

KARDIOVASKULÁRNÍ ÚČINKY NOVÝCH ANTIOBEZITIK

David Karásek

III. interní klinika – NRE LF UP a FN Olomouc



Obezita

- nadměrné hromadění tuku v organismu (zvýšená hmotnost ve vztahu k výšce - BMI),
- viscerální tuk lépe charakterizuje rizika kardiovaskulárních komplikací než samotná hmotnost (obvod pasu)

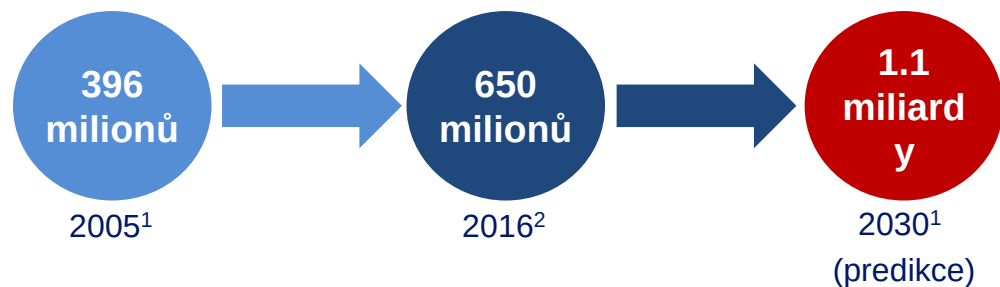
BMI (kg/m ²)	Skupina
pod 18,5	podváha
18,5-24,9	normální hmotnost
25,0-29,9	nadváha
30,0-34,9	obezita 1.stupně
35-39,9	obezita 2. stupně
40 a více	obezita 3. stupně



	mírné riziko	výrazné riziko
ženy	> 80 cm	> 88 cm
muži	> 94 cm	> 102 cm

Prevalence obezity narůstá...

Globální prevalence obezity



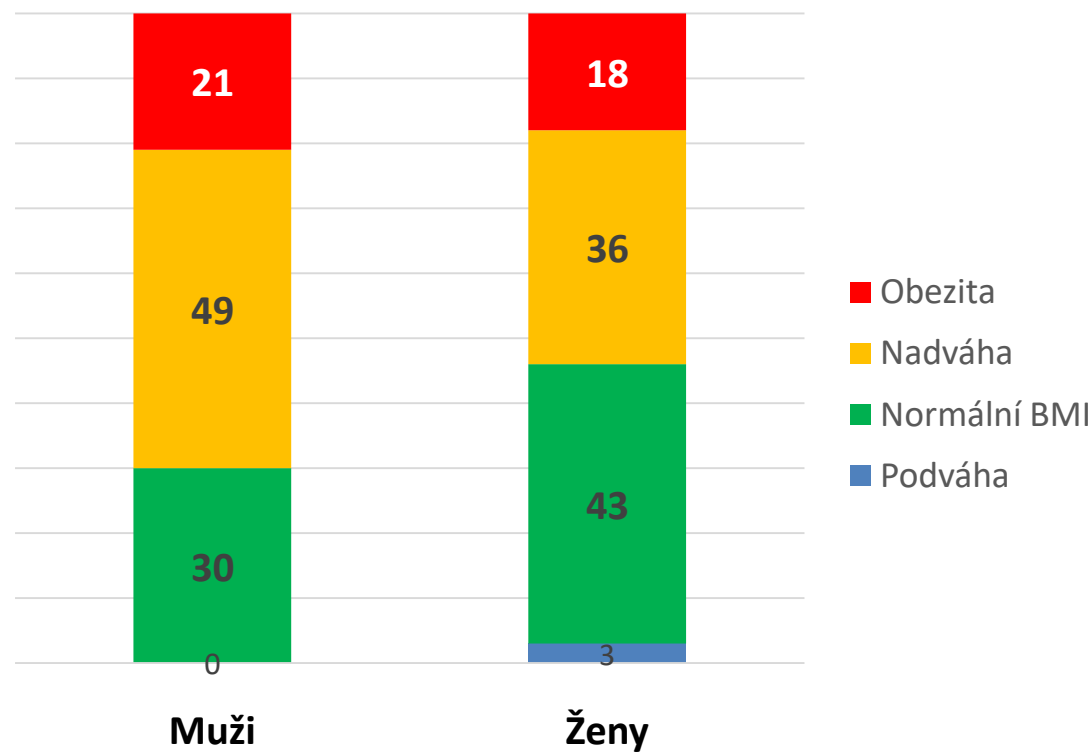
Prevalence obezity v ČR (čsú

2023)

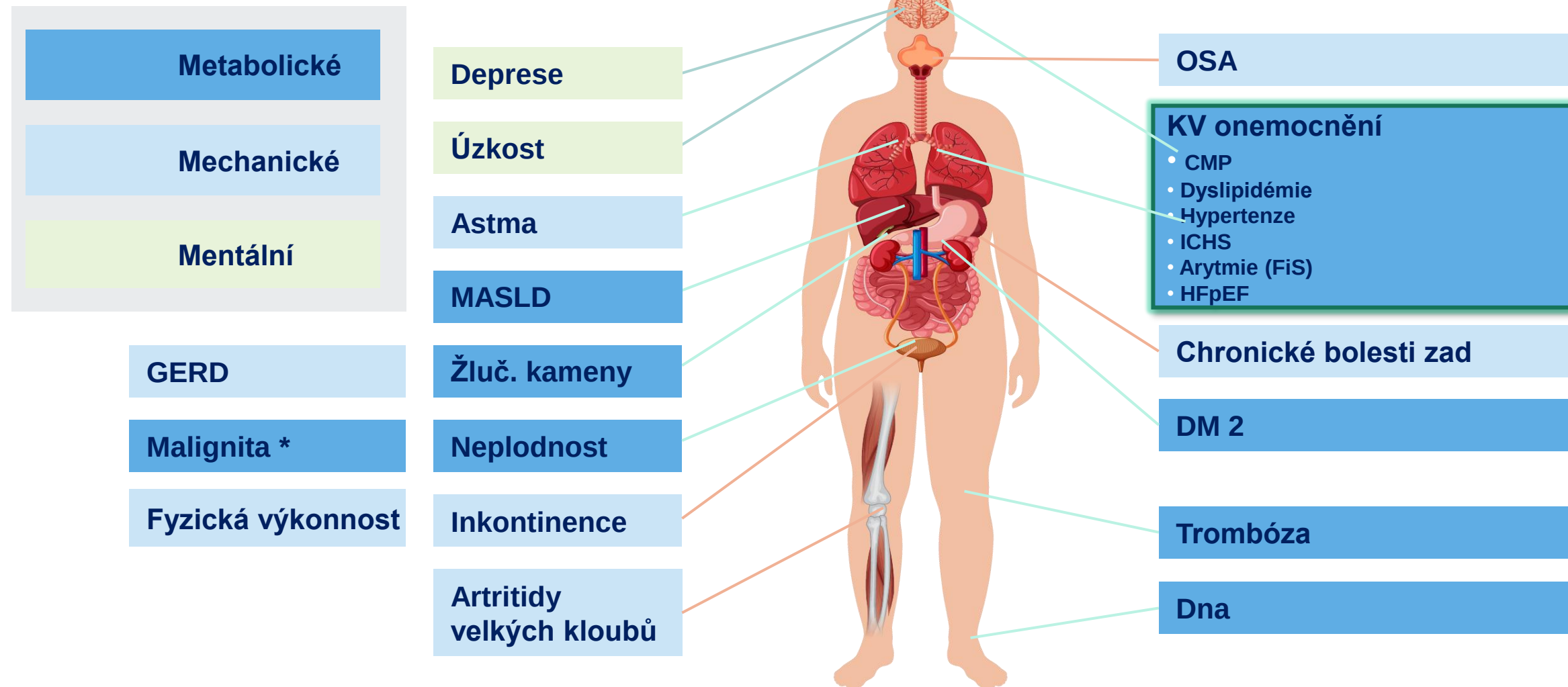
Průměrný BMI v ČR se mezi lety 2017 a 2022

