

# Nové perspektívy liečby obezity u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnymi ochoreniami

## New perspectives in the treatment of obesity in type 2 diabetics with cardiovascular diseases

Martin Jozef Péc<sup>1</sup>, Jakub Jurica<sup>1</sup>, Anna Török Zapletalová<sup>1,2</sup>, Tomáš Bolek<sup>1</sup>, Matej Samoší<sup>1</sup>, Peter Galajda<sup>1</sup>, Marián Mokáň<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>Diabetologické oddelenie NEDÚ, n.o., Ľubochňa

✉ MUDr. Martin Jozef Péc, PhD. | martinjpec@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 9. 9. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 16. 10. 2025

### Abstrakt

Obezita je u pacientov s diabetes mellitus 2. typu častým sprievodným javom, ktorý významne zhoršuje metabolickú kompenzáciu aj kardiovaskulárne prognózy. Moderné antidiabetiká zamerané na redukciu hmotnosti – najmä agonisty receptorov GLP1 (semaglutid, liraglutid), duálny agonista GIP/GLP1 (tirzepatid) a inhibitory SGLT2 (empagliflozín, dapagliflozín) – priniesli nové možnosti efektívnej liečby obezity u diabetikov. Tieto lieky v klinických štúdiách preukázali výraznú redukciu telesnej hmotnosti, zlepšenie kompenzácie diabetes mellitus (pokles HbA<sub>1c</sub>) a redukciu kardiovaskulárneho rizika (pokles výskytu infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody a kardiovaskulárnej mortality). V článku prinášame prehľad patofyziologických východísk obezity pri diabete, súčasných liečebných prístupov a najnovších poznatkov z klinických štúdií. Zdôrazňujeme dominantné postavenie nových inkretínových liečiv v liečbe obezity u diabetikov a ich miesto v aktuálnych odporúčaníach. Kombinovaná terapia (napr. spojenie agonistu receptoru GLP1 s inhibítorom SGLT2) môže navyše priniesť synergický efekt na zníženie hmotnosti, glykemickú kontrolu aj kardiovaskulárne benefity. Tieto nové postupy predstavujú zásadný posun v manažmente pacienta s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnymi ochoreniami.

**Kľúčové slová:** agonisty receptorov GLP1 – diabetes mellitus – duálny agonista GIP/GLP1 – inhibitory SGLT2 – inkretíny – obezita – telesná hmotnosť

### Abstract

Obesity is a common comorbidity in patients with type 2 diabetes mellitus, significantly worsening metabolic compensation and cardiovascular prognosis. Modern antidiabetic drugs aimed at weight reduction – especially GLP-1 receptor agonists (semaglutide, liraglutide), dual GIP/GLP-1 agonists (tirzepatide), and SGLT2 inhibitors (empagliflozin, dapagliflozin) – have brought new possibilities for the effective treatment of obesity in diabetics. In clinical studies, these drugs have demonstrated significant weight loss, improved diabetes mellitus compensation (decrease in HbA<sub>1c</sub>), and reduced cardiovascular risk (decrease in the incidence of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular mortality). This article provides an overview of the pathophysiological basis of obesity in diabetes, current treatment approaches, and the latest findings from clinical studies. We emphasize the dominant position of new incretin drugs in the treatment of obesity in diabetics and their place in current recommendations. Combination therapy (e.g., combining a GLP-1 receptor agonist with an SGLT2 inhibitor) may also have a synergistic effect on weight loss, glycemic control, and cardiovascular benefits. These new approaches represent a fundamental shift in the management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.

**Key words:** diabetes mellitus – dual GIP/GLP-1 agonist – GLP1 receptor agonists – incretins – inhibitors SGLT2 – obesity – weight

## Úvod

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) často trpia obezitou, ktorá je súčasťou metabolického syndrómu a významným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Obezita zhoršuje inzulínovú rezistenciu a glykemickú kontrolu, čím urýchľuje progresiu DM2T a prispieva k vzniku chronických komplikácií. Zároveň je spojená so zvýšeným výskytom hypertenzie, dyslipidémie a systémového zápalu, čo ďalej zvyšuje kardiovaskulárne (KV) riziko [1]. Redukcia telesnej hmotnosti preto patrí medzi kľúčové ciele manažmentu DM2T – už mierny úbytok hmotnosti (5–10 %) vedie k zlepšeniu glykemickej kompenzácie, poklesu krvného tlaku a zníženiu KV-rizika. Dosiachnutie významnejšej redukcie váhy môže dokonca navodiť remisiu DM2T u niektorých pacientov a výrazne zlepšiť ich celkovú prognózu [2].

