

Komplexný efekt semaglutidu v manažmente obezity presahuje redukciu telesnej hmotnosti

Complex effect of semaglutide on obesity management goes beyond simple weight reduction

Peter Novodvorský^{1,2,3}

¹Metabolické Centrum s.r.o., Trenčín

²I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

³Centrum diabetologie IKEM, Praha

Súhrn

Obezita predstavuje zásadný medicínsky aj spoločenský problém s rastúcou prevalenciou a vysokým rizikom rozvoja radu závažných komorbidít. Semaglutid, agonista GLP1-receptorov, dosahuje po 72 týždňoch priemernú redukciu telesnej hmotnosti -20,7 % (trial product estimand), pričom u tretiny pacientov bola dosiahnutá ≥ 25 % redukcia východiskovej hmotnosti (štúdia STEP UP). Preddefinovaná analýza zloženia tela pomocou MRI v štúdiu STEP UP ukázala, že takmer 85 % celkovej redukcie hmotnosti predstavuje pokles tukovej hmoty pri relatívnom zachovaní netukovej hmoty, čo poukazuje na kvalitatívne priaznivú zmenu telesnej kompozície. Semaglutid zároveň zlepšuje kontrolu nad jedením (štúdie STEP 5, INFORM), prináša preukázané kardiovaskulárne benefity (štúdie SELECT, SCORE, STEER) a pozitívne ovplyvňuje kvalitu života vrátane pacientov so srdcovým zlyhávaním (štúdia STEP-HFpEF), gonartrózou (štúdia STEP 9) a je bezpečný a efektívny aj u adolescentov (štúdia STEP TEENS), čím sa profiluje ako včasná farmakoterapia prvej voľby v komplexnom manažmente obezity.

Kľúčové slová: obezita – semaglutid

Summary

Obesity represents a major medical and social problem with rising prevalence and a high risk of developing multiple serious comorbidities. Semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, achieves a mean body weight reduction of -20.7 % at 72 weeks (trial product estimand), with ≥ 25 % body weight loss achieved in one third of patients (STEP UP trial). A pre-specified MRI analysis of STEP UP showed that nearly 85 % of total weight loss was attributable to a reduction in fat mass, with relative preservation of lean mass, indicating a qualitatively favourable change in body composition. Semaglutide also improves eating control (STEP 5, INFORM), confers documented cardiovascular benefits (SELECT, SCORE, STEER), and positively impacts quality of life in patients with heart failure (STEP-HFpEF) and osteoarthritis (STEP 9) and is safe and effective even in adolescents (STEP TEENS), thereby positioning itself as an early first-line pharmacotherapy as a part of a comprehensive obesity management.

Key words: obesity – semaglutide

✉ **MUDr. Peter Novodvorský, PhD., FRCP** | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie | Received 1. 4. 2026

Prijaté po recenzii | Accepted 24. 4. 2026

Úvod

Klinický problém obezity presahuje nielen diabetológiu, ale aj medicínu celkovo. Obezita je celospoločenský problém s vážnymi ekonomickými následkami. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO – World Health Organisation), resp. NCD-RisC (Non-communicable Diseases Risk Factor Collaboration – Spolupráca v oblasti rizikových faktorov neinfekčných ochorení) žilo v roku 2022 na svete 2,5 miliardy dospelých ľudí so zvýšenou telesnou hmotnosťou (BMI \geq 25 kg/m²), čo predstavovalo 43 % dospeljej svetovej populácie. Z toho 890 miliónov ľudí (16 % dospeljej svetovej populácie) malo obezitu (BMI \geq 30 kg/m²) [1]. Posledné relevantné dáta zo Slovenska máme z roku 2012. V tom čase malo na Slovensku zvýšenú telesnú hmotnosť (BMI \geq 25 kg/m²) 61,8 % dospeljej populácie, z čoho obezitu (BMI \geq 30 kg/m²) malo 23,4 % dospeljej populácie. Tieto čísla radia Slovensko medzi krajiny s veľmi vysokou prevenciou nadhmotnosti a obezity. Celosvetové, ako aj slovenské trendy v prevalencii obezity majú stúpajúcu tendenciu, takže aktuálne porovnanie Slovenska so zvyškom sveta by vyznelo pre našu krajinu pravdepodobne ešte horšie. Obezitu dnes vnímame ako chronické, progredujúce a relapsujúce ochorenie a zároveň ako klinickú jednotku, ktorá sa priamo podieľa na vzniku celej rady závažných ochorení, akými sú diabetes 2. typu (DM2T), kardiovaskulárne ochorenia (KVO), chronická obličková choroba (CKD – Chronic Kidney Disease) a metabolicky asociované steatotické ochorenie pečene (MAFLD – Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease), resp. metabolicky asociovaná steatohepatitída (MASH – Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis).