zvýšil z 25,2 na **26,2**

Dospělá populace dle BMI v ČR



Obezita je spojena s celou řadou komplikací

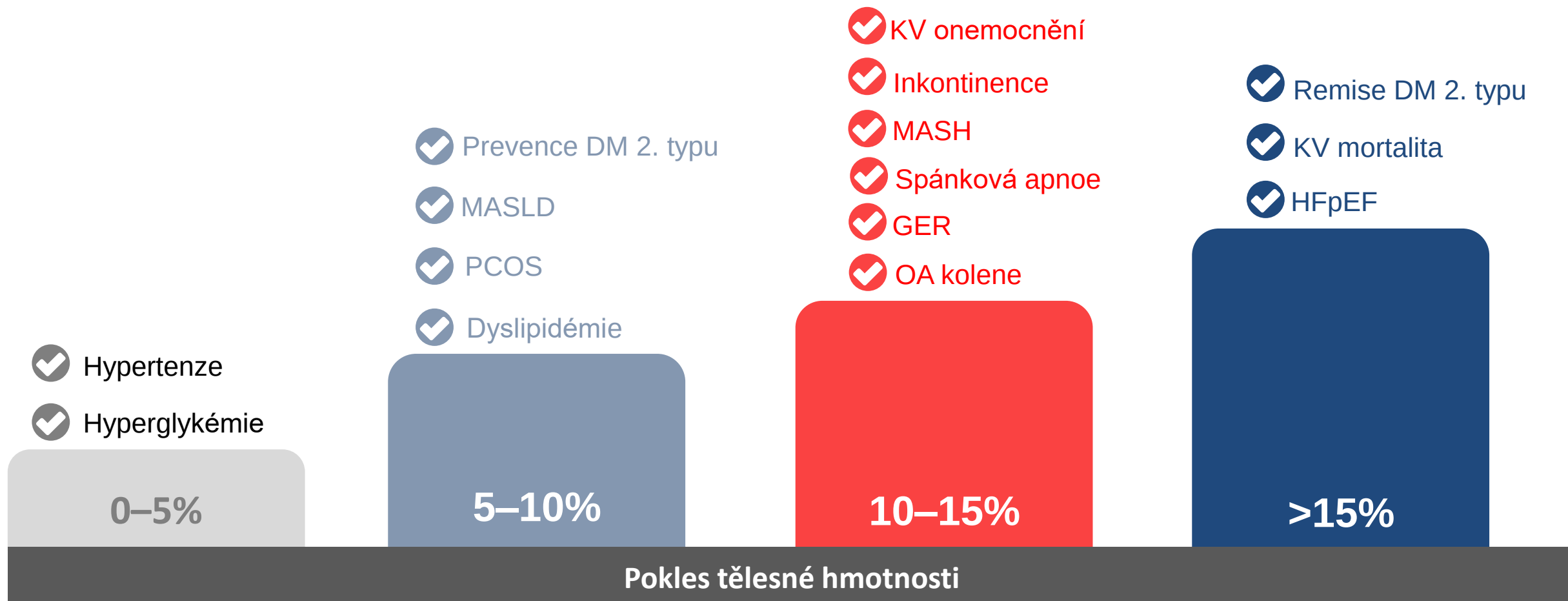


*Včetně prsou, kolorektálního traktu, endometria, jícnu, ledvin, vaječníků, slinivky břišní a prostaty.

GERD, gastroezofageální refluxní choroba; HFpEF, srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; NAFLD, nealkoholické ztučnění jater.

Převzato z Sharma AM. Obes Rev 2010;11:808–9; Guh DP a kol. BMC Public Health 2009;9:88; Luppino FS a kol. Arch Gen Psychiatry 2010;67:220–9; Simon GE a kol. Arch Gen Psychiatry 2006;63:824–30; Church TS a spol. Gastroenterologie 2006;130:2023–30; Li C a kol. Předchozí Med 2010;51:18–23; Hosler AS. Předchozí Chronic Dis 2009;6:A48.

Efekt redukce hmotnosti



Přehled klíčových studií z CVOT a registrů obezity:

Studie s režimovými i farmakoterapeutickými intervencemi

	Look AHEAD ¹	SOS ²	SCOUT ³	CRESCENDO ⁴	LIGHT ⁵	CONVENE ⁶	CAMELLIA-TIMI ⁷	SELECT ⁸	SURMOUNT-MMO ⁹
Intervention	Lifestyle	Surgery	Sibutramine*	Rimonabant*	Naltrexone/ bupropion	Naltrexone/ bupropion	Lorcaserin*	Once-weekly semaglutide	Tirzepatide
Primary outcome	3P-MACE + hospitalisation	Overall mortality	3P-MACE + resuscitated cardiac arrest	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	1. 3P-MACE (safety outcome) 2. MACE+ (efficacy outcome)	3P-MACE	5P-MACE
Trial status	Terminated prematurely (Stopped for futility)	Completed	Completed	Terminated prematurely (Safety concerns)	Terminated prematurely (Study integrity compromised)	Terminated prematurely (Selling of US rights)	Completed	Completed	Ongoing
HR (95% CI) for primary outcome	0.95 (0.83; 1.09); p=0.51	0.76 (0.59; 0.99); p=0.04	1.16 (1.03; 1.31); p=0.02	0.97 (0.84; 1.12); p=0.68	50% interim analysis: 0.88 (0.57; 1.34)	No data available	MACE+: 0.97 (0.87; 1.07); p=0.55	0.80 (0.72; 0.90); p<0.001	N/A
Safety/ outcome results	Safe/Neutral	Safe/Benefits (mortality + CV death + first MI or stroke) ²	Not safe/Harm [†]	Not safe [‡] /Neutral	Safe/Neutral (integrity compromised)	No data available	Safe/Neutral	Safe/Benefits (3P-MACE)	N/A
Weight change[§]	−6.0% (vs −3.5%) at trial end	−14% to −25% at 10 years, depending on surgery type	−1.7 kg (vs +0.7 kg) at 12 months	N/A	−3.6% (vs −1.1%) at trial end	No data available	−4.0 kg (vs −2.1 kg) at 40 months	−9.4% (vs −0.9%) at 24 months	N/A

3P-MACE, composite of CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke; 5P-MACE, composite of all-cause death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularisation or HF events; MACE+, composite of MI, stroke, CV death, and hospitalisation due to unstable angina, HF or any coronary revascularisation.

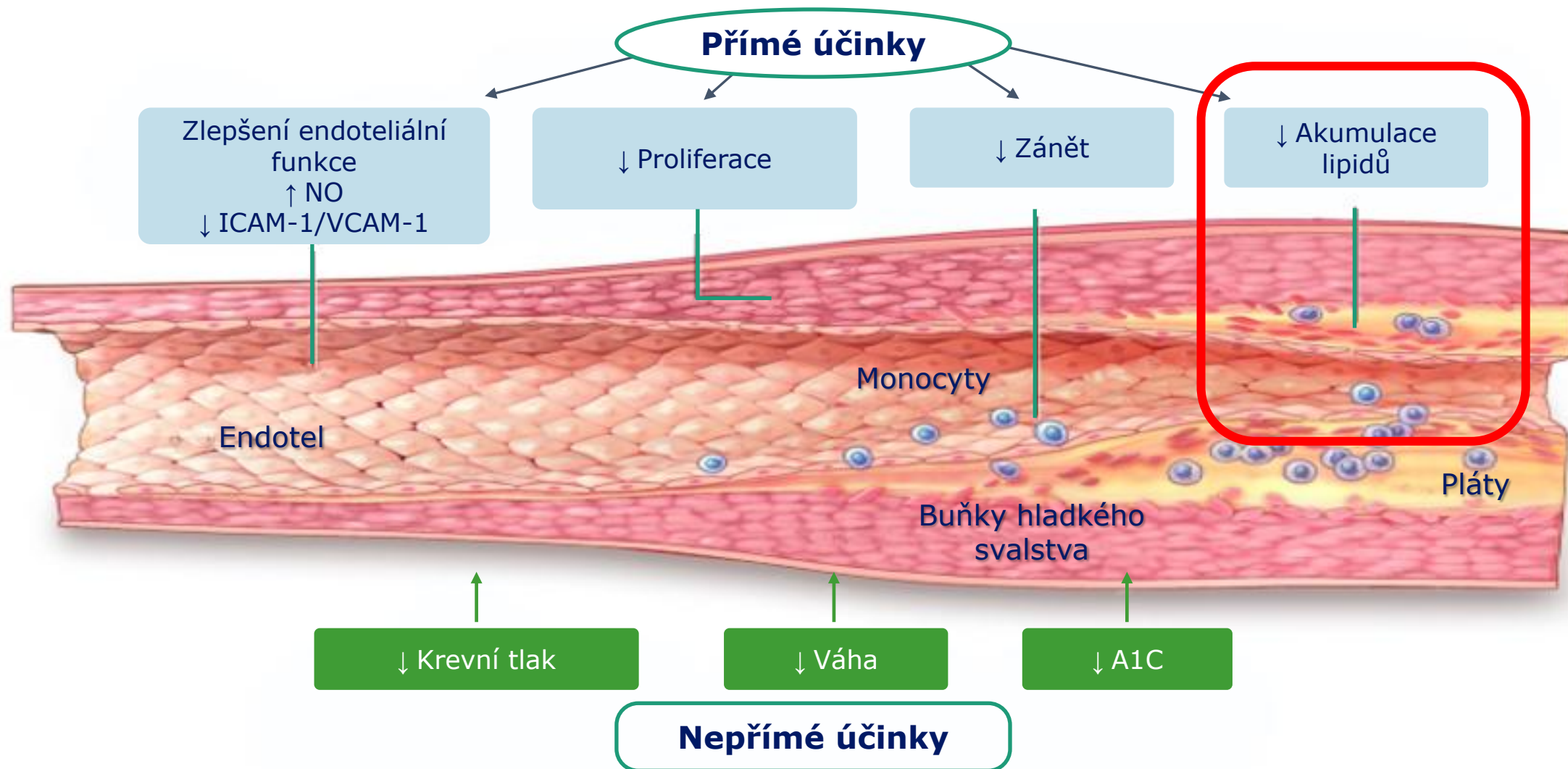
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcome trial; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes.