Napriek známym prínosom je dlhodobé schudnutie pre mnohých pacientov ťažko dosiahnuteľné iba režimovými opatreniami. Tradičná liečba DM2T sa donedávna sústreďovala najmä na glykemické ciele pomocou perorálnych antidiabetík a inzulínu, často však za cenu nežiaducich účinkov na hmotnosť. V posledných rokoch sme však svedkami paradigmatickej zmeny v prístupe k liečbe DM2T – do popredia sa dostáva komplexný prístup zohľadňujúci hmotnosť a KV-zdravie popri kontrole glykémie. Túto zmenu umožnil nástup nových liekov, ktoré nielen znižujú glykémiu, ale aj podporujú redukciu hmotnosti a preukázateľne zlepšujú KV-výsledky u pacientov s DM2T.

## Súčasná liečba obezity a diabetes mellitus 2. typu

Základom liečby obezity u pacientov s DM2T naďalej zostáva komplexná životospráva – diétna opatrenia zamerané na kalorickú restrikciu a vyvážený príjem živín, zvýšenie fyzickej aktivity, behaviorálna terapia a edukácia pacienta. V praxi však mnoho pacientov nedosahuje udržateľné zníženie hmotnosti len týmito opatreniami, či už pre biologické adaptácie (napr. pokles bazálneho metabolizmu a hormonálne mechanizmy zvyšujúce hlad pri chudnutí) alebo pre nedostatočnú adhérenciu [3]. Farmakologická liečba obezity bola donedávna obmedzená – k dispozícii bol len orlistat (inhibitor lipáz s ~ 5 % redukciami hmotnosti) [4] a krátkodobo niektoré anorektiká (centrálne pôsobiace látky), ktoré však mali nežiaduce účinky. Práve v dôsledku absencie efektívnej liečby sa farmakoterapia obezity u pacientov s diabetes mellitus príliš nevyužívala a pozornosť sa sústreďovala skôr na klasické antidiabetiká. Významným míľnikom bolo zavedenie bariatrickej alebo metabolickej chirurgie do liečby obéznych diabetikov. Chirurgické výkony ako gastrický bypass či sleeve resekcia žalúdka vedú k dramatickému schudnutiu (gastrický bypass v metaanalýze 18 štúdií bol spojený s priemernou redukciami hmotnosti 56,7 % a sleeve resekcia žalúdka, analyzovaná v 2 štúdiách, viedla k priemernej redukcii hmotnosti o 58,3 %) a u mnohých pacientov s DM2T k remisii hyperglykémie [5]. Chirurg-

gický prístup však nie je možné aplikovať plošne – je indikovaný len pri vyšších stupňoch obezity a nie každý pacient je ochotný alebo schopný podstúpiť operáciu. Aktuálne odporúčania ADA/EASD už upúšťajú od glykemického algoritmu a kladú dôraz na personalizovaný prístup k pacientovi – u pacienta s obezitou sa má preferovať liečba, ktorá podporí redukciu hmotnosti, a u pacienta s vysokým KV- rizikom alebo známym KVO sa majú uprednostniť lieky s preukázaným kardioprotektívnym účinkom – agonisty receptora GLP1 (GLP1-RA) alebo inhibítory SGLT2 (SGLT2i). U pacientov so srdcovým zlyhávaním či chronickou chorobou obličiek majú v liečbe dominantné miesto SGLT2i vzhľadom na svoje špecifické orgánové benefity [6,7]. Tieto odporúčania odrážajú výsledky najnovších štúdií a predstavujú posun k holistickému manažmentu pacienta s diabetes mellitus, u ktorých je rovnocenným cieľom zlepšenie metabolických parametrov, KV-prognózy aj kvality života cestou redukcie nadváhy.

