

Kľúčové poznatky zamerané na komplexný manažment obezity v roku 2024/2025

Key insights for comprehensive obesity management in 2024/2025

Ľubomíra Fábryová^{1,2,3,4}

¹MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MEDPED centrum, Bratislava

²Ústav výživy FOaZOŠ, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

³Biomedicínske centrum Slovenskej Akadémie Vied, Bratislava

⁴Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Inštitút prevencie a intervencie, Bratislava

✉ doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručené do redakcie | Received 17. 3. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 20. 4. 2025

Abstrakt

Celosvetovo patrí obezita k najrozšírenejším chronickým ochoreniam ako v dospelých, tak aj v detskej a adolescentnej populácii. V súčasnosti je jedným z najvýznamnejších problémov verejného zdravia nielen kvôli narastajúcej prevalencii, ale najmä asociácii so širokým spektrom ďalších chronických a život ohrozujúcich ochorení. Na Slovensku sa prevalencia nadhmotnosti pohybuje v rozmedzí okolo 63 %, prevalencia obezity okolo 29 %. V júni 2024 v Nature Medicine publikovala a zaviedla Európska spoločnosť pre štúdium obezity (European Association for the Study of Obesity – EASO) rámec na zosúladenie diagnostiky, hodnotenia závažnosti a liečby obezity so štandardmi iných chronických ochorení. Ciele liečby chronického ochorenia – (pre)obezity by mali byť holistické, mali by ísť „za“ pokles hmotnosti v kilogramoch, čo prináša so sebou dlhodobé prínosy pre zdravie, duševnú pohodu, fyzické fungovanie a zlepšenie kvality života. Holistické ciele môžeme dosiahnuť zmenou životného štýlu (behaviorálne, nutričné a pohybové intervencie). Zhodnotenie závažnosti ochorenia ovplyvňuje individuálnu liečbu (personalizovaná medicína) a v súčasnosti máme možnosť využívať kombináciu zmeny životného štýlu s farmakoterapiou, prípadne aj bariatrickými chirurgickými postupmi. V ostatnom čase nám pribudlo veľa nových informácií, výsledkov zo zaujímavých klinických štúdií týkajúcich sa farmakologického manažmentu založeného na báze inkretínov. V blízkej budúcnosti sa dočkáme aj ďalších noviniek zameraných na chronický manažment obezity.

Kľúčové slová: bezpečnosť – farmakoterapia obezity – novinky v manažmente obezity – novinky vo farmakoterapii obezity – semaglutid – tirzepatid – účinnosť

Abstract

Worldwide, obesity is one of the most widespread chronic diseases in the adult, child and adolescent population. It is currently one of the most significant public health problems not only due to its increasing prevalence, but especially due to its association with a wide range of other chronic and life-threatening diseases. In Slovakia, the prevalence of overweight is around 63 %, and the prevalence of obesity is around 29 %. In June 2024, the European Association for the Study of Obesity (EASO) published and introduced a framework to align the diagnosis, assessment of severity and treatment of obesity with the standards of other chronic diseases. The goals of treatment of chronic disease – (pre)obesity should be holistic, they should go “beyond” weight loss in kilograms, which brings with it long-term benefits for health, mental well-being, physical functioning and improved quality of life. Holistic goals can be achieved by changing lifestyle (behavioral, nutritional and exercise interventions). The assessment of the severity of the disease influences individual treatment (personalized medicine) and currently we have the opportunity to use a combination of lifestyle changes with pharmacotherapy, or even bariatric surgical procedures. Recently, we have received a lot of new information, results from interesting clinical studies related to pharmacological management based on incretins. In the near future we will also see other news aimed at chronic management of obesity.

Keywords: efficacy – news in obesity management – news in obesity pharmacotherapy – obesity pharmacotherapy – safety – semaglutide – tirzepatide

Úvod

Celosvetovo patrí obezita k najrozšírenejším chronickým ochoreniam ako v dospelých, tak aj v detskej a adolescentnej populácii. V súčasnosti je jedným z najvýznamnejších problémov verejného zdravia nielen kvôli narastajúcej prevalencii, ale najmä asociácii so širokým spektrom ďalších chronických a život ohrozujúcich ochorení. Hovoríme o pandémie obezity s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami.

V roku 2010 si dala Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) za cieľ zastaviť a znížiť do roku 2025 nárast obezity a ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Nadhmotnosť (preobezitu) a obezitu sa však nielenže nepodarilo stabilizovať, ale počet ľudí žijúcich s nadhmotnosťou a obezitou neustále enormne narastá vo všetkých vekových kategóriách.

Podľa Atlasu Svetovej obezitologickej federácie (World Obesity Federation – WOF) v roku 2025 žije na svete 1,52 miliardy ľudí s nadhmotnosťou a okolo 1,0 miliardy ľudí s obezitou. Prognózy vyznievajú veľmi nepriaznivo a do roku 2035 očakávame nárast ľudí s nadhmotnosťou a obezitou globálne približne na polovicu dospelých populácie [1].

Na Slovensku sa prevalencia nadhmotnosti pohybuje v rozmedzí okolo 63 %, prevalencia obezity okolo 29 % [1]. Podobne ako v celej Európe, aj na Slovensku existuje významný rozdiel medzi pohlaviami, muži mávajú častejšie nadhmotnosť/obezitu ako ženy [2,3].

