprimován v centrálním nervovém systému na neuronech, astrocytech i oligodendrocytech, v srdci na kardiomyocytech i endotelových buňkách a v ledvinách na hladkých svalových buňkách a buňkách proximálního tubulu.<sup>5</sup> Agonisté receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA) působí centrálním mechanismem, snižují chuť k jídlu, působí ale také neuroprotektivně, snižují riziko cévní mozkové příhody, deprese, zlepšují kognitivní funkce, na srdce působí kardioprotektivně (potlačují zánět), působí vazodilatačně, mají antihypertenzní účinek, zvyšují tepovou frekvenci

a kontraktilitu (a srdeční výdej). GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, v játrech snižuje produkci glukózy a stimuluje její degradaci, stimuluje lipolýzu, zvyšuje tvorbu volných mastných kyselin a působí protizánětlivě.

GLP-1 je také renoprotektivní.<sup>6</sup> V ledvinách působí vazodilatačně a zvyšuje natriurézu. Renoprotektivní účinek souvisí (u diabetiků 2. typu) s poklesem glykemie, se snížením tělesné hmotnosti a krevního tlaku, ale také s inhibicí tvorby reaktivních forem kyslíku, s potlačením zánětu a zmírněním endotelové dysfunkce.

GLP-1 má velmi krátký biologický poločas (2–5 minut) vzhledem k rychlé degradaci enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP-4). Vývoj GLP-1 RA s prodlouženým biologickým poločasem tak souvisel jednak s modifikací molekuly tak, aby byla rezistentní k degradaci DPP-4, a dále s vazbou na nosič (např. albumin nebo IgG). Tímto způsobem byly vyvinuty GLP-1 RA, které je možno podávat jednou denně (např. liraglutid), nebo dokonce jen jednou týdně (např. semaglutid nebo dulaglutid).<sup>7</sup>

Inhibitory DPP-4 (gliptiny) jsou používány v léčbě diabetu 2. typu, nemají ale ani kardioprotektivní, ani renoprotektivní účinky. Naproti tomu GLP-1 RA jsou kardioprotektivní i renoprotektivní. Kardioprotektivní účinek GLP-1 RA byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu např. ve studii

LEADER s liraglutidem<sup>8</sup> a ve studii SUSTAIN-6 se semaglutidem.<sup>9</sup> Kardioprotektivní účinek byl vyjádřen zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem (s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo chronickým onemocněním ledvin ve věku 50–60 let a s kardiovaskulárními rizikovými faktory ve věku > 60 let) ve studii PIONEER 6 s perorálním semaglutidem, kde semaglutid kromě kardiovaskulární morbidity snížil mortalitu z kardiovaskulárních příčin i celkovou mortalitu.<sup>10</sup> Ve studii SELECT<sup>11</sup> bylo 17 604 pacientů starších 45 let bez diabetu s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 27 randomizováno k semaglutidu nebo placebo a sledováno po střední dobu 34,2 měsíce. Složený primární kardiovaskulární cílový ukazatel (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) se vyskytl u pacientů léčených semaglutidem ve srovnání s placebem o 20 % méně často (6,5 % vs. 8 %). Semaglutid také snížil o 19 % celkovou mortalitu. Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení medikace se však vyskytly u pacientů léčených semaglutidem v 16,6 %, zatímco u pacientů na placebo jen v 8,2 % případů.

V recentně publikované studii FLOW<sup>12</sup> byl také jednoznačně prokázán renoprotektivní účinek semaglutidu (kommentovaný článek k tomuto sdělení vyšel ve 3. čísle Postgraduální nefrologie 2024). V tomto krátkém přehledu se ale chci především věnovat dalším účinkům GLP-1 RA, které nebyly primárně studovány ve výše zmíněných studiích.

### Vliv GLP-1 RA na tělesnou hmotnost

Podle systematického přehledu čtyř randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících celkem 3 087 pacientů s nadváhou/obezitou (94 % s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) bez diabetu<sup>13</sup> snížil semaglutid ve srovnání s placebem tělesnou hmotnost o 12,1 %, hmotnost absolutně o 12,3 kg, 33,4 % léčených dosáhlo poklesu hmotnosti o více než 20 % ve srovnání s poklesem jen o 2,2 % v placebové větvi. Ve studii fáze 3b byl srovnáván efekt semaglutidu podávaného v dávce 2,4 mg jednou týdně s efektem liraglutidu podávaného v dávce 3 mg jednou denně a s placebem na tělesnou hmotnost u 338 obézních (BMI > 30 nebo BMI > 27, ale s komorbiditami asociovanými s nadváhou/obezitou) pacientů bez diabetu.<sup>14</sup> Semaglutid snížil hmotnost o 15,8 %, liraglutid jen o 6,4 %, placebo o 1,0 % ( $p < 0,001$ ).

Tirzepatid (kombinovaný GLP-1 RA a agonista receptoru pro GIP) byl srovnáván se semaglutidem u 41 222 pacientů s obezitou bez diabetu.<sup>15</sup> Pacienti léčení tirzepatidem dosáhli významně častěji poklesu hmotnosti o 5 %, 10 % i 15 % (relativní riziko 3,24).