## Nové lieky v liečbe obezity pri DM2T

### Agonisty receptorov glukagónu podobného peptidu 1

Agonisty receptorov glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1-RA) sú inkretínové mimitiká, ktoré sa viažu na receptory GLP1 v pankrease a ďalších orgánoch a napodobňujú účinky endogénneho GLP1. GLP1-RA stimulujú sekréciu inzulínu a potláčajú sekréciu glukagónu glukozovo-dependentným spôsobom. Spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a zvyšujú pocit nasýtenia, vďaka čomu pacienti spontánne znížia príjem potravy. Pôsobením centrálnie v hypotalame tlmia hlad. Tieto efekty vedú ku zníženiu glykémii aj telesnej hmotnosti. Navyše majú viacero pleiotropných účinkov – mierne znižujú krvný tlak (vazodilatačný a natriuretický účinok), zlepšujú profil lipidov a podľa experimentov môžu mať antiaterogénne a protizápalové účinky v cievach [8].

GLP1-RA vedú k redukcii hmotnosti, ktorá je závislá od dávky a typu liečiva. Výsledky štúdie SCALE Diabetes nám preukázali, že medzi pacientmi s DM2T a nadhmotnosťou alebo obezitou liečba liraglutidom v porovnaní s placebom viedla k významnému poklesu hmotnosti [9]. Úbytok hmotnosti bol 6,0 % (6,4 kg) pri liraglutide (dávka 3,0 mg), 4,7 % (5,0 kg) pri liraglutide (dávka 1,8 mg) a 2,0 % (2,2 kg) pri placebe. **Liraglutid** bol prvým GLP1-RA s preukázaným KV-benefitom v štúdií LEADER [10]. V tejto veľkej dvojito zaslepanej štúdií s 9 340 pacientmi s DM2T a vysokým KV- rizikom znížil liraglutid významne výskyt primárneho zloženého cieľa (úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) v porovnaní s placebom (13,0 % vs 14,9 %; HR 0,87; 95% CI 0,78–0,97;  $p < 0,001$  pre noninferioritu,  $p = 0,01$  pre superioritu). Úmrtia z KV-príčin (HR 0,78) aj celková mortalita (HR 0,85) boli významne nižšie v skupine s liraglutidom.

**Semaglutid** (GLP1-RA) podávaný 1-krát týždenne je ešte potentnejší. V klinickom skúšaní STEP 1 (u obéz-

nych pacientov bez diabetes mellitus), dvojito zaslepenej štúdií, bolo randomizovaných 1 961 dospelých s BMI  $\geq 30$  (alebo  $\geq 27$  s komorbiditou bez diabetes mellitus) v pomere 2 : 1 na 68 týždňov liečby subkutánnym semaglutidom 2,4 mg týždenne alebo placebom v kombinácii s režimovými opatreniami [11]. Priemerný úbytok hmotnosti bol 14,9 % so semaglutidom oproti 2,4 % s placebom (rozdiel 12,4 percentuálneho bodu; 95 % CI 13,4 až 11,5;  $p < 0,001$ ). Redukciu hmotnosti  $\geq 5$  %,  $\geq 10$  % a  $\geq 15$  % dosiahlo významne viac účastníkov v skupine so semaglutidom (86 %, 69 %, 51 %) než v skupine s placebom (32 %, 12 %, 5 %). Liečba semaglutidom viedla aj k zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov a fyzickej výkonnosti; najčastejšie nežiaduce účinky boli prechodná nevoľnosť a hnačka. U pacientov s DM2T je odpoveď v zmysle redukcie hmotnosti o niečo nižšia. V STEP 2, dvojito zaslepenej štúdií 3 fázy, s 1 210 pacientmi s DM2T ( $HbA_{1c}$  7–10 %, BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) boli účastníci randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na liečbu semaglutidom 2,4 mg, semaglutidom 1,0 mg alebo placebom raz týždenne počas 68 týždňov v kombinácii s režimovou intervenciou [12]. Priemerný úbytok hmotnosti bol 9,6 % pri semaglutide 2,4 mg oproti 3,4 % pri placebe (rozdiel 6,2 percentuálneho bodu; 95% CI 7,3 až 5,2;  $p < 0,0001$ ). Redukciu hmotnosti  $\geq 5$  % dosiahlo 68,8 % pacientov v skupine 2,4 mg oproti 28,5 % pri placebe (OR 4,88;  $p < 0,0001$ ). GLP1-RA, menovite semaglutid, tak po prvýkrát umožňuje dosiahnuť váhový úbytok  $> 10$  % bez využitia bariatrickej chirurgie. Okrem spomínaného efektu na redukciu hmotnosti je treba spomenúť vplyv na glykemickú kompenzáciu.