Obezita je multifaktoriálne podmienené chronické, progredujúce, relapsujúce, ale preventabilné ochorenie charakterizované nadmerným hromadením dysfunkčného tukového tkaniva. Má svoju etiológiu, príznaky a symptómy, vedie ku štruktúrnym a funkčným zmenám, ktoré kulminujú mnohopočetnými orgánovo špecifickými patologickými komplikáciami, ku ktorým prispieva priamymi a nepriamymi mechanizmami.

Musíme ju chápať jednak ako chronické ochorenie, ale aj ako rizikový faktor rozvoja ďalších viac ako 200 závažných s obezitou asociovaných ochorení: napr. DM2T – diabetická (90 % jedincov s DM2T trpí nadhmotnosťou/obezitou), aterogénna dyslipidémia (aDLP), artériová hypertenzia (AHT), syndróm obštrukčného spánkového apnoe (OSA), chronická choroba obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD), steatotické ochorenie pečene asociované s metabolickou dysfunkciou (Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD) atď. Všetko sú to preventabilné chronické ochorenia [4].

(Pre)obezita je v klinickej praxi všeobecne nedostatočne liečená, dôvodom je aj to, že v mnohých krajinách obezita nie je považovaná za chronickú celoživotnú chorobu, čím sa upiera pacientom právo na reálnu pomoc [5].

Napriek uvedeným skutočnostiam sa však na poli manažmentu jedincov s obezitou udialo v ostatných

2 rokoch veľa nového, spomeniem niektoré najzávažnejšie novinky.

Diagnostika, hodnotenie závažnosti a manažment obezity

V júni 2024 v Nature Medicine publikovala a zaviedla Európska spoločnosť pre štúdium obezity (European Association for the Study of Obesity – EASO) rámec na zosúladienie diagnostiky, hodnotenia závažnosti a liečby obezity so štandardmi iných chronických ochorení [6].

Uvedený článok popisuje, že pri súčasných poznatkoch o patofyziológii tukového a dysfunkčného tukového tkaniva sa nemôžeme uspokojiť „len“ s meraním tradičného indexu telesnej hmotnosti (BMI), pretože diagnostický prístup založený na BMI plne nevystihuje komplexnosť obezity ako chronického ochorenia. Tento index sa dostal do povedomia lekárov, ale aj širokej verejnosti, vďaka rozsiahlym epidemiologickým štúdiám pripraveným na objednávku poisťovacích spoločností, ktoré dokázali, že vyšší BMI súvisí s nárastom morbidity a mortality. Avšak v klinickej praxi narážame na známy fakt, že u niektorých jedincov BMI môže situáciu ako podhodnocovať, tak aj nadhodnocovať. V súčasnosti potrebujeme pre lepšiu diagnostiku a klasifikáciu jedincov s obezitou aj ďalšie antropometrické charakteristiky, ako je obvod pása, pomer pás/boky alebo najpreferovanejší pomer pás/výška (Waist to Height Ratio – WHtR), ktorý je silnejším indikátorom rozvoja kardiometabolických ochorení. Potrebujeme poznať distribúciu tukového tkaniva, ale aj jeho lokalizáciu, prípadne mať informácie o prítomnosti/neprotomnosti ektopického tukového tkaniva a samozrejme informácie o množstve svalovej hmoty v tele. Je extrémne dôležité precízne zafinovať symptómy definujúce klinickú obezitu ako u dospelých, tak aj u detí, s potrebou zdôrazniť, že obezita ako taká je závažné a znefunkčujúce ochorenie aj bez prítomnosti s obezitou súvisiacich komorbidít.

V súčasnosti máme k dispozícii údaje medicíny založenej na dôkazoch (Evidence Based Medicine – EBM), že už ľudia s BMI 25–30 kg/m² a zvýšeným množstvom viscerálneho tuku sú vystavení zvýšenému kardiometabolickému riziku. V klinickej praxi potrebujeme precízne fyzikálne, funkčné a psychologické zhodnotenie zdravotných účinkov dysfunkčného alebo nadbytočného tukového tkaniva.

Ciele liečby chronického ochorenia – (pre)obezity by mali byť holistické, mali by ísť „za“ pokles hmotnosti v kilogramoch, čo prináša so sebou dlhodobé prínosy pre zdravie, duševnú pohodu, fyzické fungovanie a zlepšenie kvality života. Holistické ciele môžeme dosiahnuť zmenou životného štýlu (behaviorálne, nutričné a pohybové intervencie). Zhodnotenie závažnosti ochorenia ovplyvňuje individuálnu liečbu (personalizovaná medicína) a v sú-

časnosti máme možnosť využívať kombináciu zmeny životného štýlu s farmakoterapiou, prípadne aj bariatrickými chirurgickými postupmi. Podľa uvedeného dokumentu EASO odporúča farmakoterapiu pre jedincov s BMI ≥ 25 kg/m² s prítomnou komorbiditou obezity (doteraz odporúčania hovorili o jedincoch s BMI ≥ 27 kg/m² s komorbiditou).

EASO podporuje definíciu obezity ako chronického ochorenia založeného na adipozite (Adiposity Based Chronic Disease) [7].

V januári 2025 bol publikovaný report v časopise Lancet [8], ktorý opakuje poznatky publikované v júni 2024 [6]. V oboch publikovaných materiáloch panuje zhoda v tom, že BMI nie je spoľahlivý faktor na zhodnotenie prítomnosti obezity a na jej presnejšie zhodnotenie potrebujeme ďalšie už vyššie spomínané antropometrické parametre.