Farmakoterapia obezity pomocou inkretínových mimitík

Po uvedení nepriaznivých epidemilogických údajov a korektnom určení obezity ako etiopatogenetickej príčiny hore uvedených klinických jednotiek, pritom zďaleka nie sú vymenované všetky, však prichádzajú aj lepšie správy. Obezitu dnes vieme účinne a komplexne liečiť pomocou farmakoterapie založenej na inkretínových mimitikách. Nástup inkretínových mimitík s efektom na redukciu telesnej hmotnosti okolo 15–20 % za krátke obdobie ich užívania rádo vo niekoľkých rokoch predstavuje zásadný prelom v manažmente obezity. Takáto redukcia hmotnosti bola donedávna možná len pomocou bariatrickej chirurgie. Bariatrické výkony majú popri svojej nespornej efektivitave aj svoje limitácie. Tieto zahŕňajú jednak medicínske indikácie, perioperatívne riziko, nutnosť suplementácie mikro-nutrientov, ale hlavne limitovaný počet centier a kapacít, nielen na Slovensku, ale aj celosvetovo, ktoré

obmedzujú ich použitie u viac ako len niekoľkých percent obeznych pacientov. Tento prehľadový článok pojednáva o efekte semaglutidu, agonistu receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA), na komplexný manažment obezity založený na medicíne dôkazov a prináša argumenty, prečo by mal byť dnes semaglutid považovaný za farmakoterapiu prvej voľby pri obezite.

Semaglutid – GLP1-RA s výrazným efektom na redukciu telesnej hmotnosti

Humánný GLP1 je inkretínový hormón produkovaný L-bunkami distálneho jejuna a bunkami nucleus tractus solitarius v mozgu a má plazmatický polčas rozpadu 1,5–2 minúty [2]. Efekty GLP1 na ľudský organizmus sú pleiotropné. Pre redukciu telesnej hmotnosti sú najdôležitejšie spomalenie vyprázdňovania žalúdka a priamy efekt GLP1 na reguláciu centier sýtosti a hladu v mozgu, následkom čoho dochádza k zníženiu pocitu hladu a zvýšeniu pocitu sýtosti [3]. Semaglutid je humánný GLP1-RA s 94 % homológiou s natívnym GLP1 a plazmatickým polčasom rozpadu približne 160 hodín, čím je umožnené jeho podávanie 1-krát týždenne vo forme subkutánnej injekcie. Semaglutid bol primárne vyvinutý pre manažment DM2T a jeho použitie v tejto indikácii je podporené rozsiahlym klinickým skúšaním (klinický program SUSTAIN [4], štúdie FLOW [5] alebo STRIDE [6]) ako aj dátami z reálnej praxe (RWE – Real World Evidencence), resp. klinickou praxou vrátane Slovenska, kde sa semaglutid v tejto indikácii používa od roku 2019. Hoci sa jedná o rovnakú molekulu aj rovnakú formu podania, semaglutid sa v indikácii pre liečbu obezity distribuuje pod iným komerčným názvom a jeho použitie v tejto indikácii bolo podporené samostatným klinickým skúšaním a sériou robustných randomizovaných klinických štúdií v klinickom programe STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) [7–11], schéma. V nasledujúcom prehľade efektivity semaglutidu na redukciu telesnej hmotnosti budú uvedené dáta z tzv. trial product estimand, pri ktorom je popísaný efekt terapie pri adherencii k liečivu. V štúdii STEP 1, ktorá zahrnula obeznych nediabetických pacientov, dosiahli pacienti liečení semaglutidom 2,4 mg/týždeň priemernú redukciu telesnej hmotnosti -16,9 % oproti -2,4 % pri placebe (rozdiel -13,4 percentuálneho bodu; 95% CI -15,3 až -3,5; $p < 0,001$) [7]. V štúdii STEP 2 u pacientov s DM2T bola priemerná zmena telesnej hmotnosti -10,6 % (2,4 mg) vs -3,1 % (placebo), s rozdielom -7,6 percentuálneho bodu; 95% CI -8,6 až -6,6; $p < 0,001$) [8]. Nižší pokles hmotnosti u diabetických vs nediabetických pacientov je pri podávaní inkretínových mimitík konzistentne po-