Liraglutid a semaglutid znižujú glykovaný hemoglobín ( $HbA_{1c}$ ) aktiváciou receptorov pre GLP1. Táto aktivácia zvyšuje sekréciu inzulínu závislú od glukózy, potláča neprimeranú sekréciu glukagónu, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka a znižuje chuť do jedla, čo vedie k lepšej glykemickej kontrole a nižším postprandiálnym vzostupom glukózy. Tieto mechanizmy vedú k dávkovo závislému zníženiu  $HbA_{1c}$ , pričom semaglutid vo všeobecnosti spôsobuje väčší pokles ako liraglutid pri ekvivalentných dávkach [13]. Klinické štúdie ukazujú, že semaglutid (subkutánne v dávke 0,5–1,0 mg 1-krát týždenne alebo perorálne v dávke 7–14 mg denne) znižuje  $HbA_{1c}$  približne o 1,0–1,8 %, zatiaľ čo liraglutid (1,2–1,8 mg denne) znižuje  $HbA_{1c}$  o 0,6–1,3 % u pacientov s DM2T. Účinok je výraznejší u pacientov s vyššou východiskovou hodnotou  $HbA_{1c}$  [14]. Tým sa vyrovnávajú účinnosti silnejších perorálnych antidiabetík či bazálneho inzulínu, avšak s výhodou, že nespôsobujú hypoglykémii (ak nie sú kombinované s inzulínom či sekretagógmi).

V štúdií LEADER, ktorá zahŕňala 9 340 pacientov s DM2T a vysokým KV-rizikom, liraglutid významne znížil výskyt závažných KV-príhod v porovnaní s placebom počas mediánu sledovania 3,8 roka [15]. Primárny kombinovaný cieľový ukazovateľ (úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová prí-

hoda) sa vyskytol u 13,0 % pacientov liečených liraglutidom oproti 14,9 % v skupine s placebom (HR 0,87; 95 % CI, 0,78–0,97;  $p < 0,001$  pre noninferioritu;  $p = 0,01$  pre superioritu). Úmrtnosť z KV-príčin bola nižšia v skupine s liraglutidom (4,7 % vs 6,0 %; HR 0,78;  $p = 0,007$ ) a úmrtnosť zo všetkých príčin taktiež (8,2 % vs 9,6 %; HR 0,85;  $p = 0,02$ ). Výskyt nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP) a hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie bol numericky nižší, no bez štatistickej významnosti. Výsledky štúdie LEADER preukázali nielen zlepšenie glykemickej kompenzácie počas liečby liraglutidom, ale aj zlepšenie prežívania a KV-prognózy u pacientov s DM2T a vysokým rizikom.