See slide notes for footnotes and references.

Efekt GLP-1 RA na MACE, mortalitu a renální endpointy

	ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND	AMPLITUDE-O
testovaný lék	lixisenatid	exenatid	liraglutid	semaglutid	dulaglutid	efpeglenatid
MACE	1.02 (0.89–1.17)	0.91 (0.83–1.00)	0.87 (0.78 – 0.97)	0.74 (0.58 – 0.95)	0.88 (0.79 – 0.99)	0.73 (0.58–0.92)
celková mortalita	0.94 (0.78–1.13)	0.86 (0.77–0.97)	0.85 (0.74 – 0.97)	1.05 (0.74 – 1.50)	0.90 (0.80 – 1.01)	0.78 (0.58–1.06)
albuminurie	0.81 (0.66–0.99)	-	0.74 (0.37 – 0.77)	0.54 (0.60 – 0.91)	0.77 (0.68 – 0.87)	0.68 (0.58–0.80)
nefropatie	1.16 (0.74–1.83)	0.88 (0.74–1.05)	0.89 (0.67 – 1.19)	1.28 (0.64 – 2.58)	0.70 (0.57 – 0.85)	0.77 (0.57–1.02)
<i>Renální endpointy</i>	zdvojnásobení sér. kreatininu nebo ≥ 40% pokles eGFR	zdvojnásobení sér. kreatininu nebo ≥ 40% pokles eGFR, nebo ESKD, nebo úmrtí z renálních příčin	zdvojnásobení sér. kreatininu nebo ≥ 40% pokles eGFR	zdvojnásobení sér. kreatininu nebo ≥ 40% pokles eGFR	zdvojnásobení sér. kreatininu nebo ≥ 40% pokles eGFR	≥ 40% pokles eGFR nebo ESKD, nebo úmrtí z jakýchkoliv příčin

Anti-aterosklerotické účinky GLP-1RA



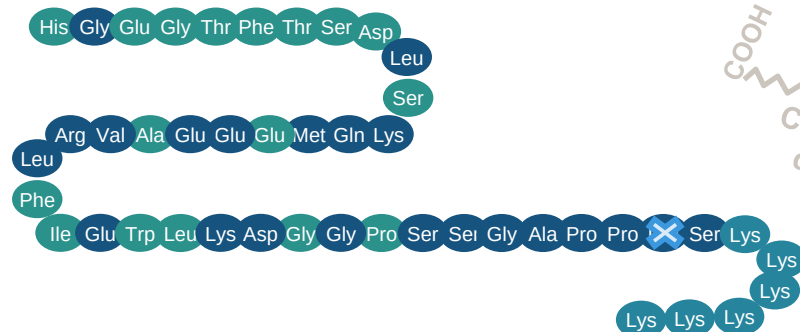
GLP-1RA se liší molekulární strukturou a velikostí molekuly

Na bázi Exendinu GLP-1RAs	Lidská analoga GLP-1	
	Malá molekula	Velká molekula

Exenatide (4.19 kDa, 53% homology)



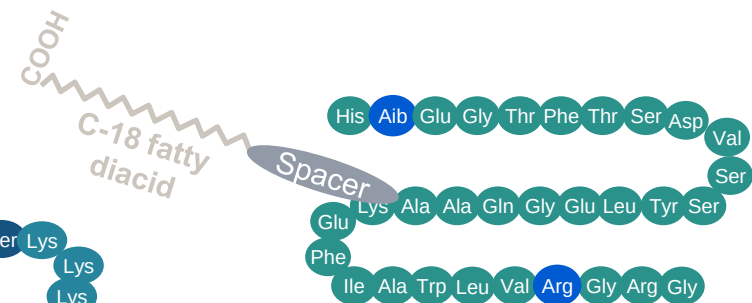
Lixisenatide (4.86 kDa, ~50% homology)



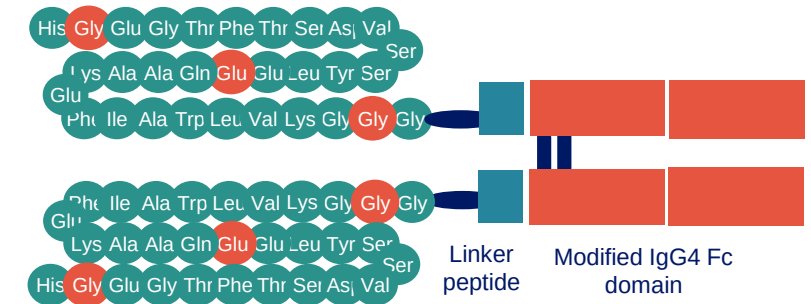
Liraglutide (3.75 kDa, 97% homology)



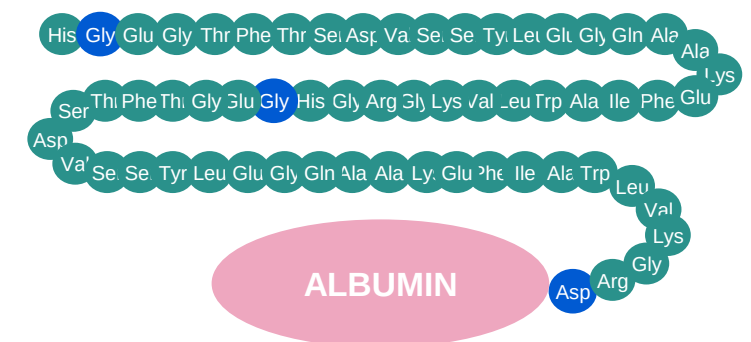
Semaglutide (4.11 kDa, 94% homology)



Dulaglutide (~63 kDa, 90% homology)