Report tiež navrhuje deliť obezitu na preklinickú a klinickú (už priame zdravotné komorbidity obezity). Kritický bod nesúhlasu nastáva práve v tomto bode, pri definovaní, že obezita je ochorením, len keď je klinická, to znamená, že nesie so sebou klinickú symptomatológiu [9].

Musíme zobrať do úvahy fakt, že patofyziologické mechanizmy, ktoré vedú k akumulácii tuku a k rozvoju chronického ochorenia založeného na adipozite (Adiposity Based Chronic Disease – ABCD) začínajú už pred prítomnosťou rozvoja klinickej symptomatológie. Uvediem príklady ďalších chronických ochorení ako napríklad DM2T, ktorý začína pri naštartovaní poruchy tolerancie glukózy a manifestuje sa vysokými hodnotami cukru v krvi až po niekoľkoročnom asymptomatickom období. V klinickej praxi akceptujeme, že DM2T je ochorením od samotného začiatku. Podobne aj CKD sa začína pri poškodení obličkových funkcií a toto obdobie môže byť tiež kompletne asymptomatické, a ďalším príkladom by mohol byť aj proces rozvoja aterosklerózy.

Prečo teda neakceptovať, že obezita ako ochorenie začína alteráciou regulácie apetítu, sýtosti a energetickej bilancie, a že je charakterizovaná excesívnou akumuláciou tuku a môže ostať asymptomatická dlhé roky. Čiže obezita je ochorením od svojho samotného počiatku. Keby sme tento fakt neakceptovali, vyplynulo by nám z toho riziko podliečenia obezity v takomto asymptomatickom štádiu. Žiadne chronické ochorenie neliečime až pri prítomnosti rozvinutých komplikácií. Práve naopak, v liečbe chronických ochorení je potrebná včasná a razantná liečba adipozity, aby sme dokázali zabrániť rozvoju ďalších chronických ochorení súvisiacich s obezitou, a tak dokázali znížiť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu [10].

Súčasná situácia vo farmakoterapeutickom manažmente obezity

Prvou líniou v komplexnej liečbe pacientov s (pre)obezitou je zmena životného štýlu, ktorej súčasťou je kombinácia nízkokalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity, zníženej sedavosti a kognitívno-behaviorálnej

terapie (KBT). Modifikácia životného štýlu býva zriedkavo dlhodobou (celoživotne) udržateľná. Udržanie zredukovanej telesnej hmotnosti je náročné v dôsledku metabolickej adaptácie (fyziologický proces charakterizovaný zmenami v hladinách hormónov regulujúcich chuť do jedla a poklesom energetického výdaja). Úspešný manažment obezity si často vyžaduje prídanie účinnej farmakologickej intervencie s cieľom udržať negatívnu energetickú bilanciu a udržať už zredukovanú hmotnosť [11].

Uplynulý rok priniesol veľa noviniek a aj veľa nádeje, najmä vo farmakoterapii obezity, ktorej účinnosť sa začína približovať výsledkom bariatrickej/metabolickej (B/M) chirurgie. Výsledky sú tak všestranné, široké a veľmi povzbudivé, že na európskej úrovni začíname hovoriť nie o liečbe antiobezitíkami, ale o liečbe zameranej na manažment pacientov s obezitou.

V Európskej únii (EÚ) je na chronickú liečbu obezity schválený orlistat (1997), kombinácia naltrexón SR/ bupropión SR (2015), liraglutid 3,0 mg (2015), semaglutid 2,4 mg (2022) a tirzepatid (2023). Nové antiobezitiká na báze inkretínov zahŕňajú agonisty receptora glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1-RA) liraglutid a semaglutid, alebo kombináciu GLP1-RA a gastrického inhibičného polypeptidu (GIP) – tirzepatid. Liraglutid 3,0 mg je na Slovensku na chronický manažment (pre-)obezity dostupný od polovice mája 2022, tirzepatid je dostupný od začiatku septembra 2024 a semaglutid 2,4 mg by snáď mohol byť dostupný pre našich pacientov koncom roka 2025.

Veľa nových liekov zameraných na manažment pacientov s obezitou sa nachádza v 2. a 3. fáze klinického skúšania [12].

Novinky publikované v ostatných dvoch rokoch

V ostatnom čase pribudlo veľa nových informácií – výsledkov zo zaujímavých klinických štúdií týkajúcich sa farmakologického manažmentu založeného na báze inkretínov.

Dvojito zaslepená štúdia SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity) porovnávala semaglutid 2,4 mg s.c. raz týždenne s placebom ako doplnok štandardnej starostlivosti na prevenciu závažných nežiaducich KV-príhod (MACE) počas obdobia 5 rokov. Do štúdie bolo zaradených 17 604 dospelých vo veku 45 rokov alebo starších s preobezitou/obezitou a preukázaným kardiovaskulárnym ochorením (KVO) bez predchádzajúcej anamnézy DM2T. Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ preukázaním štatisticky významnej redukcie MACE o 20 % u ľudí liečených semaglutidom 2,4 mg v porovnaní s placebom. Primárny koncový ukazovateľ štúdie bol definovaný ako zložený výsledok KV-úmrtnia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP). Semaglutid tiež viedol k redukcii viacerých kardiometabolických rizikových faktorov vrátane krvného tlaku, C-reaktívneho proteínu (CRP), glykovaného

hemoglobínu, hladín lipidov a obvodu pásu [13]. Tieto výsledky naznačujú, že zameranie sa na (pre)obezitu u nediabetikov liečených GLP1-RA môže ďalej znižovať MACE a boli základom pre odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), ktoré boli publikované v septembri 2024 a zdôraznili odporúčanie triedy IIA pre semaglutid v tejto populácii pacientov [14].