zoraný a súvisí s často prítomnou konkomitantnou nárast telesnej hmotnosti potencujúcou terapiou u diabetických pacientov (inzulín, sulfonylurea), rozdielnou bazálnou energetickou bilanciou a napokon aj oslabeným inkretínovým efektom pri DM2T [12]. V štúdi STEP 3 u nediabetikov pri kombinácii semaglutidu 2,4 mg s intenzívnou intervenciou životného štýlu bola priemerná redukcia hmotnosti -17,6 % vs -5,0 % pri placebe (rozdiel -12,7 percentuálneho bodu; 95% CI -14,3 až -11,0; p < 0,001). Dáta zo STEP 4 [10] a STEP 5 [11] dokázali, že pri dlhodobjšom pokračovaní terapie semaglutidom v dávke 2,4 mg týždenne je možné udržať priemernú redukciu hmotnosti okolo 15–17 % aj v horizonte 2 rokov, zatiaľ čo podľa v súčasnosti dostupných dát dochádza po jeho vysadení k čiastočnému nárastu hmotnosti [10]. Nedávno publikované štúdie STEP UP a STEP UP T2D potvrdili efektivitu a bezpečnosť semaglutidu v dávke 7,2 mg/týždeň na redukciu telesnej hmotnosti u ľudí bez DM2T (štúdia STEP UP) [13] a s diagnózou DM2T (štúdia STEP UP T2D) [14]. V štúdi STEP UP dosiahli pacienti na semaglutide 7,2 mg/týždeň priemernú redukciu telesnej hmotnosti -20,7 % oproti redukcii -17,5 % u pacientov na dávke 2,4 mg a -2,4 % pri placebe (rozdiel medzi semaglutidom v dávke 7,2 mg a placebom bol -18,2 percentuálneho bodu; 95% CI -19,9 až -16,6; p < 0,0001) [13], graf 1. U pacientov na semaglutide 7,2 mg/týždeň došlo u tretiny (33,2 %) k redukcii hmotnosti o minimálne 25 %, čo sú za dĺžku trvania štúdie 72 týždňov vynika-

júce výsledky [13]. Pre kompletnosť prehľadu efektivity semaglutidu na redukciu telesnej hmotnosti ešte uvediem najdôležitejšie výsledky zo štúdie STEP UP T2D. Pacienti s DM2T na semaglutide v dávke 7,2 mg/týždeň dosiahli priemernú redukciu telesnej hmotnosti -14,1 % oproti redukcii -10,7 % u pacientov na dávke 2,4 mg a -3,6 % pri placebe (rozdiel medzi semaglutidom v dávke 7,2 mg a placebom -10,5 percentuálneho bodu; 95% CI -12,4 až -8,6; p < 0,0001) [14]. Frekvencia výskytu a závažnosť nežiaducich účinkov boli u pacientov na dávke semaglutidu 7,2 mg porovnateľné s dávkou 2,4 mg. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne ťažkosti ľahkej až strednej intenzity, ktoré po čase ustúpili. V súvislosti s nežiaducimi účinkami sa v kontexte klinických štúdií programu STEP ešte pozastavím nad jedným dôležitým faktom, a tým je pomerne vysoký výskyt reportovaných nežiaducich účinkov u pacientov na placebe. Napríklad v štúdi STEP UP bol výskyt akýchkoľvek nežiaducich účinkov reportovaný u 77,6 % účastníkov štúdie na placebe, u 84,1 % účastníkov na semaglutide 2,4 mg a napokon u 87,5 % účastníkov na semaglutide 7,2 mg. V prípade gastrointestinálnych nežiaducich účinkov bol podiel pacientov, ktorí ich reportovali, 42,8 % (placebo) oproti 61,2 % na semaglutide v dávke 2,4 mg, resp. 70,8 % v dávke 7,2 mg [13]. Zastávam názor, že takto uvedený výskyt nežiaducich účinkov poskytuje presnejší obraz o vplyve semaglutidu na ich vznik, než keď by boli reportované údaje len pre aktívne ramená štúdie.

Schéma | Prehľad klinického programu STEP a programov POSEY a SELECT: semaglutid v liečbe obezity

UKONČENÉ ŠTÚDIE							PREBIEHAJÚCE ŠTÚDIE
STEP 1 MO	STEP 2 MO pri DM2T	STEP3 MO s IBT	STEP 4 trvalý MO	STEP 5 dlhodobý MO	STEP 6 populácia JPN, KOR	STEP 7 štúdia MRCT: CHN, BRA, KOR, HKG	STEP Young MO u detí a adolescentov
STEP 8 H2H vs LIRA	STEP 9 SEMA pri gonartróze	STEP 10 normalizácia pri prediabete	STEP 11 obezita: KOR, THA	STEP 12 obezita: CHN, TWN	STEP Teens MO u adolescentov	SELECT štúdia CVOT	STEP Teens Maintenance MO u adolescentov
STEP-HFpEF obezita a HFpEF	STEP-HFpEF DM obezita a HFpEF s DM2T	POSEY štúdia na US zamestnancoch	STEP UP MO so SEMA v dávke 7,2 mg	STEP UP T2D MO so SEMA v dávke 7,2 mg u DM2T			