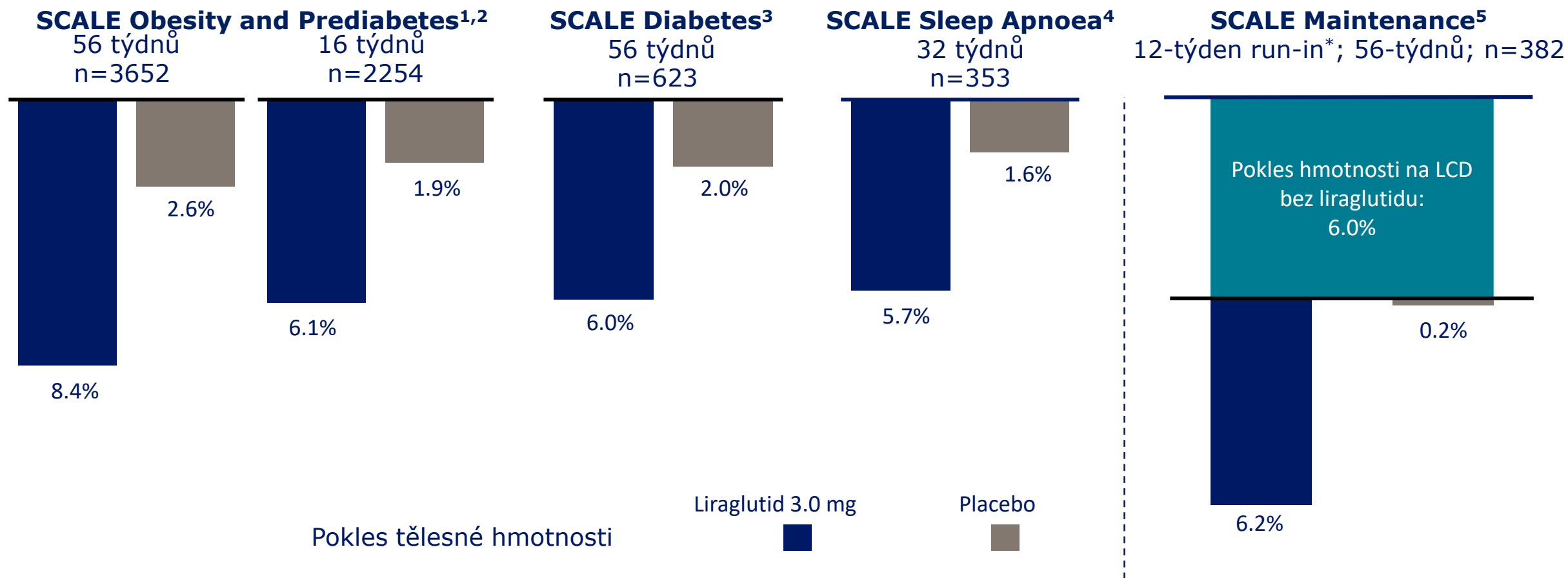


Albiglutide





Pokles hmotnosti napříč klinickým hodnocením SCALE



Data are observed means; last observation carried forward at end of trial; N, number of individuals contributing to the analysis
*Low calorie diet (total energy intake 1200–1400 kcal/day)

1. Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. le Roux CW et al. *Lancet*. 2017;389:1399–1409; 3. Davies et al. *JAMA* 2015;314:687–99;
4. Blackman et al. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1310–19; 5. Wadden et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51

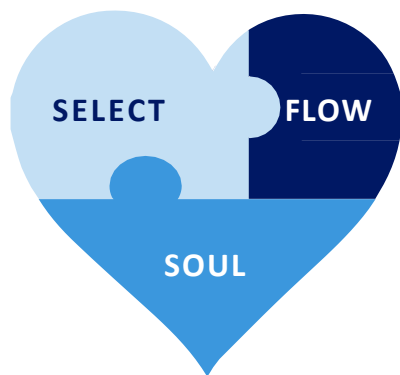
Semaglutid a KV + CKD studie

Semaglutid



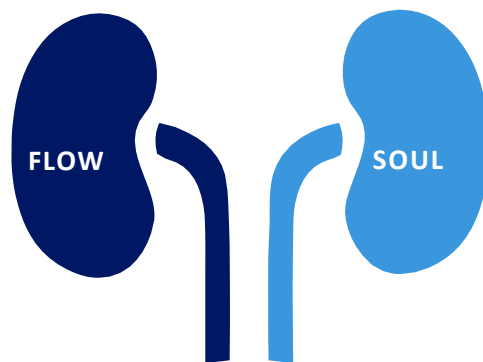
SUSTAIN 6, PIONEER 6

Kardiovaskulární výsledky



SOUL, **SELECT** & FLOW

Renální výsledky



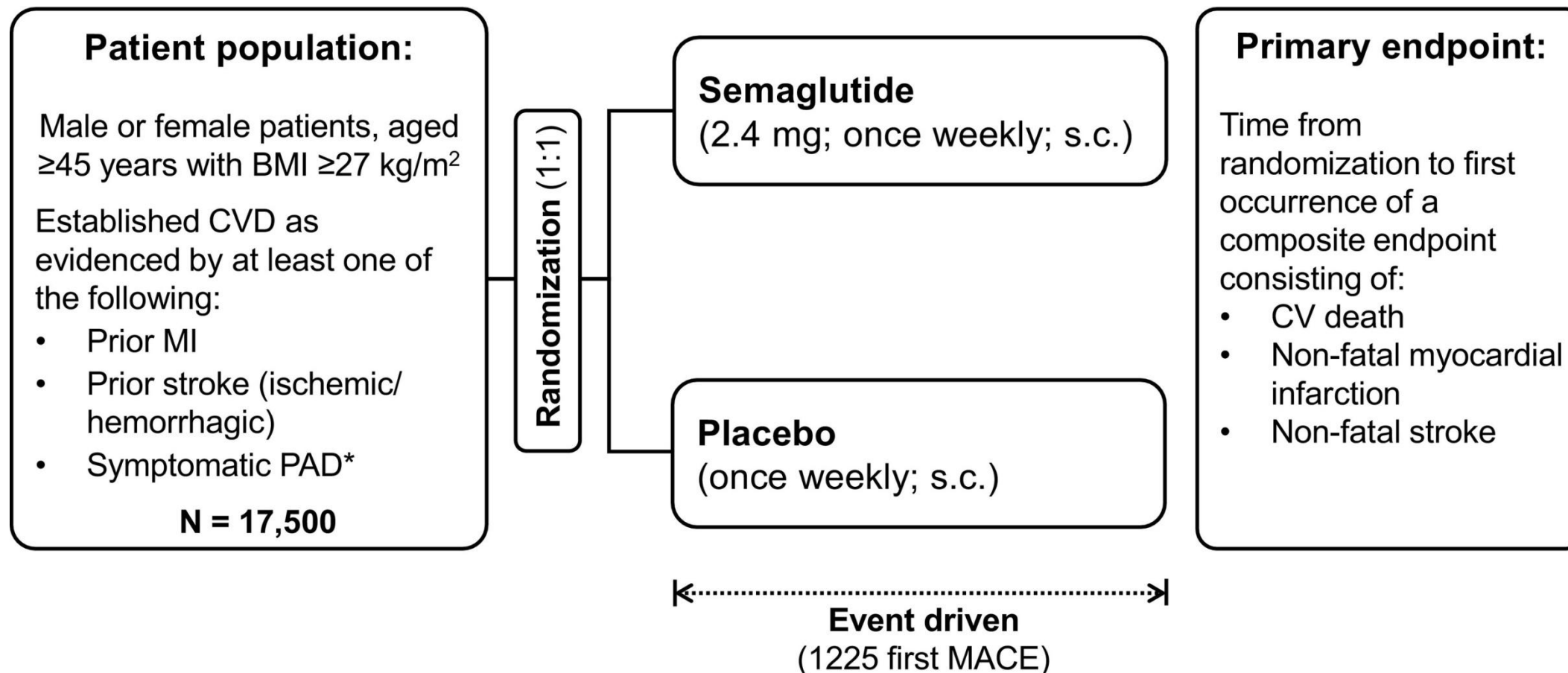
FLOW & SOUL

Onemocnění periferních tepen



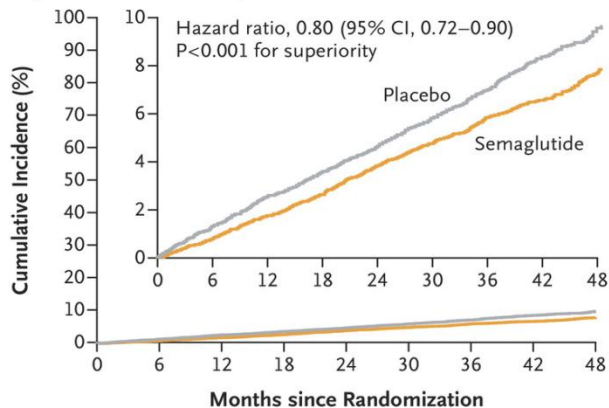
SOUL & STRIDE

SELECT design studie



SELECT – KV výsledky

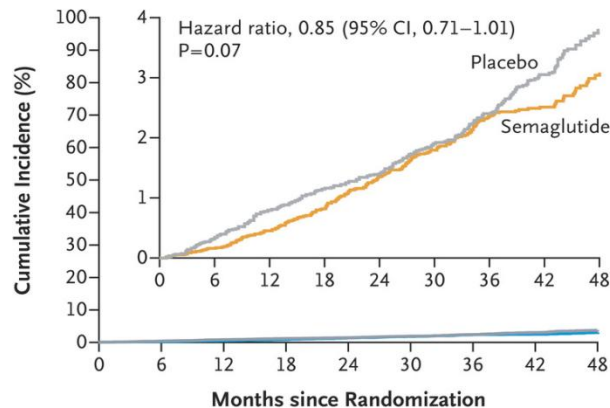
A Primary Cardiovascular Composite End Point



