

# Redukcia rizika aterosklerózy a kardiovaskulárneho rizika u pacientov liečených GLP1-RA

## Atherosclerosis risk and CV risk reduction in GLP1-RA treated patients

Matej Samoš<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup>Pracovisko invazívnej a intervenčnej kardiológie, FN s poliklinikou Žilina

<sup>3</sup>Oddelenie akútnej a intervenčnej kardiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (SÚSCCH), a.s., Banská Bystrica

✉ prof. MUDr. Matej Samoš, PhD., MPH | matej.samos@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 2. 1. 2026

Prijaté po recenzii | Přijato po recenzi | Accepted 7. 1. 2026

### Abstrakt

Agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA) rozšírili svoje terapeutické indikácie aj na farmakologickú liečbu obezity, pričom sa zdá, že v blízkej budúcnosti sa stanú liekom voľby aj v prevencii a liečbe aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO). Uvedené skutočnosti vychádzajú z opakovane dokumentovaného aditívneho kardiovaskulárneho (KV) benefitu (nad rámec ovplyvnenia metabolizmu sacharidov a redukcie hmotnosti) týchto liekov. Semaglutid, moderný, dlhodobopôsobiaci GLP1-RA v tomto ohľade preukázal veľmi pozitívne a sľubné výsledky vo viacerých marketingových a postmarketingových štúdiách. Článok sumarizuje najnovšie poznatky o benefite GLP1-RA v redukcii rizika ASKVO a redukcii celkového KV-rizika, ktoré boli dokumentované v najnovších klinických štúdiách s GLP1-RA so zameraním sa na dlhodobopôsobiaci GLP1-RA semaglutid.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) – ateroskleróza – aterosklerotické srdcovocievne ochorenia – kardiovaskulárne riziko – semaglutid

### Abstract

Glucagon like peptide 1 receptor agonists (GLP1-RA) have expanded their therapeutic indications as agents for pharmacological treatment of obesity, while it appears that their will become a drug of choice also for prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). These data come from repeatedly documented cardiovascular benefit (which overcomes the weight-reduction benefit itself) of these agents. Semaglutide, a modern, long-acting GLP1-RA had demonstrated very positive and promising results in several marketing and post-marketing clinical trials. The article summarizes the most novel knowledge regarding the benefit of GLP1-RA in reduction of ASCVD risk and the reduction of overall CV risk which were documented in recent clinical studies with GLP1-RA, mostly using long-acting GLP1-RA semaglutide administration.

**Key words:** atherosclerosis – atherosclerotic cardiovascular diseases – cardiovascular risk – GLP1 receptor agonists (GLP1-RA) – semaglutide

### Úvod

Agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA), lieky pôvodne vyvinuté ako moderné antidiabetiká, nedávno rozšírili svoje terapeutické indikácie aj na farmakologickú liečbu obezity, pričom sa zdá, že v blízkej budúcnosti sa stanú liekom voľby aj v prevencii/liečbe vybraných kardiovaskulárnych ochorení (KVO) [1]. Jedná sa hlavne o ate-

rosklerotické srdcovocievne (kardiovaskulárne) ochorenia (ASKVO) a s nadhmotnosťou a obezitou asociované srdcové zlyhávajúce so zachovanou ejekčnou frakciou (Heart Failure with preserved Ejection Fraction - HFpEF) ľavej komory. Uvedené vychádza z opakovane dokumentovaného aditívneho KV-benefitu (nad rámec ovplyvnenia metabolizmu sacharidov a redukcie hmotnosti) týchto liekov. Semaglutid, moderný,

dlhodobu pôsobiaci GLP1-RA v tomto ohľade preukázal veľmi pozitívne a sľubné výsledky vo viacerých marketingových a postmarketingových štúdiách [2]. V tomto článku sumarizujeme najnovšie poznatky o benefite GLP1-RA v redukcii rizika aterosklerózy a redukcii celkového KV-rizika, ktoré boli dokumentované v najnovších klinických štúdiách s GLP1-RA so zameraním sa na dlhodobu pôsobiaci GLP1-RA semaglutid.