Obmedzením štúdie SELECT je, že do nej boli zahrnutí pacienti s existujúcim KVO, a teda efekt semaglutidu na primárnu prevenciu KV-príhod u osôb s (pre)obezitou ešte nebol preukázaný.

Obezita je spojená s nepriaznivou remodeláciou srdca a je kľúčovou hnacou silou vývoja a progresie srdcového zlyhávania (SZ) [15].

SZ pri zachovanej ejekčnej frakcii (SZpEF) má narastajúcu prevalenciu a je spojené s nárastom symptomatológie a funkčného poškodenia, najmä u osôb s obezitou. Do štúdie bolo zaradených 529 pacientov so SZpEF a BMI > 30 kg/m² s aplikáciou semaglutidu (2,4 mg) 1-krát týždenne, alebo placebo počas 52 týždňov.

Priemerná zmena v Kansaskom dotazníku zameranom na klinické skóre (KCCQ – CSS) bola 16,6 bodov u pacientov na semaglutide a 8,7 bodov u pacientov na placebe (odhadovaný rozdiel 7,8 bodu; 95% CI 4,8–10,9; p < 0,001) a priemerná percentuálna zmena telesnej hmotnosti -13 % na semaglutide a -2,6 % na placebe. Priemerná zmena v 6-minútovej chôdzi bola 21,5 m pri semaglutide a 1,2 m pri placebe (odhadovaný rozdiel 20,3 m; 95% CI 8,6–32,1; p < 0,001). Liečba semaglutidom 2,4 mg ovplyvnila aj ďalšie kardiometabolické rizikové parametre s minimom výskytu nežiaducich udalostí [16].

Steatotické ochorenie pečene spojené s MASLD predstavuje hlavnú klinickú komplikáciu obezity a v súčasnosti sa už považuje za neoddeliteľnú súčasť metabolického syndrómu [17].

V citovanej štúdií [18] boli pacienti vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR) na stanovenie účinku liečby obezity semaglutidom 2,4 mg, na obsah tuku v pečeni a na vybrané metabolické parametre. Cieľom bolo zistenie, či liečba ovplyvnila akútnu reakciu tuku pečene na podávanie glukózy a fruktózy a či došlo k ovplyvneniu profilu mastných kyselín vo VLDL-triacylglyceroloch. 16 nediabetických mužov s obezitou podstúpilo 16-týždňovú liečbu semaglutidom spojenú s ovplyvnením výživy. Po liečbe sa telesná hmotnosť sledovaných subjektov znížila o 5 % a tuk pečene o tretinu, zatiaľ čo diétna intervencia nemala žiadny vplyv na tieto parametre. Zníženie tuku pečene so semaglutidom nekorrelovalo so zmenami telesnej hmotnosti a inými mierami adipozity a nesúviselo so zlepšenou citlivosťou na inzulín. Závety naznačujú, že zníženie podielu mastných kyselín (palmitová, palmitolejová) vo VLDL-triacylglyceroloch je sprostredkované potlačením de novo lipogenézy.

S tirzepatidom (TZP) – twinkretínom (kombinácia dvoch inkretínových hormónov GLP1-RA a GIP) prebieha klinický program SURMOUNT zameraný na ma-

nažment jedincov s obezitou. Práve na základe výsledkov klinických štúdií z uvedeného programu bol tirzepatid koncom roka 2023 schválený FDA (Food and Drug Administration) aj EMA (European Medicine Agency) na chronický manažment obezity [12] a veľmi rýchlo sa dostal aj do našej klinickej praxe.

GIP a GLP1-RA sú hormóny, ktoré regulujú telesnú hmotnosť prostredníctvom efektu v centrálnom nervovom systéme (CNS) a komplexne ovplyvňujú patofyziológiu obezity. Predklinické štúdie dokázali, že GLP1-RA sa podieľa na energetickú rovnováhu prostredníctvom svojich účinkov v CNS a tiež ukázali, že GIP-receptory sa nachádzajú v centrách kontroly chuti do jedla v mozgu. Aktivita na týchto receptoroch súvisí so zníženým príjmom kalórií. Na rozdiel od GLP1-RA sa GIP-receptory nachádzajú v tukovom tkanive a môžu zasahovať do správneho ukladania lipidov a regulácie tukov [19].

Program SURMOUNT zahŕňa 4 globálne štúdie fázy 3: SURMOUNT-1 až 4. Primárnym koncovým bodom vo všetkých štúdiách je percentuálna zmena telesnej hmotnosti od randomizácie po ukončenie liečby [12,20].