No. at Risk

Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734

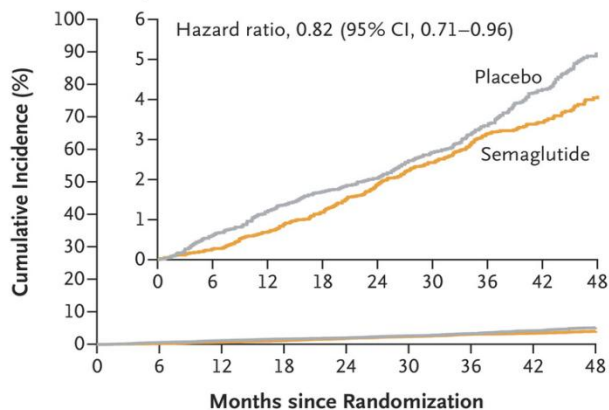
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Placebo	8801	8733	8634	8528	8430	7395	5938	4250	1793
Semaglutide	8803	8748	8673	8584	8465	7452	5988	4315	1832

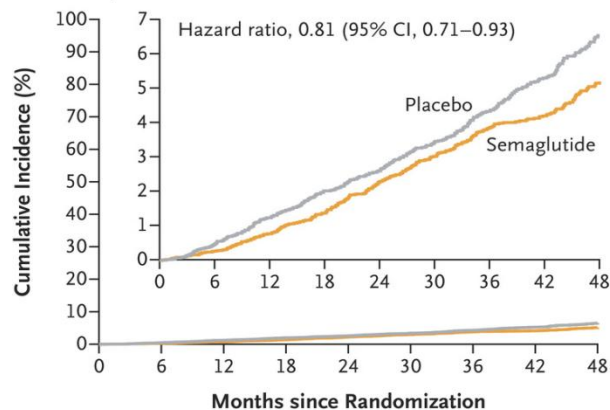
C Heart Failure Composite End Point



No. at Risk

Placebo	8801	8711	8601	8485	8381	7341	5885	4198	1766
Semaglutide	8803	8740	8654	8557	8425	7409	5944	4277	1816

D Death from Any Cause



No. at Risk

Placebo	8801	8733	8634	8528	8430	7395	5938	4250	1793
Semaglutide	8803	8748	8673	8584	8465	7452	5988	4315	1832

20%

snížení rizika
MACE*

**Semaglutid 2,4 mg významně snižuje
riziko MACE[†]**

oproti placebu,[‡] oba přidáné do SoC pro řízení
rizikových faktorů CV, během průměrného
období sledování ~40 měsíců¹



Všechny tři složky

(KV úmrtí, nefatální IM a nefatální
cévní mozková příhoda) přispívají k
tomuto snížení MACE¹



Účinek semaglutidu 2,4 mg na MACE[†] Zdá
se, že je **konzistentní napříč různými
podskupinami pacientů**

MACE-3 components
(relative risk reduction)

28%

**Non-fatal
MI**

15%

CV death

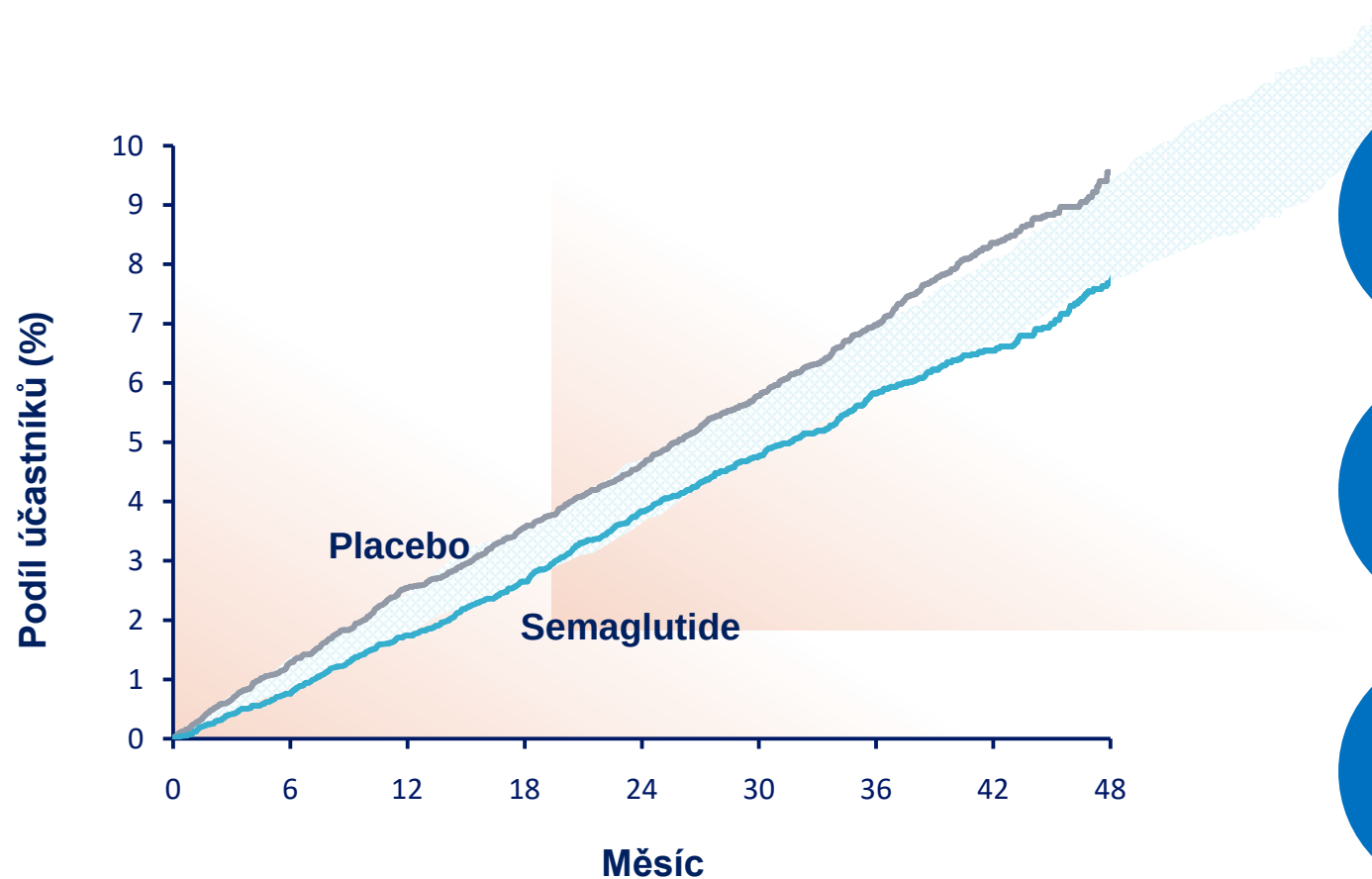
7%

**Non-fatal
stroke**

Statistical
significance
achieved over
length of trial



Snížení rizika MACE je patrné záhy po zahájení léčby, což naznačuje efekt semaglutidu nezávislý na redukci hmotnosti



