proLékaře.cz | 1.2.2026

Agonizace GLP1-receptorů jako účinná antiaterosklerotická strategie

GLP-1 receptors agonization as an effective antiatherosclerotic strategy

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MBA** | michal.vrablik@lf1.cuni.cz | www.lf1.cuni.cz

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 21. 1. 2025
Prijaté po recenzii | Přijato po recenzi | Accepted 30. 1. 2025

Abstrakt
Studie SELECT a SOUL hodnotily účinnost semaglutidu v prevenci kardiovaskulárních komplikací u pacientů s nadváhou (preobezitou), obezitou a diabetem 2. typu. SELECT potvrdila, že týdenní podávání subkutánního semaglutidu snižuje kardiovaskulární riziko u pacientů s nadváhou bez diabetu, přičemž vedlo k úbytku tělesné hmotnosti, snížení krevního tlaku a zánětlivých markerů. Studie SOUL zkoumala účinky perorálního semaglutidu u pacientů s diabetem 2. typu s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo chronickým onemocněním ledvin a ukázala 14% snížení mortality z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody oproti placebu. Výsledky potvrzují, že semaglutid představuje významný přínos v kardiovaskulární prevenci.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – kardiovaskulární prevence – kardiovaskulární riziko – nadváha – (pre)obezita – semaglutid (subkutánní/perorální) – studie SELECT – studie SOUL

Abstract
The SELECT and SOUL studies evaluated the effectiveness of semaglutide in the prevention of cardiovascular complications in patients with overweight, obesity and type 2 diabetes. SELECT study confirmed that weekly subcutaneous semaglutide reduced cardiovascular risk in overweight/preobesity non-diabetic patients, leading to weight loss, reductions in blood pressure and inflammatory markers. SOUL study investigated the effects of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes with ACS or CKD and showed a 14% reduction in cardiovascular mortality, heart attack and stroke compared to placebo. The results confirm that semaglutide represents a significant benefit in cardiovascular prevention.

Key words: cardiovascular prevention – cardiovascular risk – overweight – (pre)obesity – SELECT study semaglutide (subcutanneous/oral) – SOUL study – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují hlavní příčinu morbidity a mortality u osob s nadváhou (preobezitou) a obezitou. Potřeba účinnějších terapeutických postupů ke snížení kardiovaskulárního (KV) rizika spojeného s vyšší než optimální tělesnou hmotností je evidentní. Studie SELECT a SOUL byly navrženy k posouzení vlivu podávání semaglutidu (agonista receptoru GLP1 – GLP1-RA) na snížení KV-rizika u jedinců s (pre)obezitou a u pacientů s diabetem 2. typu (DM2T) a kardiovaskulárními nebo renálními komplikacemi.

Obezita je významným rizikovým faktorem pro rozvoj KVO, přispívá k rozvoji arteriální hypertenze, dyslipidemie a inzulinové rezistence, což vše zvyšuje celkové KV-riziko.

Dlouhodobé možnosti farmakologické léčby obezity byly dosud omezené, a proto je významně přínosný jakýkoli nový terapeutický přístup, který může nejen podpořit úbytek tělesné hmotnosti, ale také přímo snížit KV-riziko.

Z tohoto hlediska se agonisté GLP1-RA jeví jako jedna z nejslibnějších terapeutických možností. Semaglutid se v injekční i perorální formě etabloval jako účinný přípravek ve farmakoterapii pacientů s DM2T.

Nyní přinášejí recentní klinické studie první výsledky, které ukazují na to, že se jedná dokonce i o lék s jasnými kardiovaskulárními benefity.

proLékaře.cz | 1.2.2026

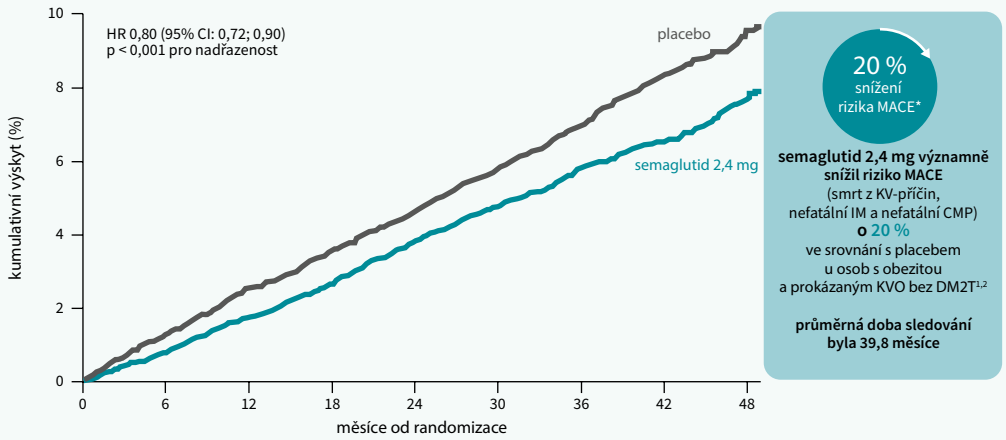
Studie SELECT

SELECT byla multicentrická dvojitě zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná studie zaměřená na prokázání účinnosti a bezpečnosti semaglutidu ve srovnání s placebem u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s nadváhou (preobezitou) nebo obezitou [1].