Zatiaľ najcitovanejšou a momentálne asi aj najznámejšou štúdiou s tirzepatidom je štúdia SURMOUNT-1, do ktorej boli zaradení pacienti s priemerným BMI 38 kg/m², 94,5 % účastníkov malo BMI ≥ 30 kg/m² (2 500 pacientov s obezitou, nediabetikov). Liečba viedla k priemernému zníženiu hmotnosti v 72. týždni na TZP 15 mg o 22,5 % (16–24 kg), viac ako 50 % pacientov liečených 5 mg, alebo 10 mg dosiahlo pokles hmotnosti viac ako 20 %, došlo k 3-násobne vyššej percentuálnej redukcii tukovej masy, najmä viscerálneho tuku, čiže výsledkom je lepšie telesné zloženie. Tirzepatid nie je indikovaný na zlepšenie kardiometabolických rizikových faktorov, tieto boli sekundárnym koncovým ukazovateľom v klinickej štúdií SURMOUNT-1. V priebehu liečby však došlo k poklesu systolického (o 7,0–8,2 mm Hg) aj diastolického (o 4,6–5,5 mm Hg) krvného tlaku, k významnému poklesu hladiny triacylglycerolov (TAG) o 24,3–31,4 %, k miernemu zvýšeniu HDL-cholesterolu a k miernemu zníženiu LDL-cholesterolu. Do štúdie boli zaradení pacienti s pre-diabetom a v tejto skupine bol zaznamenaný návrat k normoglykémii až u 95,3 % oproti 61,9 % na placebe. Štúdia demonštrovala impakt twinkretínu – tirzepatidu ako potenciálnej novej liečebnej modality pre liečbu obezity, demonštrovala redukciju hmotnosti, ktorá doposiaľ nebola dosiahnutá v žiadnej klinickej štúdií 3. fázy klinického skúšania ako aj ovplyvnenie kardiometabolických rizikových faktorov. Najčastejšie nežiaduce udalosti (NU) boli gastrointestinálneho charakteru a boli väčšinou mierne až stredne závažné. Gastrointestinálne NU sa vyskytovali najmä počas zvyšovania dávky a časom ich výskyt klesal [21].

Koncom decembra 2024 boli publikované výsledky štúdie SURMOUNT-5 – head-to-head (HTH) štúdie porovnávajúcej efekt TZP a semaglutidu 2,4 mg u pacientov s nadhmotnosťou a obezitou. Primárnym predmetom záujmu štúdie bola percentuálna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote po 72. týždni.

Primárna analýza štúdie preukázala, že použitie tirzepatidu bolo spojené so stratou hmotnosti o 20,2 % v porovnaní s 13,7 % so semaglutidom [22].

V júli 2024 boli publikované výsledky 2. fázy klinického skúšania SYNERGY-NASH, ktorá zahŕňala účastníkov s MASH (Metabolicky Asociovanou Steatohepatitídou) a stredne ťažkou alebo ťažkou fibrózou. Liečba tirzepatidom počas 52 týždňov bola účinnejšia ako placebo, pokiaľ ide o vymiznutie MASH bez zhoršenia fibrózy. Na ďalšie posúdenie účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu pri liečbe MASH sú však potrebné väčšie a dlhodobejšie štúdie [23].

Ako sme už spomínali, obezita zvyšuje riziko SZpEF. Tirzepatid, dlhodobo pôsobiaci agonista glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu a receptorov glukagónu podobného peptidu 1, spôsobuje značný úbytok hmotnosti, avšak doposiaľ chýbali údaje o jeho KV-efekte na SZ. Celkovo 364 pacientov bolo zaradených do skupiny s tirzepatidom a 367 do skupiny s placebom; medián trvania sledovania bol 104 týždňov. Predpokladaná smrť z KV-príčin alebo zhoršenie príhody SZ sa vyskytli u 36 pacientov (9,9 %) v skupine s tirzepatidom a u 56 pacientov (15,3 %) v skupine s placebom (pomer rizík 0,62; 95% CI 0,41–0,95; $p = 0,026$). Zhoršujúce sa príhody SZ sa vyskytli u 29 pacientov (8,0 %) v skupine s tirzepatidom a u 52 pacientov (14,2 %) v skupine s placebom (pomer rizík 0,54; 95% CI 0,34–0,85). Po 52 týždňoch bola priemerná zmena v Kansaskom dotazníku (KCCQ-CSS) $19,5 \pm 1,2$ v skupine s tirzepatidom v porovnaní s $12,7 \pm 1,3$ v skupine s placebom (rozdiel medzi skupinami 6,9; 95% CI 3,3–10,6; $p < 0,001$). Nežiaduce udalosti (hlavne gastrointestinálne) vedúce k prerušeniu skúšania lieku sa vyskytli u 23 pacientov (6,3 %) v skupine s tirzepatidom a u 5 pacientov (1,4 %) v skupine s placebom. Liečba tirzepatidom viedla k nižšiemu riziku kombinácie úmrtia z KV-príčin alebo zhoršenia SZ ako placebo a zlepšeniu zdravotného stavu u pacientov so SZpEF a obezitou [24].

Obezita predstavuje významný rizikový faktor pre obštrukčné spánkové apnoe (OSA), ktoré je často spojené s artériovou hypertenziou, inzulínovou rezistenciou, dysfunkciou pečene, systémovým zápalom a dyslipidémiou. Výskum naznačuje, že 10 % prírastok hmotnosti môže viesť k 6-násobnému zvýšeniu pravdepodobnosti vzniku stredne ťažkého až ťažkého OSA [25,26]. Na základe týchto zistení sú v súčasnosti odporúčané stratégie na redukcii hmotnosti s cieľom zlepšiť závažnosť OSA. Liečba OSA sa zameriava na zníženie apnoe-hypopnoe príhod, pričom hlavným ukazovateľom je apnoe-hypopnoe index (AHI = počet apnoe + počet hypopnoe/celkový počet hodín spánku).