Významné snížení rizika MACE bylo patrné **3 měsíce*** po zahájení léčby, kdy prům. úbytek hmotnosti dosáhl **~4%¹**



~80 % snížení rizika MACE je dáno **jinými mechanismy než snížení hmotnosti²**



Snížení rizika MACE při léčbě semaglutidem je **nezávislé na změně tělesné hmotnosti³**

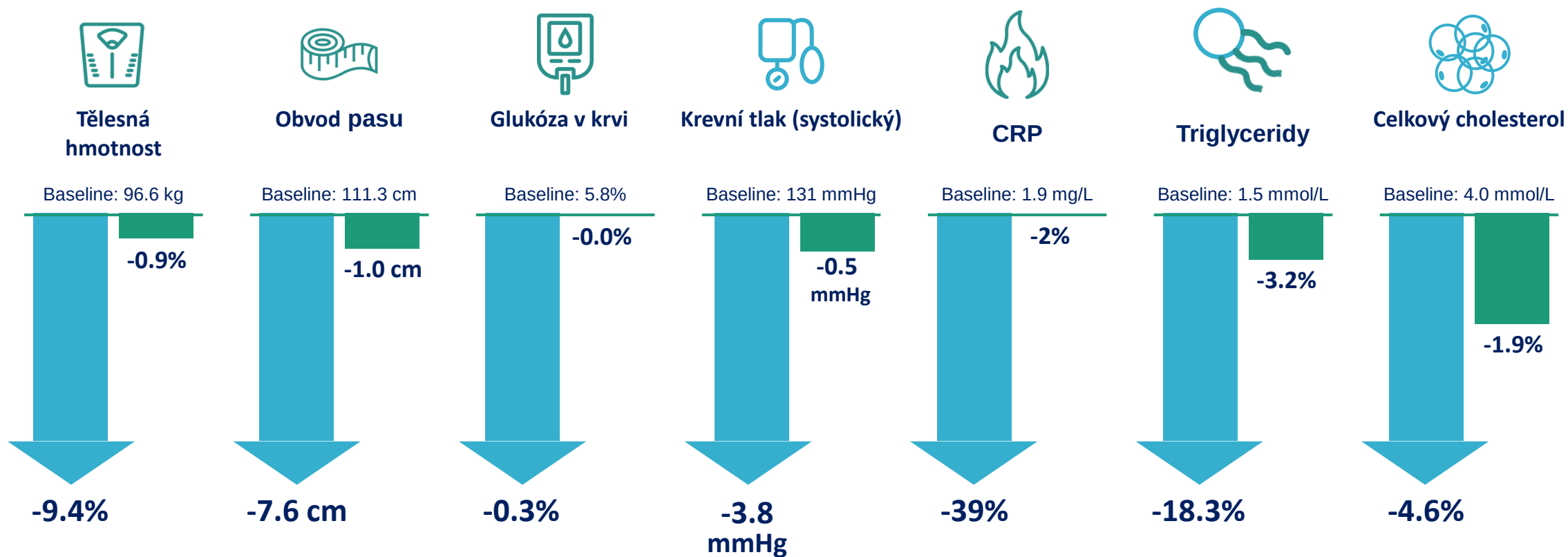
* 12 weeks (HR 0.63; 95% CI, 0.41-0.95)

MACE, major adverse cardiovascular event.

1. Plutzky J et al. Obes Facts. 2025. Abstract. doi.org/10.1159/000545547. Published online. 2. Kahn S. ESC Congress 2024 Presentation. 3. Deanfield J, et al. Obes Facts. 2024;17(suppl 1): 491–2.

Semaglutid 2,4 mg zlepšil několik modifikovatelných rizikových faktorů ve studii SELECT

Změna z výchozí hodnoty na týden 104 ve skupině se semaglutidem 2,4 mg a placebem¹



CRP, C-reactive protein; CV, cardiovascular; SELECT, semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity.

1. Lincoff AM, et al. N Engl J Med. 2023;doi:10.1056/NEJMoa2307563.

Konensus ESC 2024 o obezitě a kardiovaskulárních onemocněních



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) 45, 4063–4098

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae508>

SPECIAL ARTICLE

Diabetes and metabolic disorders

Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement

Konstantinos C. Koskinas^{1,*†}, Emeline M. Van Craenenbroeck^{2,3,*†},
Charalambos Antoniades⁴, Matthias Blüher⁵, Thomas M. Gorter⁶,
Henner Hanssen⁷, Nikolaus Marx⁸, Theresa A. McDonagh^{9,10},
Geltrude Mingrone^{11,12}, Annika Rosengren^{13,14}, Eva B. Prescott^{15,*†},
and the ESC Scientific Document Group

Pharmacological treatment of obesity

Orlistat a bupropion/naltrexon by měli být u pacientů s KVO používány opatrně kvůli mírnému úbytku hmotnosti, omezené KV bezpečnosti a potenciálnímu dlouhodobému KV riziku.

GLP-1 RA jsou účinní při hubnutí a zlepšení KV rizikových faktorů

Semaglutid 2,4 mg jednou týdně je jedinou intervencí na snížení hmotnosti s prokázanou účinností u pacientů s prokázaným KVO bez T2D

Dlouhodobé účinky a udržení účinnosti léků na hubnutí vyžadují další výzkum.

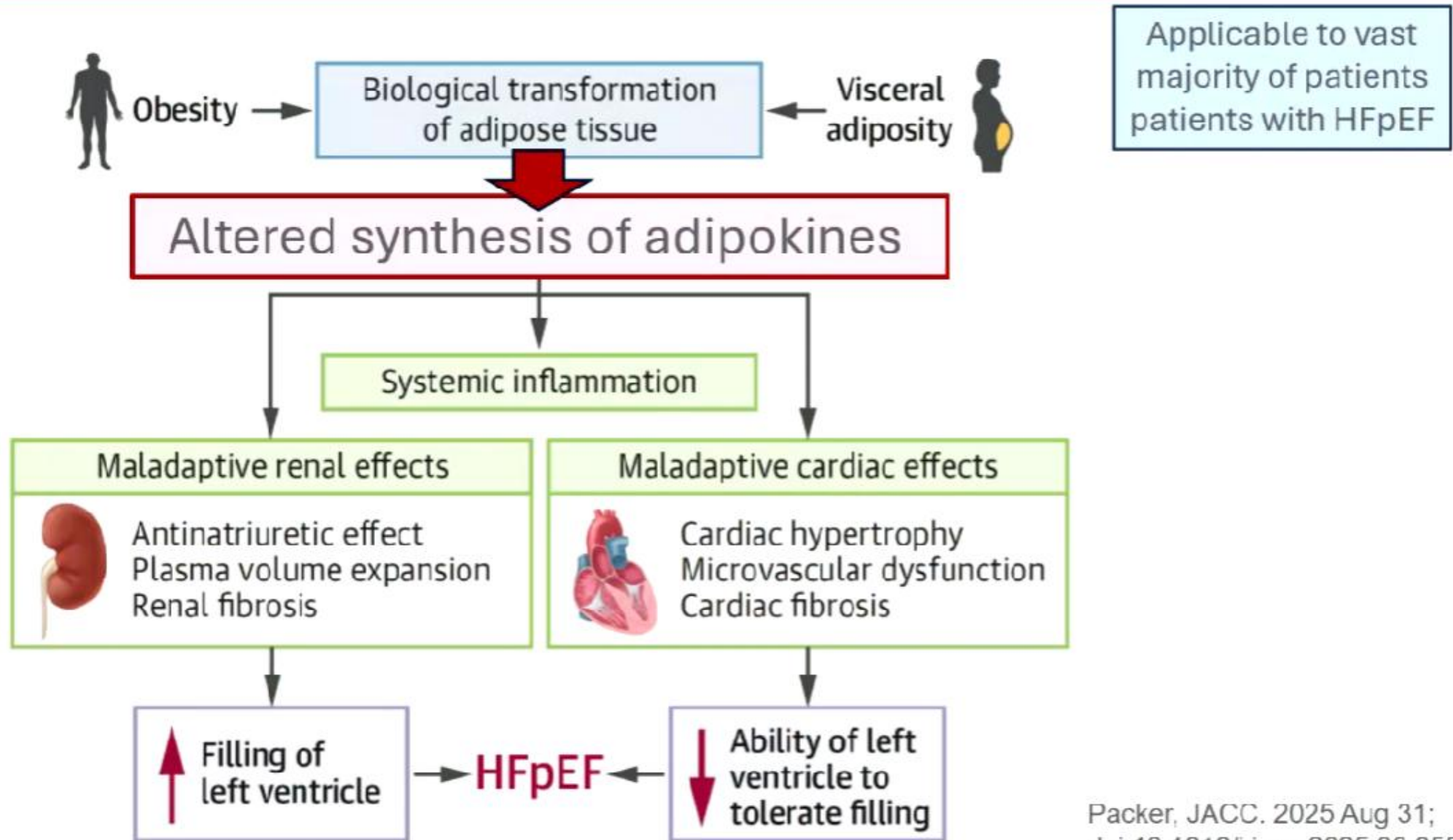
Guidelines ESC 2024 doporučují použití semaglutidu u pacientů s chronickými koronárními syndromy s a bez T2D