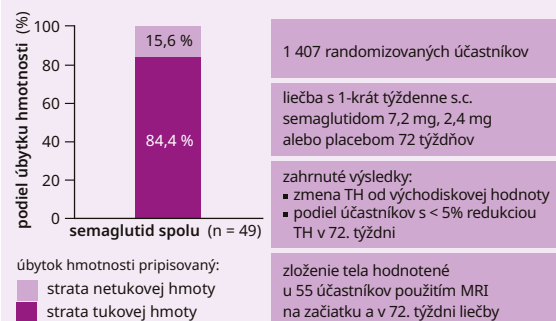
BRA – Brazília CHN – Čína CVOT – CardioVascular Outcomes Trial/štúdia kardiovaskulárnych výsledkov liečby DM – diabetes mellitus DM2T – diabetes mellitus 2. typu H2H – Head-to-Head study/priamo porovnávací štúdia HFpEF – Heart Failure with preserved Ejection Fraction/srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou HKG – Hongkong IBT – intenzívna behaviorálna terapia JPN – Japonsko KOR – Korejská republika LIRA – liraglutid MO – manažment obezity MRCT – Multi-Regional Clinical Trial/multiregionálna klinická štúdia SEMA – semaglutid THA – Thajsko TWN – Tchaj-wan US – United States/Spojené štáty (americké)

Semaglutid predominantne redukuje tukové tkanivo

V súvislosti s redukcii hmotnosti je pri každom anti-obezitickom lieku dôležité poznať charakter tejto redukcie v zmysle analýzy zloženia tela. V preddefinovanej analýze štúdie STEP UP boli hodnotené zmeny telesného zloženia pri liečbe semaglutidom v dávke 2,4 mg a 7,2 mg oproti placebo pomocou zobrazenia magnetickou rezonanciou (MRI – Magnetic Resonance Imaging) [15]. Do tejto analýzy bolo zaradených 55 účastníkov štúdie STEP UP (telesná hmotnosť < 149 kg, bez kontraindikácií pre MRI-vyšetrovanie), z ktorých 49 bolo na semaglutide (2,4 mg alebo 7,2 mg) a 6 účastníkov na placebe. MRI-analýza ukázala, že u pacientov na semaglutide bolo 84,4 % redukcie hmotnosti spôsobených poklesom tukovej hmoty (fat mass), zatiaľ čo strata netukovej telesnej hmoty (lean mass) predstavovala len zvyšných 15,6 % (graf 2). V porovnaní s placebom mali pacienti liečení semaglutidom signifikantne väčší pokles celkového tukového tkaniva (rozdiel -24,3 percentuálneho bodu; 95% CI -34,7 až -13,9; $p < 0,0001$) a viscerálneho tukového tkaniva (rozdiel -24,9 percentuálneho bodu; 95% CI -48,7 až -1,1; $p = 0,040$), kým zmeny celkovej netukovej telesnej hmoty a objemu proximálnych svalov sa medzi skupinami nelíšili. Zároveň došlo k signifikantnému poklesu intramuskulárneho tuku (rozdiel -9,8 percentuálneho bodu; 95% CI -15,7 až -3,9; $p = 0,001$) [15]. Výsledky štúdie SEMALEAN poskytujú komplementárne údaje z 12-mesačnej prospektívnej kohorty 115 obéznych pacientov liečených semaglutidom v dávke 2,4 mg

