

gastrointestinální trakt, pacienti s těžkými onemocněními, jako je gastroparéza, by měli být opatrní. Retatrutid vykazuje ve studiích na zvířatech schopnost zpomalit žaludeční vyprazdňování, podobně jako jiní GLP-1R agonisté. Incidence dyspeptických potíží se neliší od studií s GLP-1 agonisty. Klinická data o jeho účincích na gastrointestinální motilitu a žlučnickovou funkci však zatím chybí, což představuje důležitou oblast budoucího výzkumu (40).

■ **Pankreatitida v anamnéze:** Podobně jako u jiných agonistů GLP-1 receptorů může existovat zvýšené riziko pankreatitidy (hlavně pro pacienty po již proběhlém onemocnění); pacienti s touto anamnézou by měli být pečlivě monitorováni. Nicméně dosavadní metaanalýzy toto riziko u této skupiny léků (GLP-1 agonistů) nepotvrdily (32, 41).

■ **Medulární karcinom štítné žlázy (MTC) a MEN2 syndrom:** Na základě studií na zvířatech (zejména s GLP-1R agonisty) bylo popsáno zvýšené riziko proliferace C-buněk štítné žlázy. Proto je retatrutid kontraindikován u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC), nebo mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (MEN2). U pacientů s uzly ve štítné žláze je vhodné zvážit UZ vyšetření a monitoraci kalcitoninu (32).

■ **Těhotenství a kojení:** Vzhledem k nedostatku dat u těhotných a kojících žen a na základě mechanismu účinku (ovlivnění metabolismu, hormonálních drah a hmotnosti), se retatrutid nedoporučuje v těhotenství. U žen ve fertilním věku by měla být během léčby zajištěna účinná antikoncepce. Pokud dojde k otěhotnění, měla by být léčba přerušena.

■ **Onemocnění jater a ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou **jaterní nebo renální insuficiencí** nebyly pozorovány signifikantní odchylky v účinnosti ani bezpečnosti. Přestože dávkování obvykle není třeba upravovat, u těžkých forem renálního nebo jaterního postižení není dostatek údajů – léčba by měla být zahajována individuálně a pod pečlivým dohledem.

Genetická variabilita

Genetická variabilita může významně ovlivnit účinnost a bezpečnost retatrutidu, což zdůrazňuje důležitost personalizovaného přístupu v léčbě obezity a diabetu. Variace v genech ovlivňujících citlivost na GLP-1, GIP nebo glukagonové receptory mohou způsobit rozdíly v reakci na léčbu mezi jednotlivci. Například polymorfismy v genech spojených s metabolismem tuků a glukózy mohou ovlivnit míru úbytku hmotnosti nebo kontrolu glykemie při podávání retatrutidu. Dosavadní výzkumy naznačují, že pacienti s určitými genetickými profily mohou mít vyšší prospěch z multifunkčních agonistů, jako je retatrutid, díky jejich širšímu působení na energetický metabolismus. Identifikace těchto genetických markerů v budoucích studiích by mohla vést k lepší predikci účinnosti léčby a umožnit cílenou terapii na základě genetického testování (42).

Budoucí perspektivy

Retatrutid představuje změnu paradigmatu v léčbě obezity a diabetu, využívající jeho trojitou agonistickou aktivitu pro zvýšené metabolické přínosy. Nicméně dlouhodobé bezpečnostní údaje jsou nezbytné pro potvrzení jeho místa v klinické praxi. Studie TRIUMPH-OUTCOMES (2024–2029) bude klíčová pro hodnocení kardiiovaskulárních

a renálních účinků. První studie fáze II ukáží srovnatelný nebo vyšší efekt než u tirzepatidu, zejména v oblasti krevního tlaku a lipidového profilu, proto se očekává pozitivní dopad na kardiiovaskulární mortalitu a morbiditu (43).

Závěr

Retatrutid je inovativní lék, který nabízí novou a účinnou přístup k léčbě obezity a diabetu 2. typu. Jeho multifunkční mechanismus účinku umožňuje komplexní regulaci metabolismu, což vede k významnému snížení hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů. Přestože jsou před námi ještě další výzkumy, retatrutid již nyní představuje významný krok vpřed v oblasti farmakoterapie chronických metabolických onemocnění. Retatrutid nabízí významné výhody oproti tirzepatidu a čistým GLP-1 agonistům, jako je semaglutid. Zatímco tirzepatid kombinuje účinky na GLP-1 a GIP receptory, retatrutid přidává i agonistické působení na glukagonové receptory, což vede k širšímu spektru metabolických účinků, včetně zvýšení energetického výdeje a oxidace tuků. Klinické studie ukazují, že retatrutid může dosáhnout výraznějšího úbytku tělesné hmotnosti – až o 24,2 % po 48 týdnech léčby (18), což překonává výsledky dosažené semaglutidem (průměrný pokles 15–17%). Retatrutid vykazuje dávkově závislý efekt v působení na tělesnou hmotnost do úrovně 8 mg; další zvýšení na 12 mg již vedlo jen k marginálnímu rozdílu (18).

Díky kombinaci účinků na tři klíčové receptory představuje retatrutid komplexnější přístup k léčbě obezity, diabetu 2. typu a metabolických onemocnění, přičemž poskytuje slibné výsledky i u pacientů s komorbiditami, jako jsou kardiiovaskulární onemocnění nebo MASLD.

LITERATURA

- Li W, Zhou Q, Cong Z, et al. Structural insights into the triple agonism at GLP-1R, GIPR and GCGR manifested by retatrutide. *Cell Discov.* 2024;10(1):77.
- Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab.* 2022;34(9):1234-1247.e9.
- Jakubowska A, Roux CWL, Viljoen A. The Road towards Triple Agonists: Glucagon-Like Peptide 1, Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon Receptor - An Update. *Endocrinol Metab.* 2024;39(1):12-22.
- Müller TD, Finan B, Clemmensen C, et al. The New Biology

- and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev.* 2017;97(2):721-766.
- Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36.
- Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism.* 2014;63(1):9-19.
- Meier JJ, Nauck MA. Clinical endocrinology and metabolism. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(4):587-606.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157.

- Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
- Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2710-2716.
- Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(4):499-512.
- Pasqualotto E, Ferreira ROM, Chavez MP, et al. Effects of once-weekly subcutaneous retatrutide on weight and metabolic markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Open.* 2024;24:100321.