### Vliv GLP-1 RA na obstrukční spánkovou apnoei

GLP-1 RA snižují tělesnou hmotnost, což by mělo mít příznivý efekt na obstrukční spánkovou apnoei. Systematický přehled vlivu GLP-1 RA na obstrukční spánkovou apnoei u pacientů bez diabetu s BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> ukázal, že léčba GLP-1 RA významně snižuje výskyt apnoických/hypopnoických epizod (o 16,6/hodinu).<sup>16</sup> Na druhé straně byl

ale výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených GLP-1 RA ve srovnání s placebem o 62 % vyšší. Zatím chybějí data o dlouhodobém efektu léčby GLP-1 RA nejen na obstrukční spánkovou apnoei, ale i na komorbidity asociované se spánkovou apnoei (na hypertenzi, kardiovaskulární příhody).

### Vliv GLP-1 RA na krevní tlak

Starší analýzy<sup>17</sup> ukázaly, že chronické podávání GLP-1 RA snižuje systolický krevní tlak v průměru minimálně o 2 mm Hg se současným mírným zvýšením tepové frekvence. U 755 normotenzních pacientů s diabetem 2. typu snížil dulaglutid v dávce 1,5 mg jednou týdně ve srovnání s placebem systolický krevní tlak o 2,8 mm Hg a mírně zvýšil tepovou frekvenci o 2,8 tepu/min.<sup>18</sup>

Nedávno publikovaná data<sup>19</sup> ukázala na základě metaanalýzy individuálních dat 3 136 obézních pacientů ze tří randomizovaných studií se semaglutidem s dobou sledování více než 68 týdnů, že semaglutid v dávce 2,4 mg jednou týdně snížil ve srovnání s placebem systolický krevní tlak v průměru o 4,95 mm Hg. Efekt byl méně výrazný (3,16 mm Hg) u pacientů s refrakterní hypertenzí. Pokles krevního tlaku z velké části souvisel se snížením tělesné hmotnosti. Redukce antihypertenzní léčby byla možná dvakrát častěji u pacientů léčených semaglutidem a tento efekt byl nejvíce vyjádřen u pacientů s refrakterní hypertenzí (26,9 % u pacientů na semaglutidu a 3 % u pacientů na placebo).

Antihypertenzní účinek GLP-1 RA jistě z velké části souvisí s jejich efektem na redukci hmotnosti, k poklesu krevního tlaku ale přispívají i další mechanismy, např. zvýšená sekrece atriálního natriuretického peptidu a zvýšená natriuréza (částečně mediovaná i přímo GLP-1), vazorelaxace, ale také centrální efekt mediovaný receptory pro GLP-1 v centrálním nervovém systému (CNS).<sup>17</sup>

### Vliv GLP-1 RA na riziko diabetické retinopatie

Analýza velké retrospektivní kohorty pacientů s diabetem 2. typu, kteří zahájili léčbu perorálními antidiabetiky, ukázala, že inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) snižují ve srovnání s inhibitory DPP-4 (gliptiny) riziko zrak ohrožující retinopatie o 21 %, riziko pacientů léčených GLP-1 RA bylo podobné jako u pacientů léčených inhibitory DPP-4.<sup>20</sup>

### Vliv GLP-1 RA na fibrilaci síní

Metaanalýza deseti randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 12 651 pacientů se střední dobou sledování 68 měsíců<sup>21</sup> ukázala, že semaglutid (bez ohledu na to, zda byl podáván subkutánně, nebo perorálně) snížil riziko nově vzniklé fibrilace síní o 42 %. Efekt semaglutidu byl podobný u diabetiků a nediabetiků a nezávisel na vstupní tělesné hmotnosti. Na základě analýzy pomocí propensity skóre (srovnávající pacienty s podobnými vstupními parametry) tří studií s celkem 6 031 pacienty sledovanými po dobu 12 měsíců<sup>22</sup> bylo prokázáno, že pacienti léčení GLP-1 RA měli o 46 % nižší riziko rekurence fibrilace síní

po provedené radiofrekvenční ablacii. Tento účinek by měl být potvrzen v dalších studiích s delší dobou sledování pacientů.

### Vliv GLP-1 RA na exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci

Analýzou pomocí propensity skóre byl srovnáván vliv inhibitorů SGLT2, GLP-1 RA a inhibitorů DPP-4 na první prezentaci nebo exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci u pacientů s diabetem 2. typu starších 40 let.<sup>23</sup> Riziko bylo významně (o 14 %) nižší u pacientů léčených GLP-1 RA ve srovnání s inhibitory DPP-4 a o 19 % nižší u pacientů léčených inhibitory SGLT2 ve srovnání s inhibitory DPP-4. U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo s rizikem jejího vzniku by tak měly být GLP-1 RA a inhibitory SGLT2 preferovány.