V prípade semaglutidu sú KV-dáta omnoho robustnejšie. KV-bezpečnosť potvrdila štúdia SUSTAIN 6. V tejto štúdií bolo 3 297 pacientov s DM2T na štandardnej liečbe randomizovaných na podávanie semaglutidu (0,5 mg alebo 1,0 mg) alebo placeba 1-krát týždenne počas 104 týždňov [16]. Primárny zložený cieľ (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM alebo nefatálna CMP) sa vyskytol u 6,6 % pacientov v skupine so semaglutidom oproti 8,9 % pri placebe (HR 0,74; 95% CI 0,58–0,95;  $p < 0,001$  pre noninferioritu,  $p = 0,02$  pre superioritu). Výskyt nefatálneho IM a CMP bol nižší v skupine so semaglutidom (HR 0,74 a 0,61), zatiaľ čo KV-mortalita bola podobná. Nový alebo zhoršený priebeh nefropatie bol menej častý, ale komplikácie diabetickej retinopatie sa vyskytli častejšie (HR 1,76); najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne ťažkosti. Táto štúdia preukázala KV-bezpečnosť, avšak vo výsledkoch bol aj náznak pozitívneho efektu – hlavne redukcia CMP a IM. GLP-1RA nielenže nezvýšili KV-riziko, ale naopak priniesli benefit, čo je výrazný kontrast oproti starším antidiabetikám. Čo sa týka perorálne podávaného semaglutidu, jeho KV-bezpečnosť potvrdila štúdia PIONEER 6 [17]. Štúdia PIONEER 6 mala podobný dizajn ako SUSTAIN 6. V tejto dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 3 183 pacientmi s vysokým KV-rizikom bol hodnotený vplyv perorálneho semaglutidu podávaného 1-krát denne na výskyt závažných KV-príhod (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE). Medián sledovania bol 15,9 mesiaca a väčšina pacientov (85 %) mala už prítomné KVO alebo chronickú chorobu obličiek. Primárny cieľ (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM alebo CMP) sa vyskytol u 3,8 % pacientov v skupine so semaglutidom oproti 4,8 % pri placebe (HR 0,79; 95% CI 0,57–1,11;  $p < 0,001$  pre noninferioritu). Mortalita z KV-príčin bola nižšia so semaglutidom (0,9 % vs 1,9 %; HR 0,49), zatiaľ čo výskyt nefatálneho IM a CMP sa významne nelíšil. Celková mortalita bola znížená o polovicu (1,4 % vs 2,8 %; HR 0,51).

V štúdií SOUL s 9 650 pacientmi s DM2T a preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (ASKVO) alebo chronickým ochorením obličiek bol porovnávaný účinok perorálneho semaglutidu (do 14 mg denne) s placebom popri štandardnej liečbe [18]. Po mediáne sledovania 49,5 mesiaca sa primárny zložený cieľ (MACE – úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM alebo CMP) vyskytol u 12,0 % pacientov so semaglutidom oproti

13,8 % pri placebe (HR 0,86; 95 % CI 0,77–0,96;  $p = 0,006$ ), čo potvrdilo superioritu liečby. Výskyt závažných renálnych príhod sa medzi skupinami významne nelíšil. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí bol mierne nižší so semaglutidom (47,9 % vs 50,3 %). Výsledky potvrdzujú, že perorálne podávaný semaglutid znižuje riziko veľkých KV-príhod u vysoko rizikových pacientov s DM2T. Táto štúdia preukázala, že perorálny semaglutid znížil MACE o 14 % v porovnaní s placebom u pacientov s DM2T a diagnostikovaným ASKVO alebo chronickým ochorením obličiek.

Účinok GLP1-RA sa skúmal aj u nediabetických obeznych pacientov s cieľom overiť, či zníženie hmotnosti samo osebe zlepši KV-prognózu. Výsledkom je prelomová štúdia SELECT s 17 604 pacientmi s obezitou (BMI  $\geq 27$ ) a etablovaným KVO, ale bez diabetu [19]. Po 3,3 roku liečby semaglutidom 2,4 mg týždenne došlo k 20 % redukcii rizika MACE v porovnaní s placebom. Primárny KV-cieľ (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM alebo CMP) sa vyskytol u 6,5 % pacientov užívajúcich semaglutid oproti 8,0 % pacientov užívajúcich placebo (HR 0,80; 95 % CI 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ), čo preukázalo superioritu liečby. Semaglutid tak ako prvý liek na obezitu preukázal schopnosť významne znížiť výskyt kardiovaskulárnych príhod aj u nediabetikov. Tento výsledok podčiarkuje význam agresívneho manažmentu obezity pre KV-preveniu. Benefit semaglutidu v štúdii SELECT sa pripisuje kombinácii účinkov: výraznej redukcii hmotnosti (priemerne 9,4 % po 2 rokoch), poklesu systolického tlaku (4 mm Hg) a prevencii rozvoja diabetu (počas štúdie malo primárne 66 % pacientov prediabetes a semaglutid znížil incidenciu manifestného DM2T o približne 73 % vzhľadom na signifikantne menej nových diabetikov v liečenej skupine). GLP1-RA teda pôsobia multifaktoriálne – zlepšujú viaceré rizikové faktory súčasne, čo sa premieta do kardioprotekcie.