2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes

Recommendation	Class of recommendation	Level of evidence
CCS patients with T2D		
GLP-1RAs with proven CV benefit are recommended in patients with T2D and CCS to reduce CV events, independent of baseline or target HbA _{1c} and independent of concomitant glucose-lowering medication	I	A
CCS patients without T2D		
The GLP-1RA semaglutide should be considered in overweight (BMI >27 kg/m ²) or obese CCS patients without diabetes to reduce CV mortality, MI, or stroke	IIa	B

BMI, body mass index; CCS, chronic coronary syndromes; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes.
Vrints C et al. Eur Heart J 2024;45:3415–3537.

Adipokine Hypothesis of HFpEF



Packer, JACC. 2025 Aug 31;
doi.10.1016/j.jacc.2025.06.055

STEP-HFpEF a STEP-HFpEF DM – design studií^{1,2}

STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM

investigated the effects of semaglutide 2.4 mg s.c. once weekly on **physical function, symptoms** and **body weight** in people with the obesity phenotype of HFpEF **with** and **without** T2D



N=529

NYHA II-IV, LVEF $\geq 45\%$,
BMI ≥ 30 kg/m², no T2D

Semaglutide 2.4 mg once weekly + SoC

Placebo once weekly + SoC

Treatment duration 52 weeks



N=616

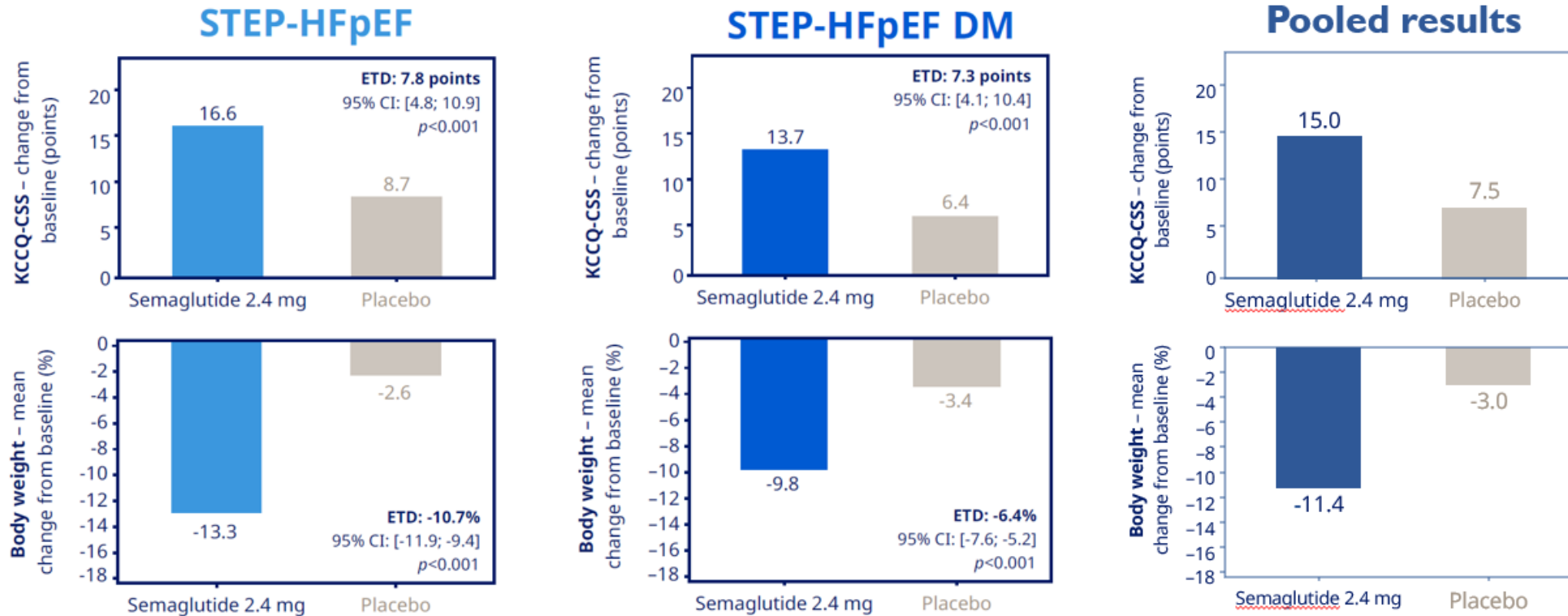
NYHA II-IV, LVEF $\geq 45\%$,
BMI ≥ 30 kg/m², T2D and
HbA_{1c} $\leq 10\%$

Semaglutide 2.4 mg once weekly + SoC

Placebo once weekly + SoC

Treatment duration 52 weeks

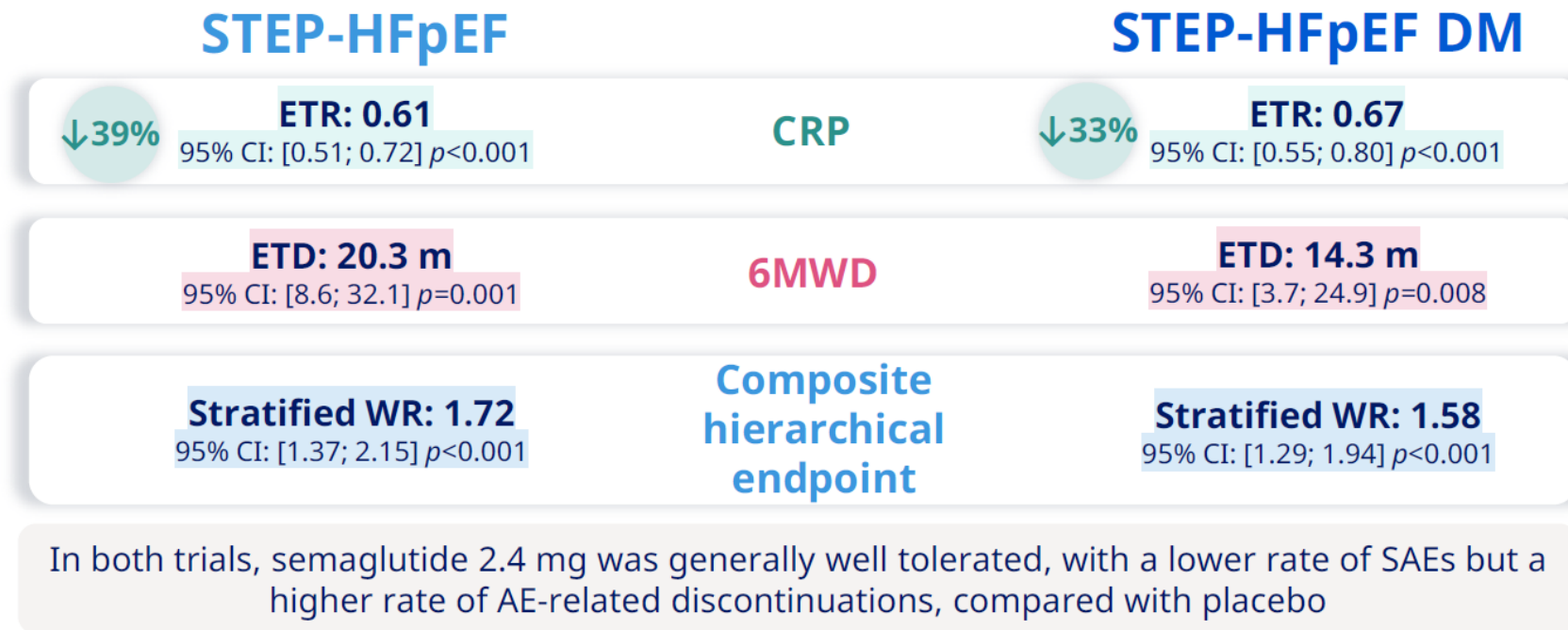
Primární výsledek: významné zlepšení závažnosti symptomů a fyzických omezení (měřeno pomocí KCCQ-CSS) a snížení tělesné hmotnosti¹⁻³