### Mechanizmus účinku GLP1-RA a mechanizmus kardioprotektívneho efektu GLP1-RA

Ako je už pomerne dobre známe, GLP1-RA zvyšujú glukózo-dependentnú sekréciu inzulínu a zároveň znižujú vylučovanie glukagónu v endokrinných bunkách pankreasu. Centrálne stimuluje GLP1-receptorov zvyšuje pocit sýtosti a znižuje príjem potravy. GLP1-RA zlepšujú inzulínovú senzitivitu mechanizmami závislými a nezávislými na redukcii hmotnosti, napríklad ovplyvnením energetického výdaja (modifikáciou metabolizmu tukového tkaniva). Z vedľajších účinkov liečby GLP1-RA je potrebné spomenúť gastrointestinálne nežiaduce účinky, najmä vo forme nauzey, vomitu a hnačiek, ktoré sú zvyčajne prechodné, aj keď asi v 10–15 % prípadov môže výskyt týchto nežiaducich účinkov liečby viesť k včasnému vysadeniu liečby.

Mechanizmus kardioprotektívneho efektu GLP1-RA nie je zatiaľ celkom objasnený, ale zdá sa, že GLP1-RA ovplyvňujú proces progresie aterosklerózy pleiotropne. Štúdie na humánnych subjektoch ukázali, že GLP1-RA okrem ovplyvnenia glykémie pozitívne ovplyvňujú aj ďalšie rizikové faktory aterosklerózy, najmä artériovú hypertenziu a obezitu. Štúdie na animálnych modeloch preukázali pozitívne efekty na viacerých úrovniach rozvoja aterosklerozy od priaznivého ovplyvnenia funkcie endotelu, zníženia zápalového procesu v cievnej stene až po zníženie aktivácie trombocytov. V poslednej dobe sa diskutuje aj možný priaznivý efekt GLP1-RA na priebeh HFpEF, ktorého mechanizmus nie je tiež jednoznačne objasnený [2].

### Kardioprotektívny efekt dlhodobu pôsobiacich GLP1-RA z pohľadu dôkazu z prvotných marketingových štúdií

Štúdia SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) [3] bola jednou z prvých štúdií testujúcich KV-bezpečnosť dlhodobu pôsobiacu GLP1-RA (semaglutidu). Štúdia SUSTAIN 6 zahŕňajúca takmer 3 300 vysokorizikových pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) liečených semaglutidom po dobu 2,1 roka poukázala na KV-protektivitu liečby semaglutidom. Liečba dlhodobu pôsobiacim semaglutidom, ktorý bol podávaný 1-krát týždenne, sa spájala so štatisticky významným poklesom primárneho KV-kompozitu o 26 % a z jednotlivých komponentov s redukcii nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP) o 39 %. V štúdiu bola zaznamenaná aj redukcia potreby koronárnej alebo periférnej revaskularizácie o 35 %.

### Kardioprotektívny efekt GLP1-RA v kontexte poznatkov z recentných štúdií

Štúdia SCORE (Semaglutide effects on Cardiovascular Outcomes in people with Overweight or Obesity in the Real World) [4] podáva novší postmarketingový dôkaz o priaznivom antiaterosklerotickom a kardioprotektívnom efekte GLP1-RA v zastúpení semaglutidom. Štúdia SCORE predstavuje rozsiahlu retrospektívnu postmarketingovú analýzu súboru 9 321 pacientov bez DM2T s nadhmotnosťou alebo obezitou (s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) liečených dávkou 2,4 mg semaglutidu týždenne oproti porovnávaciemu súboru 18 642 jedincov bez liečby semaglutidom (s ostatnými klinickými charakteristikami zhodnými s liečeným súborom). V štúdiu bol sledovaný výskyt 5-kombinovaného (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie (HF), potreba revaskularizácie myokardu, kardiovaskulárna mortalita) a 3-kombinovaného primárneho cieľového ukazovateľa (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, kardiovaskulárna mortalita) v priemernom období klinického sledovania viac ako 6 mesiacov (priemerne 7,1 mesiaca pre pacientov liečených semaglutidom a 6,4 mesiaca pre pacientov bez liečby semaglutidom). Štúdia preukázala 35 % redukcii relatívneho rizika 5-kombinovaného primárneho cieľového ukazovateľa a 42 % redukcii relatívneho rizika 3-kombinovaného primárneho cieľového ukazovateľa liečbou semaglutidom. Pri použití modifikovaných cieľových ukazovateľov zámenou kardiovaskulárnej mortality za celkovú mortalitu bol efekt liečby semaglutidom ešte výraznejší: pri liečbe semaglutidom došlo k redukcii relatívneho rizika modifikovaného 5-kombinovaného cieľového ukazovateľa o 45 % a k redukcii relatívneho rizika modifikovaného 3-kombinovaného cieľového ukazovateľa o 57 %. Pri použití multivariabilnej regresnej analýzy bol demonštrovaný signifikantný efekt liečby semaglutidom vo všetkých sledovaných parametroch: infarkt myokardu (Hazard Ratio – HR: 0,69; 95% interval spoľahlivosti – 95% CI: 0,41–1,18), cievna mozgová príhoda (HR: 0,65; 95% CI: 0,37–1,16), hospitalizácie pre HF (HR: 0,46; 95% CI: 0,29–0,73), potreba revaskularizácie myokardu (HR: 0,93; 95% CI: 0,63–1,36), celková mortalita (HR: 0,14; 95% CI: 0,06–0,30) a kardiovaskulárna mortalita (HR: 0,27; 95% CI: 0,11–0,63). Napriek niektorým limitáciám, najmä štandardným limitáciám retrospektívnych štúdií, táto analýza pomerne jednoznačne preukázala, že u jedincov bez DM2T trpiacich nadhmotnosťou alebo obezitou liečba GLP1-RA semaglutidom viedla k významnej redukcii relatívneho rizika vzniku aterosklerotických príhod, hospitalizácie pre HF, celkovej a kardiovaskulárnej mortality.