Do studie bylo zařazeno 17 604 pacientů ve věku 45 let a více s BMI ≥ 27 kg/m^2 s preexistujícím KVO bez diagnózy diabetu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k 1týdenní subkutánní aplikaci semaglutidu v dávce 2,4 mg nebo placeba.

Jedním z klíčových kritérií pro zařazení do studie bylo preexistující KVO, zahrnující anamnézu infarktu myokardu, cévní

Graf 1. Studie SELECT: kumulativní incidence MACE (primární kardiovaskulární kompozitní ukazatel). Upraveno podle [3]

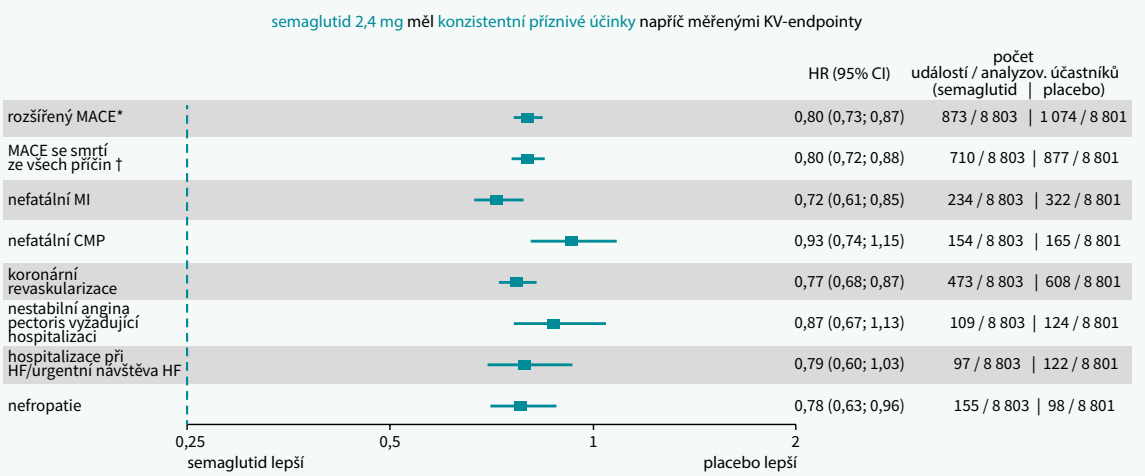


semaglutid	8,803	8,695	8,561	8,427	8,254	7,229	5,777	4,126	1,734
placebo	8,801	8,652	8,487	8,326	8,164	7,101	5,660	4,015	1,672

Kumulativní incidence (pomocí Aalen–Johansenovy metody) složeného primárního cílového parametru MACE. HR byla odhadnuta pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik. Podíl účastníků s MACE byl 6,5 % ve větvi se semaglutidem 2,4 mg a 8,0 % ve větvi s placebem. MACE byl definován jako úmrtí z KV-příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP.

CI – Confidence Interval/interval spolehlivosti **HR** – Hazard Ratio/poměr rizika **IM** – infarkt myokardu **MACE** – Major Advers Cardiovascular Events/hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhoda

Graf 2. Studie SELECT: sekundární kardiovaskulární cíle. Upraveno podle [3]



HR byly odhadnuty pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik. Šířky CI nebyly upraveny pro multiplicitu.

*smrt z KV-příčin – nefatální IM, nefatální CMP, koronární revaskularizace nebo nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci.

**smrt ze všech příčin – nefatální IM nebo nefatální CMP.

CI – Confidence Interval/interval spolehlivosti **HF** – Heart Failure/srdeční selhání **HR** – Hazard Ratio/poměr rizika **IM** – infarkt myokardu **KV** – kardiovaskulární **MACE** – Major Advers Cardiovascular Events/hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody

proLékaře.cz | 1.2.2026

mozkové příhody nebo symptomatického periferního arteriálního onemocnění.

Primárním sledovaným ukazatelem byl výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (MACE), definovaných jako úmrtí z KV-příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP.

Sekundární ukazatele zahrnovaly změny v tělesné hmotnosti, lipidovém profilu, krevním tlaku a dalších metabolických parametrech.

Dávkování semaglutidu bylo postupně eskalováno během prvních 16 týdnů léčby, přičemž se sledovala jeho tolerance.

Studie byla event-driven, což znamená, že doba sledování byla závislá na dosažení předem stanoveného počtu KV-příhod.

Výsledky studie SELECT

Průměrná doba sledování byla 39,8 ± 9,4 měsíce. Primární KV-příhoda se vyskytla u 6,5 % pacientů v **semaglutidové** větvi a u 8,0 % pacientů v **placebové** větvi (HR 0,80; 95% CI 0,72–0,90; p < 0,001).

