

Retatrutid (LY3437943) je nový lék, který je další v řadě inovativních léků kombinujících příznivý vliv při léčbě obezity a diabetu 2. typu. Tento lék je součástí širšího trendu zaměřeného na vývoj efektivnějších a bezpečnějších farmakoterapií pro chronická onemocnění související s metabolismem. Tento článek si klade za cíl kriticky přezkoumat mechanismus účinku, klinickou účinnost a bezpečnost retatrutidu a zasadit jeho potenciální přínosy a rizika do širšího kontextu současných strategií léčby obezity a diabetu, ale i častých přidružených komplikací jako je MASLD a zhoršené renální funkce asociované s těmito onemocněními.

Metodologie

Tento přehledový článek je založen na systematické rešerši odborné literatury v databázích PubMed, Embase a Web of Science. Byly analyzovány původní práce, metaanalýzy a randomizované klinické studie publikované od roku 2022 do března 2025. Klíčová slova použitá při vyhledávání zahrnovala: „retatrutide“, „triple agonist“, „GLP-1 GIP glucagon receptor“, „obesity treatment“, „type 2 diabetes“, „MASLD“, „renal function“. Výběr článků probíhal nezávisle dvěma autory a preference byla dána publikacím v odborných impaktovaných časopisech. Nezahrnovali jsme případové zprávy a nepublikované výstupy. Celkem bylo zařazeno 35 klíčových článků a 8 registračních záznamů ze stránek ClinicalTrials.gov.

Mechanismus účinku

Retatrutid je multifunkční agonista receptorů GLP-1, GIP a glukagonu (1). Tyto hormony hrají klíčovou roli v regulaci hladiny cukru v krvi, chuti k jídlu a energetického metabolismu. Kombinací účinků na více receptorech retatrutid nabízí komplexní přístup k léčbě obezity a diabetu 2. typu.

Retatrutid je složením jednovláknový peptid konjugovaný s mastnou dikarboxylovou kyselinou. Peptidová sekvence je navržena na základě páteře molekuly peptidu GIP, spojení je realizováno prostřednictvím spojovacího článku na lysinovém zbytku v pozici 17, což umožňuje vazbu na albumin jako strategii pro prodloužení farmakokinetického poločasu a současně zajišťuje požadované farmakologické vlastnosti (2).

Retatrutid vykazuje rozdílnou účinnost na jednotlivé receptory v porovnání s jejich

endogenními ligandy – je přibližně 2,9krát méně účinný na lidský glukagonový receptor (GCGR), 2,5krát méně potentní na receptor GLP-1 (GLP-1R), avšak zhruba 8,9krát účinnější na receptor GIP (GIPR) než lidský GIP (1).

Retatrutid funguje několika způsoby přes působení na receptory pro tyto hormony:

■ GLP-1 (glukagonu podobný peptid-1):

Tento hormon je produkován v L-buňkách střeva v reakci na příjem potravy (3). GLP-1 nejen zvyšuje inzulínovou sekreci stimulovanou glukózou, ale také potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu a příjem potravy (4).

Jeho hlavní funkce jsou:

- 1. Zvyšování pocitu sytosti:** Aktivací receptorů GLP-1 v hypotalamu přispívá ke snížení chuti k jídlu. Tento mechanismus se využívá v léčbě obezity a cukrovky (5, 6).
- 2. Zpomalení vyprazdňování žaludku:** GLP-1 zpomaluje motilitu žaludku, čímž snižuje rychlost absorpce glukózy a pomáhá udržet stabilní hladinu cukru v krvi (7).
- 3. Zlepšení sekrece inzulínu:** Stimuluje β -buňky pankreatu k produkci inzulínu v závislosti na hladině glukózy v krvi, čímž minimalizuje riziko hypoglykemie (5, 8).
- 4. Kardiovaskulární efekty:** Zlepšuje funkci cév a může mít ochranný vliv na srdeční sval (9).

■ GIP (glukózo-dependenční inzulínotropní polypeptid):

GIP je produkován K-buňkami v duodenu a jejunu (3). U zdravých jedinců GIP potlačuje sekreci glukagonu při hyperglykemii, ale zvyšuje ji během hypoglykemie nebo euglykemie (4).

Jeho funkce zahrnují:

- 1. Podpora sekrece inzulínu:** GIP aktivuje β -buňky pankreatu, zejména při zvýšené hladině glukózy po jídle. Jeho účinek je synergický s GLP-1 (10).
- 2. Metabolismus tuků:** GIP reguluje ukládání tuků a jejich oxidaci v tukové tkáni. T.j. ukládá tuk do fyziologicky k tomu určené tukové tkáně (11) a podporuje lipolýzu (12). U obézních jedinců a DM 2. typu může být jeho účinnost narušena (GIP rezistence) (13).

■ Glukagon:

Glukagon je hormon produkován α -buňkami pankreatu (3). Glukagon má mnoho kata-

bolických účinků, včetně stimulace produkce glukózy v játrech, lipolýzy, ketogeneze a výdeje energie (4).

Jeho funkce jsou klíčové při regulaci energetického metabolismu:

- 1. Zvyšování energetického výdeje:** Stimuluje lipolýzu (rozklad tuků) a oxidaci mastných kyselin, což přispívá ke snižování tělesného tuku (3, 14).
- 2. Regulace hladiny glukózy:** Aktivuje jaterní glykogenolýzu a glukoneogenezi, čímž zvyšuje hladinu glukózy v krvi (14).
- 3. Vliv na chuť k jídlu:** Výzkum naznačuje, že glukagon snižuje apetit (14) a působí aktivací receptorů uvnitř hypotalamického arcuatního jádra mozku (15).
- 4. Další účinky:** Zpomaluje průchod trávicím traktem, což může prodloužit pocit sytosti. Při hyperglykemii podporuje sekreci inzulínu, čímž zajišťuje metabolickou rovnováhu.

Tato kombinace účinků vede k účinnějšímu řízení tělesné hmotnosti a lepší kontrole hladiny cukru v krvi (2). GLP-1 stimuluje produkci inzulínu, aby zabránil příliš vysoké hladině cukru v krvi, zatímco glukagon vytváří novou glukózu, aby zabránil jejímu poklesu (například při hladovění nebo cvičení). Tím snižuje chuť k jídlu a zároveň dodává energii. Retatrutid, působící na všechny tři receptory současně, udržuje rovnováhu hladiny cukru v krvi, brání větším výkyvům jeho hladiny, a tím zajišťuje fyzický komfort.

Farmakodynamika a farmakokinetika

Retatrutid je jediný peptid složený z 39 aminokyselin, navržený na základě peptidového základu GIP, který stimuluje receptory GLP-1, GIP a glukagonu (GCGR). Obsahuje tři nekodované aminokyselinové zbytky: dvě α -aminoisomásele kyseliny (Aib) na pozicích 2 a 20 a jeden α -methyl-L-leucin (α MeL) na pozici 13. Aib na pozici 2 zajišťuje stabilitu vůči štěpení enzymem dipeptidylpeptidáza 4 (DPP4), Aib na pozici 20 optimalizuje aktivitu GIP, farmakokinetický profil a vývojové vlastnosti, zatímco α MeL na pozici 13 podporuje optimální aktivitu GIP a glukagonu. Navíc je k peptidovému řetězci na pozici 17 lysiinu připojena C20 mastná kyselina prostřednictvím spojovacího článku, což umožňuje vazbu na albumin a prodlužuje jeho farmakokinetický