Ďalší dôkaz o priaznivom efekte liečby semaglutidom v dávke 2,4 mg týždenne pridanej k štandardne odporúčanej liečbe v zmysle redukcii rizika ASKVO priniesla štúdia SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity) [5]. Táto multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia zahrňujúca celkovo 17 604 pacientov bez DM2T trpiacich nadhmotnosťou alebo obezitou vo veku

45 a viac rokov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením (z nich 8 803 pacientov randomizovaných k podaniu semaglutidu a 8 801 k podaniu placebo) sledovala  $34 \pm 13,7$  mesiacov výskyt primárneho kombinovaného cieľového kardiovaskulárneho ukazovateľa pozostávajúceho z kardiovaskulárnej mortality (úmrtie z kardiovaskulárných príčin), nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Počas klinického sledovania bol výskyt primárneho cieľového ukazovateľa pozorovaný u 6,5 % pacientov liečených semaglutidom a u 8,0 % pacientov liečených placebo, čo predstavovalo signifikantnú redukciu výskytu primárneho cieľového ukazovateľa v skupine pacientov liečených semaglutidom (HR: 0,80; 95% CI: 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ). Efekt liečby semaglutidom na redukciu primárneho cieľového ukazovateľa bol konzistentný bez ohľadu na bazálnu hmotnosť, bazálne parametre adipozity a na redukciu hmotnosti dosiahnutú počas trvania štúdie [6], čo poukazuje na skutočnosť, že kardioprotektívny efekt liečby GLP1-RA je nezávislý od antiobezitologického efektu liečby a podporuje využitie GLP1-RA ako budúceho lieku priamo modifikujúceho (zlepšujúceho) kardiovaskulárnu prognózu pacientov.

Štúdia STEER (Semaglutide and Tirzepatide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity in the Real World) [7] ponúka porovnanie efektu modernej antidiabetickej a antiobezitologickej liečby GLP1-RA semaglutidom a GLP1-RA/GIP tirzepatidom vo vzťahu k redukcii mortality z KV-príčin a rizika ASKVO v podmienkach reálnej klinickej praxe v Spojených štátoch amerických. V tejto štúdii autori retrospektívne analyzovali údaje národnej vedeckej databázy (US Komodo Research Database), z ktorej identifikovali 14 483 pacientov liečených semaglutidom a 10 642 pacientov liečených tirzepatidom nad rámec optimalizovanej medikamentózne liečby. Všetci analyzovaní pacienti mali nadhmotnosť alebo obezitu a nemali DM2T. Pri zahájení sledovania 58,8 % pacientov liečených semaglutidom a 55,7 % pacientov liečených tirzepatidom užívalo statín. Sledovaný bol výskyt revidovaného 3-bodového cieľového ukazovateľa pozostávajúceho z infarktu myokardu, CMP a celkovej mortality a výskyt revidovaného 5-bodového cieľového ukazovateľa pozostávajúceho z infarktu myokardu, CMP, hospitalizácii pre HF, potreby revaskularizácie myokardu a celkovej mortality. Štúdia preukázala signifikantne vyššiu mieru redukcie relatívneho rizika vzniku revidovaného 3-bodového (až o 29 %; HR 0,71; 95% CI 0,50–0,99;  $p = 0,046$ ), ako aj signifikantne vyššiu mieru redukcie relatívneho rizika vzniku revidovaného 5-bodového cieľového ukazovateľa (HR 0,78; 95% CI 0,62–0,99;  $p = 0,040$ ) pri liečbe semaglutidom.