Dve 52-týždňové, dvojito zaslepené, placebom kontrované štúdie (SURMOUNT-OSA 1 a 2) hodnotili bezpečnosť a účinnosť tirzepatidu u dospelých pacientov so stredne ťažkým a ťažkým OSA a obezitou. Celkovo bolo do štúdií randomizovaných 469 dospelých pacientov na tirzepatide v dávke 10 mg alebo 15 mg raz

týždenne alebo na placebo 1-krát týždenne. V štúdiách SURMOUNT-OSA došlo u 61,2 % (štúdia 1) a 72,4 % (štúdia 2) pacientov ku klinicky významnej zmene AHI (redukcia > 50 %) do 52. týždňa [27].

Prebiehajú aj ďalšie štúdie zamerané na efekt liečby tirzepatidom v manažmente obezity a s ňou asociovaných komorbidít, napríklad TREASURE-CKD u pacientov s (pre)obezitou a chronickým ochorením obličiek s/alebo bez DM2T. Táto štúdia je pripravená na zodpovedanie otázky, či tirzepatid môže pomôcť v boji proti CKD u definovanej skupiny pacientov. Výsledky štúdie očakávame vo februári 2026 [28].

Na základe doposiaľ publikovaných výsledkov očakávame, že aj ďalšie štúdie z programu SURMOUNT s tirzepatidom podávaným s. c. 1-krát týždenne poskytnú relevantné dôkazy o jeho bezpečnosti a účinnosti v redukcii a aj udržaní zredukovanej hmotnosti, ovplyvnení kardiometabolických rizikových faktorov u dospelých s (pre)obezitou. Uvedené údaje naznačujú, že TZP môže viesť k významnejšej redukcii KV-rizika, morbidity aj mortality ako semaglutid. Musíme však byť trpezliví a počkať na výsledky morbiditno-mortalitnej štúdie SURMOUNT-MMO, ktoré by mali byť publikované v roku 2027 [29].

Čo nás čaká v manažmente (pre)obezity v blízkej budúcnosti?

Pri pohľade do najbližšej budúcnosti nás čaká ďalšia generácia liečby obezity, ďalšie kombinácie GLP1-RA s inými entero-pankreatickými hormónmi s komplexnými účinkami alebo synergickým potenciálom (glukagón a amylín). Klinické štúdie skúmajú ich efekt na zvýšenie úbytku hmotnosti a ich kardiometabolické výhody. Kombinácie entero-pankreatických hormónov vrátane CagriSema (GLP1/amylin-RA), twinkretín survodutid (GLP1/glukagón-RA) [30] a trojitý agonista retatrutid (GLP1/GIP/glukagón-RA) postúpili v liečbe obezity do 3. fázy klinického skúšania a včasné údaje naznačujú, že môžu viesť k ešte väčšej redukcii hmotnosti ako tirzepatid [31].

CagriSema (CS), kombinácia dlhodobo pôsobiacej analógov amylinu (kagrilintidu) a glukagónu podobného peptidu 1 (semaglutid), je v klinickom vývoji na liečbu obezity a DM2T. CS indukuje úbytok hmotnosti potlačením príjmu potravy, avšak obidva (kagrilintid aj semaglutid) pôsobia proti metabolickej adaptácii (metabolická adaptácia je na hmotnosti nezávislé potlačenie výdaja energie počas redukcii hmotnosti). Mechanizmy základných dráh by mohli zahŕňať zvýšenie cirkulujúceho T3, ako aj zvýšenie výdaja energie v tkanive kostrového svalstva a pečene. Je však potrebné zistiť, či sa tieto efekty pozorované u potkanov vyskytnú aj u ľudí.

Survodutid je duálny agonista glukagónu – GCGR/GLP1-RA, s ktorým prebieha klinický program zameraný na redukcii hmotnosti u jedincov s obezitou. Minulý rok počas Európskeho obezitologického kongresu boli predstavené výsledky 2. fázy klinického skúšania u jedincov s obezitou bez diabetu (NCT04667377). Survo-

duitid viedol až k 18,7 % priemernému zníženiu telesnej hmotnosti, liečba bola spojená s klinicky významným znížením obvodu pásu a glykémie nalačno u ľudí s normoglykémiou alebo prediabetom, ako aj so zlepšením klinického štádia obezity.

Retatrutid (LY3437943) je peptid konjugovaný s mastnou dikyselínovou skupinou s agonizmom voči GIP, GLP1-RA a GCG (glukagón)-receptorom (trojitý agonista). V porovnaní s endogénnymi receptorovými ligandami je retatrutid (RETA) menej účinný na ľudských GCG a GLP1-RA a je účinnejší na ľudskom GIP-receptore. RETA má polčas približne 6 dní, čo umožňuje jeho podávanie s. c. raz do týždňa.