### Vliv GLP-1 RA na nealkoholickou steatohepatitidu

Semaglutid v dávce 0,4 mg jednou týdně zvýšil u pacientů s biopsicky potvrzenou nealkoholickou steatohepatitidou (NASH – nebo nověji s metabolickou dysfunkcí asociovanou steatohepatitidou – MASH) a s jaterní fibrózou ve srovnání s placebem šanci na ústup NASH bez zhoršení fibrózy (59 % vs. 17 %,  $p < 0,001$ ).<sup>24</sup> Paralelně klesla u pacientů léčených semaglutidem hmotnost o 13 %, zatímco v placebové větvi pouze o 1 %.

### Vliv GLP-1 RA na kognitivní funkce a možná role GLP-1 RA v adiktologii

GLP-1 RA by měly mít pozitivní vliv také na kognitivní a behaviorální funkce, klinická data jsou zatím ale omeze-

ná a nejednoznačná. V současné době jsou testovány v několika studiích u pacientů s Alzheimerovou chorobou.<sup>25</sup> Recentní systematický přehled ukázal, že GLP-1 RA nemají vliv na markery Alzheimerovy choroby (amyloid beta ani tau protein) ani pozitivní efekt na kognitivní funkce, ale mohou mít příznivé metabolické účinky, např. pokles BMI, zlepšenou kontrolu diabetu a snad i lepší metabolismus glukózy v CNS a snazší transport glukózy přes hematoencefalickou bariéru demonstrovány pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) s fluorodeoxyglukózou.<sup>26</sup>

Přibývá dokladů, že by GLP-1 RA mohly hrát roli v adiktologii.<sup>27</sup> V recentním systematickém přehledu bylo do finální analýzy zahrnuto 630 pacientů léčených ve třech studiích exenatidem a ve dvou studiích dulaglutidem. Ve třech studiích byl demonstrován významný vliv na abúzus alkoholu a nikotinu.

### Hlavní nežádoucí účinky GLP-1 RA

GLP-1 RA jsou poměrně dobře tolerovány, nejčastějšími nežádoucími účinky liraglutidu ve studii LEADER byly nauzea vyžadující vysazení u 1,6 % pacientů (ve srovnání s 0,4 % pacientů na placebo) a nově vzniklá cholelitiáza (u 3,1 % pacientů na GLP-1 RA a u 1,0 % pacientů na placebo).<sup>28</sup>

### Závěr

GLP-1 RA jsou nejen účinnými antidiabetiky snižujícími tělesnou hmotnost s kardioprotektivními a renoprotektivními účinky, ale mají ještě řadu dalších pleiotropních pozitivních účinků, které by mohly být potenciálně využity v léčbě dalších onemocnění.

#### LITERATURA

- Henriksen JH, de Muckadell OB. Secretin, its discovery, and the introduction of the hormone concept. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:463–471.
- Creutzfeldt W. The (pre-)history of the incretin concept. *Rebul Pept* 2005;128:87–91.
- Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The role of incretins on insulin function and glucose homeostasis. *Endocrinology* 2021;162:bqab065.
- Sharma D, Verma S, Vaidya S, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements and challenges. *Biomed Pharmacother* 2018;108:952–962.
- Alicic RZ, Neumiller JJ. Incretin therapies for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Clin Med* 2023;13:201.
- Lee B, Holstein-Rathlou NH, Sosnovtseva O, et al. Renoprotective effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors – is hemodynamics the key point? *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;325:C243–C256.
- Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):22–33.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;29:841–851.
- Lincoff M, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221–2232.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109–121.
- Moiz A, Levett JY, Filion KB, et al. Long-term efficacy and safety of once-weekly semaglutide for weight loss in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2024;222:121–130.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:138–150.
- Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratz S, et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med* 2024;184:1056–1064.
- Kow CS, Ramachandran DS, Hasan SS, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the management of obstructive sleep apnea in individuals without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2025;129:40–44.
- Goud A, Zhong J, Peters M, et al. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:16.
- Ferdinand KD, White WB, Calhoun DA, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2013;64:731–737.
- Kennedy C, Hayes P, Cicero AFG, et al. Semaglutide and blood pressure: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2024;45:4124–4134.

20. Barkmeier AJ, Herrin J, Swarna KS, et al. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, and sulfonylureas for sight-threatening diabetic retinopathy. *Ophthalmol Retina* 2024;8:943–952.
21. Saglietto A, Falasconi G, Penela D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide reduces atrial fibrillation incidence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2024;54:e14292.
22. Karakasis P, Fragakis N, Patoulas D, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on atrial fibrillation. Recurrence after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2024;41:3749–3756.
23. Ray A, Paik JM, Wexler DJ, et al. Glucose-Lowering Medications and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* 2025:e247811.
24. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;25:1113–1124.
25. Hong C-T, Chen JH, Hu C-J. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Biomed Sci* 2024;31:102.
26. Liang Y, Doré V, Rowe C, et al. Clinical evidence for GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis Rep* 2024;8:777–789.
27. Martinelli S, Mazzotta A, Longaroni M, et al. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in substance use disorder: a systematic review of randomized trials. *Drug Alcohol Depend* 2024;264:112424.
28. Mann JFE, Fonseca VA, Poulter NR, et al. Safety of liraglutide in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:465–473.