Výsledky tedy potvrzují statisticky významné snížení KV-rizika při podávání semaglutidu.

Při analýze podskupin bylo zjištěno, že příznivý efekt semaglutidu byl konzistentní napříč různými demografickými skupinami, včetně věkových kohort, pohlaví a úrovně BMI. Snížení rizika bylo nejvýraznější u pacientů s vyšší počáteční tělesnou hmotností a u těch, kteří měli vyšší zastoupení složek metabolického syndromu.

Ve srovnání s placebem v semaglutidové větvi studie SELECT poklesla tělesná hmotnost o 8,5 %, obvod pasu se zmenšil průměrně o 6,5 cm, což bylo provázeno poklesem systolického krevního tlaku o 3,3 mm Hg.

Dnes už nás nepřekvapí, že klesla koncentrace hsCRP o 37,8 %, což dokumentuje protizánětlivou aktivitu semaglutidu, která velmi pravděpodobně představuje zásadní patofyziologický mechanizmus příznivého působení na průběh aterosklerózy.

Studie SELECT prokázala, že u pacientů s preexistujícím KVO a nadváhou (preobezitou) nebo obezitou, ale bez diabetu, vede 1týdenní podávání semaglutidu k významnému snížení KV-rizika [1,3]. Semaglutid se tak dále posouvá z antidiabetika směrem k strategiím ovlivňujícím aterosklerotické cévní riziko. To je ostatně reflektováno novou KV-indikací přípravku injekčního semaglutidu, kterou pro dávku 2,4 mg 1krát týdně udělila americká FDA.

A jistě to není poslední zpráva, kterou semaglutidový výzkumný program vydává. Připomeňme studii SOUL, jejíž hlavní výsledy již byly oznámeny a chystají se k prezentaci v březnu 2025 na sjezdu American College of Cardiology v Chicagu.

Studie SOUL

Studie SOUL je randomizovaná dvojitě zaslepená paralelní placebem kontrolovaná studie zaměřená na hodnocení vlivu podávání perorálního semaglutidu (14 mg 1krát denně) na KV-riziko u pacientů s onemocněním DM2T a prokázaným ASKVO a/nebo chronickým onemocněním ledvin (CKD). Studie zahrnovala 9 650 pacientů ve věku 50 let a starších, kteří kromě ASKVO (koronární arterioskleróza, cerebrovaskulární onemocnění, symptomatická periferní arteriální choroba) měli také CKD s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m^2.

Primárním sledovaným ukazatelem je čas od randomizace do prvního výskytu závažné KV-příhody (MACE), definované jako úmrtí z KV-příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP. Studie byla designovaná tak, aby bylo dosaženo počtu 1 225 prvních potvrzených případů MACE [4].

Výsledky studie SOUL

Do studie bylo zařazeno 9 650 pacientů sledovaných v období od 17. června 2019 do 24. března 2021. Průměrný věk účastníků byl 66,1 let, průměrná doba trvání diabetu byla 15,4 let a průměrný BMI činil 31,1 kg/m^2. Nejčastěji používané antidiabetické léky zahrnovaly metformin (75,7 %), inzulin a jeho analogy (50,5 %), deriváty sulfonylurey (29,1 %), inhibitory SGLT2 (26,7 %) a inhibitory DPP4 (23,0 %), velmi důležité je, že 49 % pacientů během studie užívalo inhibitory SGLT2.

Při zařazení mělo diagnostikováno 70,7 % pacientů koronární arterosklerózu, 42,3 % CKD, 21,1 % cerebrovaskulární onemocnění a 15,7 % symptomatickou periferní arteriální chorobu. Prevalence srdečního selhání činila 23,0 %.

V říjnu 2024 společnost Novo Nordisk oznámila, že podávání perorálního semaglutidu ve studii SOUL snížilo incidenci společného ukazatele KV-mortality, nefatálního IM a nefatální CMP o 14 % ve srovnání s placebem. Tento režim měl bezpečnostní profil odpovídající předchozím studiím s perorálním semaglutidem.

Závěr

Nelze tedy než konstatovat, že se agonizace GLP1-receptorů jeví jako další relativně univerzálně použitelný postup k ovlivnění rizika aterotrombotických komplikací u širokého spektra rizikových osob s diabetem i bez něj.

Semaglutid se tak jistě zařadí po bok dalším léčivům, která dnes používáme v kardiovaskulární prevenci.

Literatura

1. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. Am Heart J 2020; 229: 61–69. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008>. PMID: 32916609.

2. Lincoff AM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023; 389(24): 2221–2232. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1056/NEJMoa2307563>.

3. Novo Nordisk A/S. Company announcement: Semaglutide 2.4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20% in adults with overweight or obesity in the SELECT trial. Dostupné z WWW: <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id= 166301>.

4. McGuire DK, Busui RP, Deanfield J et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. Diabetes Obes Metab 2023; 25(7): 1932–1941. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1111/dom.15058>. PMID: 36945734.