Do štúdie v 2. fáze klinického skúšania bolo zaradených 338 dospelých osôb s (pre)obezitou s komorbidityami (bez DM2T) na liečbu RETA (1, 4, 8 a 12 mg s. c. raz do týždňa) vs placebo. Po 48 týždňoch liečby RETA došlo k poklesu hmotnosti o 8,7 % (1 mg), 17,1 % (4 mg), 22,8 % (8 mg) a 24,2 % (12 mg) v porovnaní s poklesom 2,1 % v skupine s placebom. Po 48 týždňoch došlo k redukcii hmotnosti o ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 % u 92 %, resp. 75 %, resp. 60 % účastníkov (4 mg RETA); 100 %, 91 % a 75 % (8 mg RETA); 100 %, 93 % a 83 % (12 mg RETA) a 27 %, 9 % a 2 % (placebo). Najčastejšie NU pri liečbe RETA boli gastrointestinálne, súviseli s dávkou, boli väčšinou mierne až stredne závažné. Zvýšenie srdcovej frekvencie závislé od dávky vyvrcholilo v 24. týždni liečby s následným poklesom [32].

Program TRIUMPH 3. fázy klinického skúšania hodnotí bezpečnosť a účinnosť RETA pri chronickej regulácii telesnej hmotnosti, syndróme OSA a osteoartríde kolien (OA) u ľudí s (pre)obezitou. Hlavné registračné štúdie sú zamerané na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti RETA v populáciách: TRIUMPH-1: u nediabetikov s (pre)obezitou, vrátane pacientov s OSA a OA; TRIUMPH-2: u diabetikov 2. typu s (pre)obezitou vrátane pacientov s OSA; TRIUMPH-3: u pacientov s obezitou 2. stupňa ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ a $< 40 \text{ kg/m}^2$) alebo 3. stupňa ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) s potvrdeným KVO a TRIUMPH-4: u pacientov s (pre)obezitou s OA.

Problémom redukcie hmotnosti je fakt, že pri strate 1 kilogramu hmotnosti dochádza k strate 300 g svalovej hmoty, pokiaľ nie je prítomná komplexná zmena životného štýlu, vrátane pohybovej aktivity a aktivít zameraných na nárast svalovej hmoty.

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že myostatín a aktívín A sú významnými negatívnymi regulátormi svalovej hmoty, pričom kombinovaná blokáda týchto ligandov vedie k výraznej hypertrofii svalovej hmoty. Trevogrumab je ľudská monoklonálna protilátka (mAb), ktorá sa špecificky viaže na myostatínovú signalizáciu a blokuje ju, zatiaľ čo garetosmab je plne ľudský imunoglobulín G4 (IgG4) mAb, ktorý sa špecificky viaže a blokuje signalizáciu aktívínov A, AB a AC. Kombinovaná blokáda myostatínu a aktívínu A viedla k väčšiemu než aditívnemu nárastu svalovej hmoty a podávanie kombinovaného trevogrumabu a garetosmabu bolo dobre tolerované.

V skorej fáze klinického skúšania sa nachádza napr. **bimagrumb**, ktorý môže viesť k zlepšeniu stavby tela (nárastu svalovej hmoty) počas redukcie hmotnosti.

miR-22 bol identifikovaný nedávano ako kľúčový regulátor v homeostáze lipidov. Antisense oligonukleotidová (ASO) terapia inhibuje miR-22 (RES-010) a chráni pred rozvojom obezity u myši. Na rozdiel od GLP1-RA, RES-010 funguje nezávisle od príjmu potravy a zdá sa, že kombinácia inhibície GLP1-RA a miR-22 zvyšuje vzájomné pozitívne účinky. GLP1-RA vyvoláva okamžitú stratu telesnej hmotnosti, zatiaľ čo RES-010 spôsobuje postupné prebudovanie metabolizmu, čím ovplyvňuje kľúčové dráhy bez ovplyvnenia príjmu potravy alebo beztukovej hmoty. RES-010 znižuje biosyntézu lipidov, zvyšuje mitochondriálnu biogénu a vyvoláva hrdnutie bieleho tukového tkaniva. Na rozdiel od okamžitého účinku GLP1-RA si metabolické zmeny RES-010 vyžadujú čas. Navrhované terapeutické fázy zahŕňajú počiatočnú kombináciu, po ktorej nasleduje monoterapia RES-010 na pretrvávajúcu stratu tuku a obdobie bez liekov pred opätovným začatím liečby. Skrátene času používania GLP1-RA účinne rieši možné NU a zlepšuje komplianciu pacienta. Kombinovaná liečba umožňuje prerušenie GLP1-RA, čím sa využíva predĺžená účinnosť RES-010 na nadmernú tukovú hmotu pre podstatné výhody pre pacienta a účinnejšiu liečbu obezity.

Nová éra farmakoterapie obezity použitím kombinácií entero-pankreatických hormónov dokáže priblížiť redukcii hmotnosti k výsledkom bariatrickej chirurgie [31].

Záver

Pandémiu (pre)obezity nedokážeme vyriešiť bez identifikácie a možnosti ovplyvnenia jej hlavných príčin. Pokrok v našom chápaní patofyziologického základu a interindividuálnych variácií (pre)obezity povedie k multimodálnemu a personalizovanému prístupu k jej liečbe.

Obezita je závažné ochorenie s mnohými pravdivými prívlastkami (napr. chronické, celoživotné, progredujúce, relapsujúce, preventabilné). V súčasnosti, vzhľadom na rapidne sa rozširujúce možnosti farmakoterapie v kombinácii so zmenou životného štýlu sa obezita stáva aj jednoznačne liečiteľným ochorením.