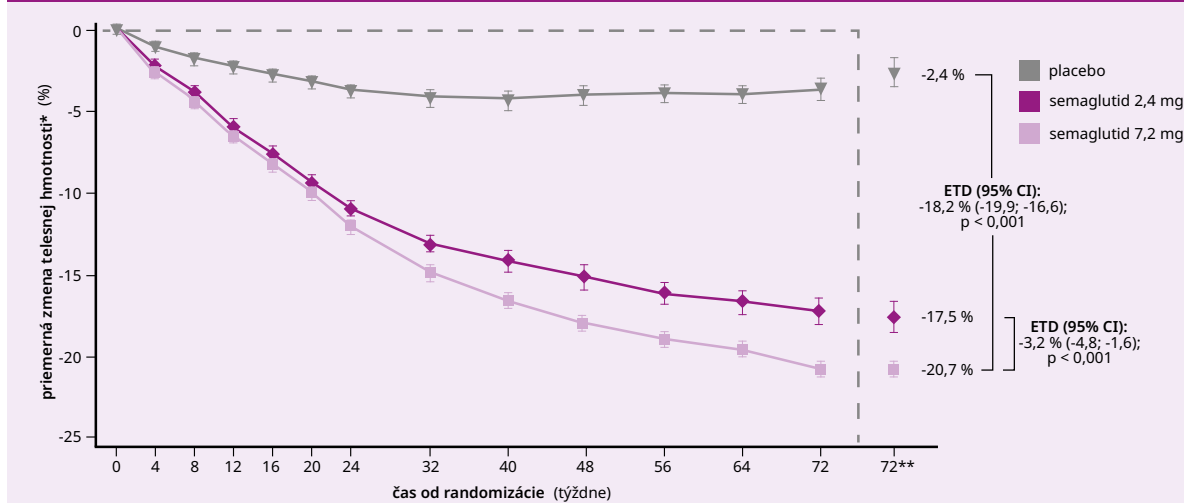
[16]. Priemerný pokles telesnej hmotnosti predstavoval 10 % v 7. mesiaci a 13 % v 12. mesiaci liečby, pričom 59 % pacientov dosiahlo ≥ 10 % redukciu hmotnosti. Celková tuková hmota (analyzovaná pomocou densitometrie) sa znížila o 14 % v 7. mesiaci a o 18 % v 12. mesiaci liečby, zatiaľ čo netuková hmota poklesla približne o 3 kg v prvých 7 mesiacoch a následne sa stabilizovala, čo viedlo k zvýšeniu pomeru netukovej hmoty k celkovej telesnej hmoty. Významné zlepšenie svalovej funkcie dokumentoval nárast sily stisku ruky o približne +4,5 kg v 12. mesiaci ($p < 0,001$) a pokles prevalence sarkopenickej obezity zo 49 % na 33 % [16]. Súhrnom tieto dáta ukazujú, že liečba semaglu-

Graf 2 | Preddefinovaná analýza zloženia tela pomocou MRI po úbytku telesnej hmotnosti pri liečbe semaglutidom zo štúdie STEP UP. Upravené podľa [15]



MRI – Magnetic Resonance Imaging/zobrazenie pomocou magnetickej rezonancie s.c. – sub cutim/podkožne TH – telesná hmotnosť

Graf 1 | Redukcia telesnej hmotnosti v klinickej štúdií STEP UP. Upravené podľa [13]



*priemerná hmotnosť na začiatku štúdie: 113,0 kg

**odhadovaná priemerná zmena po 72 týždňoch

CI – Confidence Interval/interval spofahlivosti ETD – Estimated Treatment Difference/odhadovaný rozdiel v liečbe

tidom vedie k výraznej redukcii celkovej a viscerálnej tukovej hmoty pri relatívnom zachovaní svalovej hmoty a zlepšení svalovej funkcie, čo je kľúčové pre dlhodobú prognózu pacientov s obezitou.

Semaglutid pozitívne ovplyvňuje psychologické aspekty obezity a kontrolu nad jedením

V už spomínanej štúdií STEP 5 sa okrem potvrdenia dlhodobého efektu semaglutidu na udržanie dosiahnutej redukcie hmotnosti tiež potvrdil pozitívny účinok tohto lieku na psychologické aspekty spájané s nadmerným príjmom potravy [11]. Dotazníkové hodnotenie pomocou 19-bodového dotazníka „Control of Eating“ potvrdilo, že semaglutid významne zvýšil pocity sýtosti, plnosti a kontroly nad jedením a znížil pocity hladu, frekvenciu a intenzitu chutí na jedlo v porovnaní s placebom. Účastníci štúdie liečení semaglutidom hlásili menšiu potrebu „snackovania“ medzi hlavnými jedlami a výrazný pokles túžby po vysoko energeticky bohatej strave, čo sa kvantifikovalo ako významné zlepšenie skóre kontrolovaného jedenia oproti placebo ($p < 0,001$) [11]. Tieto výsledky dopĺňa americký dotazníkový prieskum INFORM [17]. Po nasadení semaglutidu respondenti uvádzali výrazné zníženie tzv. food noise (t. j. rušivých, neustálych myšlienok na jedlo) a paralelne aj klinicky významný úbytok hmotnosti. Väčšina pacientov hlásila zlepšenie vzťahu k jedlu, menšiu chuť na vysoko kalorické jedlá, zlepšenie psychickej pohody a každodenného fungovania; v prieskume bolo zdôraznené, že potlačenie food noise sa často objavovalo už v prvých