Okrem kombinovaného KV-ukazovateľa sa účinok semaglutidu úspešne skúmal aj u pacientov so srdcovým zlyháváním a DM2T. V štúdii STEP-HFpEF DM boli pacienti so srdcovým zlyháváním so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF), DM2T a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> randomizovaní na 52 týždňov liečby semaglutidom 2,4 mg raz týždenne alebo placebom [20]. Primárne sledované ukazovatele boli zmena skóre Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) a zmena telesnej hmotnosti. Zo 616 účastníkov zaznamenala skupina so semaglutidom výraznejšie zlepšenie kvality života podľa KCCQ-CSS (13,7 vs 6,4 bodu; rozdiel 7,3 percentného bodu;  $p < 0,001$ ) a väčší pokles hmotnosti (9,8 % vs 3,4 %; rozdiel 6,4 percentného bodu;  $p < 0,001$ ). Sekundárne výsledky rovnako favorizovali semaglutid – došlo k zlepšeniu vzdialenosti v 6-minútovom teste chôdze o 14,3 m ( $p = 0,008$ ), lepšiemu hierarchickému kompozitnému výsledku (win ratio 1,58;  $p < 0,001$ ) a k poklesu CRP (pomerný rozdiel 0,67;  $p < 0,001$ ). Výsledky podporujú priaznivý vplyv na symptómy, funkčný stav aj zápalový profil u pacientov s obezitou a HFpEF.

## Duálny agonista GIP/GLP1

**Tirzepatid** je prvým zástupcom novej generácie inkretinových liečiv, ktoré kombinujú účinok na dva receptory – je agonistom receptorov GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) aj GLP1. Ide o jedinú molekulu schopnú stimulovať oba inkretinové receptory, čím integruje účinky oboch hormónov. Aktivácia receptora GLP1 zvyšuje sekréciu inzulínu a znižuje uvoľňovanie glukagónu glukózo-dependntným spôsobom, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka a znižuje príjem potravy prostredníctvom dráh centrálného nervového systému. Aktivácia receptora GIP ďalej zvyšuje sekréciu inzulínu a zlepšuje citlivosť na inzulín s ďalšími účinkami na metabolizmus živín v adipocytoch, vrátane zvýšenia vychytávania glukózy a klírensu lipidov v stave sýstosti. Kombinovaný agonizmus receptora vedie k väčšiemu zlepšeniu funkcie B-buniek a citlivosti na inzulín ako samotné selektívne agonisty receptora GLP1, pričom úbytok hmotnosti a glykemické výhody sú len čiastočne pripísateľné zníženému príjmu energie. Tirzepatid priniesol v klinických štúdiách priaznivé výsledky u pacientov s DM2T. V programe štúdií SURPASS (fáza 3) bol porovnávaný tirzepatid s inými liekmi na DM2T. V štúdii SURPASS-2 bolo 1 879 pacientov s DM2T randomizovaných v pomere 1 : 1 : 1 : 1 na liečbu tirzepatidom (5 mg, 10 mg alebo 15 mg) alebo semaglutidom 1 mg [21]. Priemerné východiskové hodnoty boli: HbA<sub>1c</sub> 8,28 %, vek 56,6 roka a hmotnosť 93,7 kg. Po 40 týždňoch sa priemerný pokles HbA<sub>1c</sub> pohyboval od 2,01 % do 2,30 % pri tirzepatide oproti 1,86 % pri semaglutide; rozdiely boli štatisticky významné a potvrdili noninferioritu aj superioritu tirzepatidu vo všetkých dávkach ( $p \leq 0,02$ ). Úbytok hmotnosti bol takisto väčší pri tirzepatide (rozdiel 1,9 kg, –3,6 kg a 5,5 kg oproti semaglutidu;  $p < 0,001$  pre všetky porovnaní). V štúdii SURMOUNT-2 [22] u pacientov s DM2T spôsobil tirzepatid 10 mg a 15 mg zníženie hmotnosti o 12,8 % a 14,7 % vs 3,2 % pri placebe ( $p < 0,0001$ ). Takmer polovica pacientov na 15 mg dosiahla  $\geq 15$  % redukcii váhy (48 % vs 3 % na placebe). Súčasne došlo ku kompenzácii DM2T – pokles HbA<sub>1c</sub> o 2,08 % (z východiskových ~8,0 % na ~5,9 %). Hoci tirzepatid zatiaľ nemá ukončenú štúdiu primárne zameranú na KV-výsledky, sekundárne ukazovatele naznačujú potenciálny KV-benefit. V analýzach sa pozorovalo zlepšenie parametrov ako krvný tlak, pokles triglyceridov a LDL-cholesterolu. Pre definitívne posúdenie prebieha štúdia SURPASS-CVOT, ktorá porovnáva tirzepatid s aktívnym komparátorom (dulaglutid) u pacientov s DM2T a vysokým KV-rizikom [23].