Naším cieľom je dosiahnuť bezpečnú, efektívnu a udržateľnú redukciiu hmotnosti, ktorá bude viesť k zníženiu prevalence komorbidity asociovaných s obezitou, ako sú DM2T, ochorenia pečene, KVO a napríklad aj s obezitou súvisiace malignity.

Manažment jedincov s (pre)obezitou sa v súčasnosti veľmi rýchlo mení vďaka novinkám prichádzajúcim do klinickej praxe.

Literatúra

1. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025. World Obesity Federation: London 2025. Dostupné z WWW: <<https://data.worldobesity.org/publications/?cat=2>>.
2. Fábryová L. Epidemiológia (pre)obezity. In: Fábryová L (ed) et al. Klinická obezitológia. Facta Medica: Brno 2023: 37–48. ISBN 978–80–88056–16–4.

3. Overweight and obesity. Eurostat 2024. Dostupné z WWW: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity>.
4. Fábryová L. Obezita ako podhubie kardio-nefro-hepato-metabolických ochorení. In: Belovičová M, Moricová Š, Popovičová M (eds) et al. Obezita a metabolický syndróm. Zborník vedeckých prác. Warszawa 2023; 94–112. ISBN 978–83–964214–5–6.
5. Fábryová L, Mullerová D et al. The obesity landscape and perspective of the multidisciplinary management in Central and Eastern Europe. *Obesitologia Hungarica* 2023; 21(Suppl 1): S61–S66. Dostupné z WWW: http://elhizastudomany.hu/newsite/wp-content/uploads/2023/11/CECON_Obesitologia-Hungarica-2023.pdf.
6. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med* 2024; 30(9): 2395–2399. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-024-03095-3>>.
7. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts* 2019; 12(2): 131–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000497124>>.
8. Rubino F, Cummings DE, Eckel R et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13(3): 221–262. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)>.
9. EASO response to the Lancet Commission Report on Obesity Diagnosis and Management. Dostupné z WWW: <<https://easo.org/easo-response-to-the-lancet-commission-report-on-obesity-diagnosis-and-management/>>.
10. Sattar N, McMurray JJV, McInnes IB et al. Treating chronic diseases without tackling excess adiposity promotes multimorbidity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(1): 58–62. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00317-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00317-5)>.
11. Fábryová L (ed) et al. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v manažmente obézneho jedinca. MZSR 2023. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>>.
12. Fábryová L. Aktuálne trendy vo farmakologickej liečbe obezity. In: Fábryová L (ed) et al. Klinická obezitológia. Facta Medica: Brno 2023; 189–202. ISBN 978–80–88056–16–4.
13. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31(1): 111–122. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1002/oby.23621>>.
14. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C et al. [ESC Scientific Document Group]. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J* 2024; 45(38): 4063–4098. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehae508>>.
15. Solomon SD, Ostrominski JW, Wang X et al. [STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators]. Effect of Semaglutide on Cardiac Structure and Function in Patients With Obesity-Related Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84(17): 1587–1602. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.021>>.
16. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA et al. [STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators]. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2023; 389(12): 1069–1084. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>>.
17. Soto-Catalán M, Opazo-Ríos L, Quiceno H et al. Semaglutide Improves Liver Steatosis and De Novo Lipogenesis Markers in Obese and Type-2-Diabetic Mice with Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2024; 25(5): 2961. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms25052961>>.
18. Dusilová T, Kovář J, Laňková I et al. Semaglutide Treatment Effects on Liver Fat Content in Obese Subjects with Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *J Clin Med* 2024; 13(20): 6100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm13206100>>.
19. Roh E, Choi KM. Hormonal Gut-Brain Signaling for the Treatment of Obesity. *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms24043384>>.
20. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31(1): 96–110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.23612>>.
21. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. [SURMOUNT-1 Investigators]. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(3): 205–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>>.
22. Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S et al. Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Intern Med* 2024; 184(9): 1056–1064. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2525>>.
23. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ et al. [SYNERGY-NASH Investigators]. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 391(4): 299–310. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>>.
24. Packer M, Zile MR, Kramer CM et al. [SUMMIT Trial Study Group]. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2025; 392(5): 427–437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2410027>>.
25. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 70–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>>.
26. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284(23): 3015–3021. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>>.
27. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I et al. [SURMOUNT-OSA Investigators]. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med* 2024; 391(13): 1193–1205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2404881>>. Erratum in: *N Engl J Med* 2024; 391(15): 1464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMx240005>>.
28. Bosch C, Carriazo S, Soler MJ et al. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2022; 16(5): 797–808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac274>>.
29. A Study of Tirzepatide (LY3298176) on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity (SURMOUNT-MMO). Dostupné z WWW: <<https://ctv.veeva.com/study/a-study-of-tirzepatide-ly3298176-on-the-reduction-on-morbidity-and-mortality-in-adults-with-obesity>>.
30. Wharton S, le Roux CW, Kosiborod MN et al. [SYNCHRONIZE-1 and -2 trial committees and investigators]. Survodutide for treatment of obesity: rationale and design of two randomized phase 3 clinical trials (SYNCHRONIZE™-1 and -2). *Obesity (Silver Spring)* 2025; 33(1): 67–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.24184>>.
31. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D et al. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)* 2025; 49(3): 433–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>>.
32. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP et al. [Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators]. 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>>.