týždňoch liečby a korelovalo s pokračujúcou redukciou hmotnosti [17]. Dáta zo štúdie STEP 5 a prieskumu INFORM ukazujú, že efekt semaglutidu na hmotnosť je úzko prepojený s modifikáciou apetítu a správania pri jedení – pacienti nielen menej jedia, ale subjektívne vnímajú lepšiu kontrolu nad jedením, majú menej rušivých myšlienok na jedlo a menšiu potrebu veľkých porcií jedla či kalorických jedál.

Kardiovaskulárne benefity semaglutidu u pacientov s obezitou

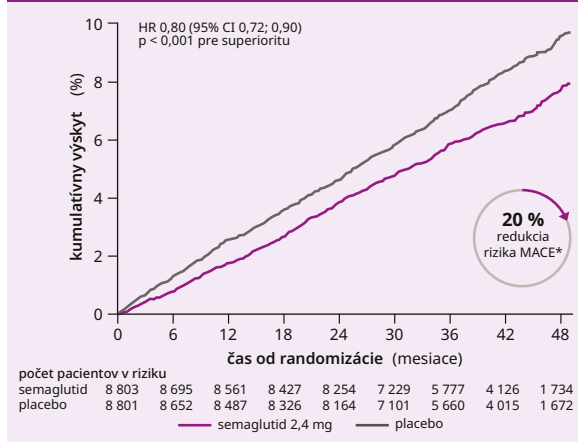
K výraznej redukcii telesnej hmotnosti docielenej pomocou semaglutidu je potrebné uviesť skoré kardiovaskulárne (KV) benefity užívania tohto lieku, ktoré boli potvrdené randomizovanou klinickou štúdiou SELECT [18] a následne aj dátami RWE zo štúdií SCORE a STEER [19,20].

SELECT bola randomizovaná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná event-driven štúdia s viac ako 17 tisícami pacientov s BMI ≥ 27 kg/m² a dokumentovaným aterosklerotickým KVO (ASKVO), ale bez diagnózy DM2T [18]. Po mediáne sledovania v trvaní približne 3,5 roka liečby semaglutidom v dávke 2,4 mg/týždeň v porovnaní s placebo sa znížil výskyt primárneho kompozitného endpointu (3-bodový MACE: KV-smrť, nefatálny infarkt myokardu – IM alebo nefatálna cievná mozgová príhoda – CMP) o 20 % (HR 0,80; 95% CI 0,72–0,90; $p < 0,001$), graf 3. V jednotlivých zložkách MACE (Major Adverse Cardiovascular Event/závažná nežiaduca kardiovaskulárna príhoda) sa zaznamenalo zníženie rizika nefatálneho IM (2,7 % vs 3,7 %; HR 0,72; 95% CI 0,61–0,85) a trend k zníženiu KV-mortality, pričom bezpečnostný profil bol konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami s GLP1-RA [18]. Tieto výsledky následne potvrdili analýzy z reálnej klinickej praxe.

SCORE bola retrospektívna kohortová RWE štúdia v USA ($n = 27\,963$), v ktorej použitie semaglutidu v dávke 2,4 mg/týždeň u dospelých s nadhmotnosťou/obezitou a etablovaným KVO bez DM2T viedlo k 45 % redukcii rizika revidovaného MACE 5 (IM, CMP, hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie, koronárna revaskularizácia alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny) v porovnaní s pacientmi, ktorí semaglutid neužívali (HR 0,55; 95% CI 0,43–0,70; $p < 0,001$) [19].

Veľmi zaujímavé výsledky priniesla RWE štúdia STEER, ktorá porovnávala KV-efekt užívania semaglutidu a tirzepatidu u pacientov s nadhmotnosťou/obezitou a etablovaným KVO bez DM2T na viac ako 21 tisícoch pacientov [20]. Pri analýze zahŕňajúcej aj liečebné prestávky (analýza pôvodného liečebného zámeru – Intention-to-Treat/ITT) bol semaglutid spojený so znížením rizika revidovaného 3-bodového MACE (zahŕňa

Graf 3 | Klinická štúdia SELECT. Redukcia primárneho KV-kompozitného endpointu (3-bodový MACE) o 20 %. Upravené podľa [18]