## Mechanizmus kardiovaskulárnych benefitov

Mechanizmy KV-benefitu GLP1-RA sú viacvrstvové – popri zlepšení glykémie, telesnej hmotnosti, tlaku krvi (TK) a lipidov pôsobia tieto lieky priamo na cievny systém – endotelová signalizácia GLP1-RA tlmí infiltráciu leukocytov, oxidačný stres a expresiu adhézných molekúl (napr. VCAM 1), podporuje biodostupnosť NO

a aktiváciu AMPK, čím spomaľuje aterogénu nezávisle od glykémie. GLP1-RA navyše znižujú krvný tlak aj cez uvoľnenie predsieňového natriuretického peptidu a majú kardioprotektívne účinky pri ischémii a reperfúzii (aktivácia Akt/AMPK, zlepšenie funkcie myokardu), pričom mierne zvýšenie srdcovej frekvencie sa neprejavuje vyšším KV-rizikom. GIP-receptor (GIPR) je prítomný v myokarde a endoteli, v predklinických modeloch GIPR-agonizmus potláča makrofágmi riadený zápal a tvorbu penových buniek, čo naznačuje antiaterogénny potenciál, hoci humánne dáta sú zmiešané. Duálna GLP1R/GIPR-agonizácia prináša robustnejšie zlepšenie kardiometabolických rizikových faktorov (TK, lipidy, CRP) než samotné GLP1-RA, no podiel priamych kardiálnych a cievnych účinkov GIP oproti sekundárnym efektom (najmä prostredníctvom úbytku hmotnosti) zostáva nejasný. Celkovo sa teda javí, že jadrom kardioprotekcie je endotelovo sprostredkovaná antiaterogénna a protizápalová odpoveď GLP1-RA, ktorú duálna agonizácia môže zosilniť najmä cez zlepšenie kardiometabolického profilu [24].

### Kombinovaná liečba a budúce perspektívy

Ako už bolo naznačené, kombinácia rôznych skupín liekov môže využiť synergické pôsobenie a zlepšiť výsledky. Napríklad skombinovanie GLP1-RA a SGLT2i u pacienta s DM2T a obezitou vedie k aditívnemu zníženiu HbA<sub>1c</sub> (približne o ďalších 0,6–0,8 %) a hmotnosti (ďalšie 2–3 kg oproti monoterapii). Navyše, predbežné dáta naznačujú, že táto kombinácia by mohla mať aj prínos v zmysle KV-výsledkov – v retrospektívnej analýze mali pacienti na duálnej terapii GLP1-RA a SGLT2i o 31 % nižší výskyt MACE v porovnaní so samotným SGLT2i [25]. Rovnako metaanalýza 10 randomizovaných štúdií (celkovo zahŕňajúcich 42 651 pacientov) ukázala, že kombinovaná liečba priniesla lepšie výsledky, menovite signifikantne znížila hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie (RR ~0,37 oproti každej monoterapii) a zlepšila pokles HbA<sub>1c</sub> aj hmotnosti v porovnaní so samotnými SGLT2i. Budúce perspektívy liečby obezity pri DM2T smerujú nielen ku kombinácii GLP1-RA a SGLT2i ale aj k „vyššej“ inkretínovej modulácii a k racionálnym kombináciám. Triagonisty GLP1/GIP/glukagón, reprezentovaní retatrutidom, dosiahli u obéznych pacientov bez diabetu 24 % redukciiu hmotnosti za 48 týždňov a u DM2T robustný pokles HbA<sub>1c</sub> (2 %) a 17 % úbytok hmotnosti [26,27]. Kombinácia amylinového analógu s GLP1-RA (CagriSema) viedla u DM2T k 2,2 % poklesu HbA<sub>1c</sub> a 15,6 % redukciiu hmotnosti, teda k efektu porovnateľnému s najpotentnejšími inkretínmi [28]. Ďalšou inováciou sú perorálne malé molekuly GLP1-RA (orforglipron), či technologicky zaujímavé fixné kombinácie (napr. inzulínu ikodek so semaglutidom), ktoré môžu zjednodušiť liečebné režimy u komplexných pacientov [29]. Spolu s personalizáciou podľa fenotypu tieto stratégie sľubujú posun k udržateľným úbytkom hmotnosti > 20 % pri súčasnom znižovaní KV- a renálneho rizika.