Sumárne teda možno konštatovať, že semaglutid preukázal signifikantnú mieru redukcie ASKVO tak v podmienkach randomizovanej klinickej štúdie (s relatívne selektovanou populáciou), ako aj v podmienkach reálnej klinickej praxe. Súčasne sa tiež zdá, že efekt liečby semaglutidom je v reálnej klinickej praxi signifikantne lepší aj pri porovnaní s liečbou tirzepatidom. Je tiež potrebné pripomenúť, že sa jedná o prídavný efekt k efektu štandardnej optimalizovanej medi-

kamentózne liečby, zahrňujúcej aj liečbu statínom. Aj keď na definitívne potvrdenie superiority semaglutidu oproti tirzepatidu budú potrebné dáta z randomizovanej klinickej štúdie priamo porovnávajúcej tieto dva preparáty. Údaje z reálnej klinickej praxe vychádzajúce zo štúdie STEER nateraz naznačujú superioritu semaglutidu oproti tirzepatidu v redukcii relatívneho rizika ASKVO u jedincov s nadhmotnosťou alebo obezitou netrpiacich DM2T. Uvedené dáta tiež jednoznačne otvárajú diskusiu o možnom použití semaglutidu ako lieku voľby v primárnej a sekundárnej prevencii ASKVO.

## Záver

Semaglutid je prvým GLP1-RA s preukázateľným antiaterosklerotickým protektívnym efektom vo vzťahu k redukcii relatívneho rizika vzniku infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody a celkovej mortality u jedincov s nadhmotnosťou a obezitou netrpiacich DM2T, s dôkazom vychádzajúcim tak z randomizovanej štúdie, ako aj z reálnej klinickej praxe. Zdá sa tiež, že signifikantný efekt liečby semaglutidom vo vzťahu k redukcii relatívneho rizika vzniku ASKVO v reálnej klinickej praxi pretrváva aj pri jeho porovnaní s liečbou tirzepatidom. Uvedené dáta nateraz podporujú použitie semaglutidu ako prvej voľby liečby obezity u jedincov v riziku vzniku s už manifestným ASKVO. Na základe dostupných prezentovaných dát citovaných v tomto článku je pravdepodobné, že sa začne diskusia o použití semaglutidu ako lieku voľby v primárnej a sekundárnej prevencii ASKVO.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novo Nordisk Slovakia s. r. o., SV26OB0001*

## Literatúra

1. Tkáč I. Agonisty GLP1-receptorov: antidiabetiká s antiaterogénnym účinkom. *AtheroRev* 2020; 5(3): 181–184.
2. Yang HM. GLP-1 Agonists in Cardiovascular Diseases: Mechanisms, Clinical Evidence, and Emerging Therapies. *J Clin Med* 2025; 14(19): 6758. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm14196758>>.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. [SUSTAIN-6 Investigators]. 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>>.
4. Smolderen KG, Mena-Hurtado C, Zhao Z et al. Lower risk of cardiovascular events in patients initiated on semaglutide 2.4 mg in the real-world: Results from the SCORE study (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity in the Real World). *Diabetes Obes Metab* 2025; 27(11): 6691–6704. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.70080>>.
5. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. [SELECT Trial Investigators]. 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>>.
6. Deanfield J, Lincoff AM, Kahn SE et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet* 2025; 40(10516): 2257–2268. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01375-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01375-3)>.
7. Wilson L, Zhao Z, Divino V et al. Semaglutide is associated with a lower risk of cardiovascular events compared with tirzepatide in patients with overweight or obesity and ASCVD and without diabetes in routine clinical practice. Results from the STEER study. (Semaglutide and Tirzepatide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity in the Real World). *Eur Heart J* 2025; 46(Suppl1).