*Čas od randomizácie do prvého výskytu MACE
 CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti HR – Hazard Ratio/pomer rizík MACE – Major Adverse Cardiovascular Event/závažná nežiaduca kardiovaskulárna príhoda

mortalitu z akýchkoľvek príčin) o 29 % (HR 0,71; 95% CI 0,50–0,99; $p = 0,046$). V tzv. on-treatment analýze (bez liečebných prerušení) bol semaglutid dokonca spojený s 57 % nižším rizikom výskytu revidovaného 3-bodového MACE v porovnaní s tirzepatidom (HR 0,43; 95% CI 0,24–0,78; $p = 0,005$) [18]. Tieto výsledky naznačujú, že pri porovnateľnom efekte oboch molekúl na redukcii telesnej hmotnosti môže byť KV-benefit semaglutidu v populácii s obezitou a KVO oveľa výraznejší, ako je tomu pri tirzepatide. Konzistentnosť KV-benefitu v štúdií SELECT potvrdená veľkými RWE-databázami SCORE a STEER tak posúva semaglutid 2,4 mg/týždeň z pozície „iba“ antiobezitika do úlohy lieku s preukázaným KV-benifitom u vysoko rizikovej populácie s obezitou. Všetky tieto skutočnosti sú reflektované aj v aktuálnych odporúčaníach Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC – European Society of Cardiology) pre obezitu a KVO, podľa ktorých sa semaglutid ako jediný odporúča u nediabetických obéznych pacientov a prítomným KVO na redukcii výskytu IM, CMP alebo KV-mortality [21].

Semaglutid zlepšuje kvalitu života obéznych pacientov so srdcovým zlyhávaním a osteoartrózou

Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF – Heart Failure with preserved Ejection Fraction) má stúpajúcu prevalenciu a je spojené s výraznou symptomatológiou a funkčným postihnutím, najmä u osôb s obezitou. Do klinickej štúdie STEP-HFpEF boli zaradení pacienti s HFpEF a obezitou, bez diagnózy diabetu, randomizovaní pre podávanie semaglutidu v dávke 2,4 mg/týždeň alebo placebo počas 52 týždňov [22]. Primárnym endpointom (okrem zmeny hmotnosti) bola zmena skóre v dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), sekundárnym funkčným ukazovateľom zmena vzdialenosti v 6-minútovom teste chôdze (6MWD – 6-Minute Walk Distance). Semaglutid viedol k výrazne väčšiemu zlepšeniu KCCQ-CSS: priemerná zmena od východiskovej hodnoty bola 16,6 bodu vs 8,7 bodu pri placebe, s odhadovaným rozdielom liečby 7,8 bodu (95% CI 4,8–10,9; $p < 0,001$) pričom zlepšenie sa týkalo všetkých hlavných domén KCCQ [22]. V 6MWD teste sa zaznamenalo výrazné predĺženie vzdialenosti oproti placebo, čo odráža zlepšenie záťažovej tolerancie a každodennej funkčnej kapacity. Zlepšenie 6MWD taktiež úzko korelovalo s redukcii telesnej hmotnosti a zlepšením symptómov hodnotených v KCCQ-CSS [22].

Benefity semaglutidu pre pacientov s osteoartrózou boli potvrdené v randomizovanej kontrolovanej štúdií STEP 9, v ktorej viedla liečba semaglutidom 2,4 mg/týž-

deň u pacientov s obezitou a symptomatickou gonartrózou k významnému zlepšeniu kvality života [23]. V skupine so semaglutidom došlo k väčšiemu zníženiu skóre bolesti WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) v porovnaní s placebo (odhadovaný rozdiel -14,1 percentuálneho bodu; 95% CI -20,0 až -8,3; $p < 0,0001$), čo sa premietlo aj do zlepšenia fyzickej funkcie a mobility. Skóre fyzickej funkcie podľa SF-36 sa významne zlepšilo v prospech semaglutidu (odhadovaný rozdiel 5,6 bodov; 95% CI 2,0–8,0; $p < 0,01$), čo poukazuje na klinicky relevantný benefit v každodenných aktivitách. Podľa očakávania, tieto zmeny boli spravidlané výraznou redukcii telesnej hmotnosti (-13,7 % vs -3,2 %; $p < 0,001$) [23]. Pre kompletnosť ešte uvediem, že benefity semaglutidu u pacientov s obezitou, HFpEF a prítomnou diagnózou DM2T potvrdila klinická štúdia STEP-HFpEF DM [24].