### Záver

Moderný manažment obezity pri DM2T by mal cieľiť nielen na glykémiu, ale najmä na dlhodobú redukciiu hmotnosti a KV-riziko, pričom semaglutid sa dnes profiluje ako kľúčová molekula. Semaglutid je zároveň jediné antiobezitikum s ukončenou KV-štúdiou so znížením MACE (SELECT). V praxi by preto mali byť inkretíny preferovaným pilierom farmakoterapie (samostatne alebo v kombinácii, najmä so SGLT2i) s cieľom dosiahnuť významný úbytok hmotnosti, zlepšiť glykemickú kontrolu a zároveň znížiť KV- a renálnu záťaž.

### Literatúra

1. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444(7121): 840–846. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature05482>>.
2. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120): 541–551. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)>.
3. Boutari C, DeMarsilis A, Mantzoros CS. Obesity and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 202: 110773. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110773>>.
4. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352(9123): 167–172. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11509-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11509-4)>.
5. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg* 2019; 29(1): 3–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-018-3525-0>>.
6. [American Diabetes Association Professional Practice Committee]. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025; 48(1 Suppl 1): S167-S180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc25-S008>>.
7. [American Diabetes Association Professional Practice Committee]. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025; 48(1 Suppl 1): S181-S206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc25-S009>>.
8. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15:1431292. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2024.1431292>>.
9. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(7): 687–699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.9676>>. Erratum in: *JAMA* 2016; 315(1): 90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.17311>>.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
11. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384(11): 989–1002. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>>.
12. Davies M, Færch L, Jeppesen OK et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10278): 971–984. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)>.

13. Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS et al. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 1926–1937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-2381>>.
14. Karimi MA, Gholami Chahkand MS, Dadkhah PA et al. Comparative effectiveness of semaglutide versus liraglutide, dulaglutide or tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2025; 16: 1438318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2025.1438318>>.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
16. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
17. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
18. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 392(20): 2001–2012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2501006>>.
19. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24): 2221–2232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>>.
20. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 390(15): 1394–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2313917>>.
21. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 503–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>>.
22. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10402): 613–626. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X)>.
23. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024; 267: 1–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2023.09.007>>.
24. Mullur N, Morissette A, Morrow NM et al. GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms. *J Endocrinol* 2024; 263(1): e240046. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-24-0046>>.
25. Liu T, Fan Z, Li Y et al. Combination treatment of SGLT2i and GLP-1RA associated with improved cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients with acute coronary syndrome: A propensity score-matched cohort study. *Int J Cardiol* 2025; 431:133229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133229>>.
26. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 514–526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>>.
27. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023; 402(10401): 529–544. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01053-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01053-X)>.
28. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2023; 402(10403): 720–730. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01163-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01163-7)>.
29. Mathieu C, Giorgino F, Kim SG et al. Once-weekly IcoSema versus once-weekly insulin icodec in type 2 diabetes management (COMBINE 1): an open-label, multicentre, treat-to-target, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13(7): 568–579. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00096-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00096-8)>.