Semaglutid v populácii adolescentov

Bezpečnosť a efektivitu semaglutidu pre liečbu obezity u adolescentov od veku 12 rokov potvrdila klinická štúdia STEP TEENS [25]. V tejto štúdií viedol semaglutid v dávke 2,4 mg 1-krát za týždeň u adolescentov s obezitou k výrazne väčšiemu poklesu BMI než placebo (priemerná zmena -16,1 percentuálnych bodov vs -0,6; rozdiel -15,5; 95% CI -18,2 až -12,7; $p < 0,001$). Klinicky relevantnú redukcii hmotnosti o ≥ 5 % dosiahlo 73 % účastníkov na semaglutide a 18 % na placebe ($p < 0,001$). Najčastejšími nežiaducimi účinkami v štúdií STEP TEENS boli gastrointestinálne ťažkosti, ktoré sa vyskytli u 42 % účastníkov na placebe a u 62 % účastníkov na semaglutide [25]. Boli prevažne mierne až stredne závažné a zriedkavo viedli k prerušeniu liečby, pričom celkový bezpečnostný profil semaglutidu bol konzistentný s dospelými populáciami v predchádzajúcich štúdiách STEP.

Súhrn a význam pre komplexný manažment obezity

Semaglutid sa v diskutovaných klinických štúdiách a dátach z klinickej praxe profiluje ako centrálny pilier komplexného manažmentu obezity. Program STEP UP dokumentuje pri dávke 7,2 mg/týždeň priemernú redukcii telesnej hmotnosti -20,7 % po 72 týždňoch a u tretiny pacientov redukcii ≥ 25 % východiskovej hmotnosti. Nemenej dôležitý je fakt, že takmer 85 % z celkového úbytku hmotnosti predstavuje redukcia tukovej hmoty, zatiaľ čo netuková hmotnosť zostáva relatívne zachovaná, čo poukazuje na kvalitatívne priaznivú zmenu telesného zloženia. Semaglutid taktiež pozitívne ovplyvňuje psychologické aspekty obezity, čo ho predurčuje pre včasné nasadenie u pacientov

s obezitou v rámci komplexného manažmentu tohto ochorenia. V kombinácii s preukázanými KV-benefitmi, zlepšením kvality života a overenou efektívnosťou a bezpečnosťou aj v populácii adolescentov tak semaglutid vystupuje ako farmakoterapia prvej voľby u pacientov s obezitou, ktorá je podporená konzistentnými výsledkami desiatok veľkých randomizovaných štúdií, dát z reálnej praxe, rovnako ako už aj niekoľkoročnou klinickou skúsenosťou s týmto liekom.

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novo Nordisk Slovakia, s.r.o., SV26OB00048.

Literatúra

- [NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)]. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024; 403(10431): 1027–1050. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)>.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696–1705. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)>.
- Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27(4): 740–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>>.
- Aroda VR, Ahmann A, Cariou B et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab* 2019; 45(5): 409–418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001>>.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391(2): 109–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>>.
- Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2025; 405(10489): 1580–1593. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00509-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00509-4)>.
- Wilding JP, 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>>.
- Davies M, Faerch 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)>.
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(14): 1403–1413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1831>>.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(14): 1414–1425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3224>>.
- Garvey WT, Batterham RL, Bhatta et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28(10): 2083–2091. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>>.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>>.
- Wharton S, Freitas P, Hjelmæsaeth J et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13(11): 949–963. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00226-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00226-8)>.
- Lingvay I, Bergenheim SJ, Buse et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity and type 2 diabetes (STEP UP T2D): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13(11): 935–948. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00225-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00225-6)>.
- Hjelmæsaeth J, Bhat S, Garvey WT et al. Effect of semaglutide on body composition and proximal muscle strength: the STEP UP trial. In: 61st EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2025; 68 (Suppl 1): 1–754. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-025-06497-1>>.
- Alissou M, Demangeat T, Folofo V et al. Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study. *Diabetes Obes Metab* 2026; 28(1): 112–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.70141>>.
- Arnaut T, Hviid Hahn-Pedersen J, Ó Hartaigh B et al. Impact of food noise after initiating semaglutide treatment: results from a US survey (INFORM). In: 61st EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2025; 68 (Suppl 1): 1–754. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-025-06497-1>>.
- 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>>.
- 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>>.
- Wilson L, Zhao Z, Divino V et al. Semaglutide and tirzepatide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity in the real world (STEER). *Diabetes Obes Metab* 2026; 28(3): 2403–2415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.70436>>.
- Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C et al. 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>>. Erratum in: *Eur Heart J* 2025; 46(9): 876. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehae915>>.
- Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA et al. 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>>.
- Bliddal H, Bays H, Czernichow S et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med* 2024; 391(17): 1573–1583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2403664>>.
- 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>>.
- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Perez M et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(24): 2245–2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2208601>>.