KCCQ – CSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Clinical Summary Score; STEP-HFpEF, Semaglutide treatment effect in people with HFpEF and obesity; DM, diabetes mellitus; ETD, estimated treatment difference; 95% CI, 95% confidence interval

1. Kosiborod MN, Abildstrøm 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; 2. 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; 3. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 2024, doi:10.1016/S0140-6736(24)00469-0

Sekundární ukazatele: významné zlepšení 6MWD, CRP a kompozitního hierarchického ukazatele¹

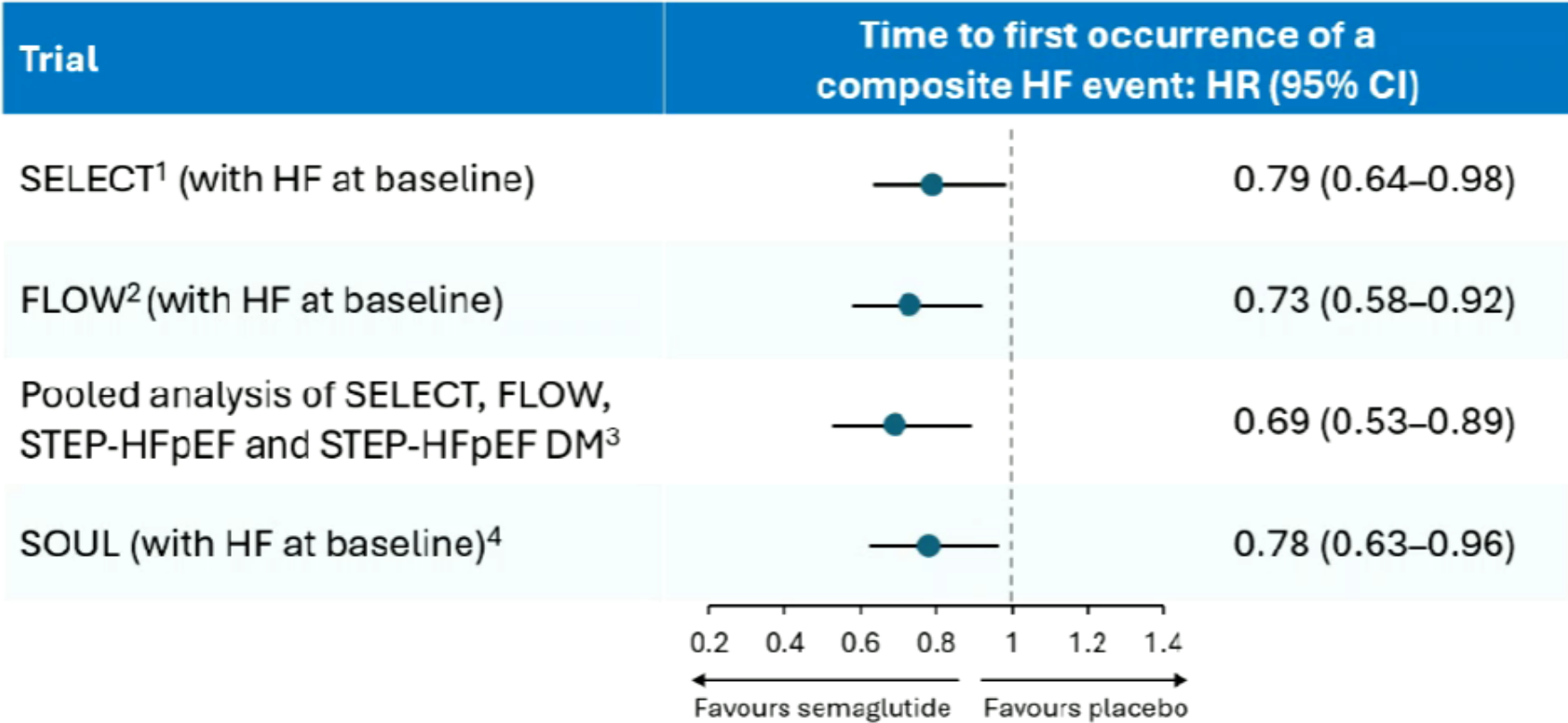
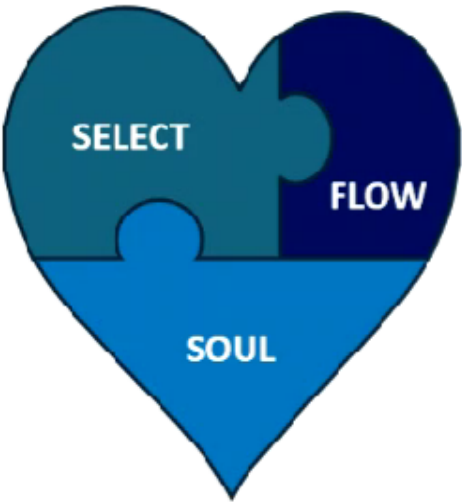


- CRP je zánětlivý parametr, zánět je primárním patofyz. mechanismem tkáňového poškození u HFpEF.^{2,3}
- 6MWD je měření tolerance fyzické zátěže.
- Kompozitní hierarchický ukazatel porovnáván každého pacienta v léčebné větvi s každým pacientem v placebo skupině a sleduje, kdo z nich byl zdravější v 52 T („vítěz“)

6MWD, 6-minute walk distance; CRP, c-reactive protein; STEP-HFpEF, semaglutide treatment effect in people with HFpEF and obesity; DM, diabetes mellitus; ETR, estimated treatment ratio; ETD, estimated treatment difference; WR, win ratio; 95% CI, 95% confidence interval

1. Kosiborod MN, Abildstrøm 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; 2. 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; 3. Gevaert AB et al. *Heart* 2022;108:1342-1350, 3. Paulus WJ et al. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-271

Semaglutid a srdeční selhání



In those with HF at baseline, the results from **SOUL** were aligned with those from **SELECT** and **FLOW**

CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HR, hazard ratio
1. Deanfield et al. Lancet. 2024;404(10454):773-86; 2. Pratley et al. J Am Coll Cardiol. 2024;84(17):1615-28; 3. Kosiborod M, et al. Lancet 2024;404:949–61;
4. See Deanfield et al. Presented at European Society of Cardiology, 2025

Duální GIP a GLP-1 agonisté – přímé a nepřímé účinky

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach

- ↓ Gastric Emptying

Systemic

- ↓ Hyperglycemia

Liver

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↓ Food Intake
- ↓ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↑ Glucagon

Subcutaneous White Adipose Tissue

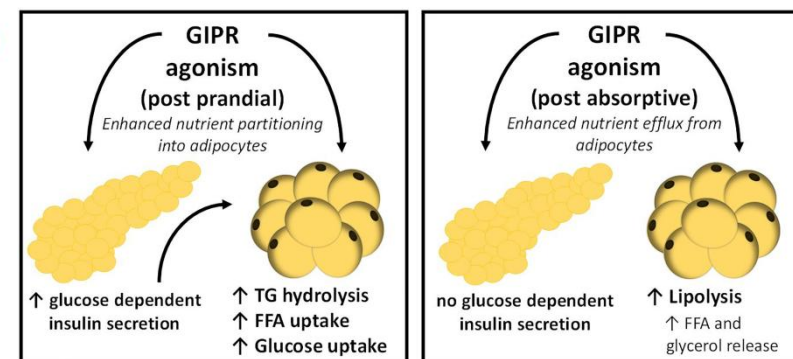
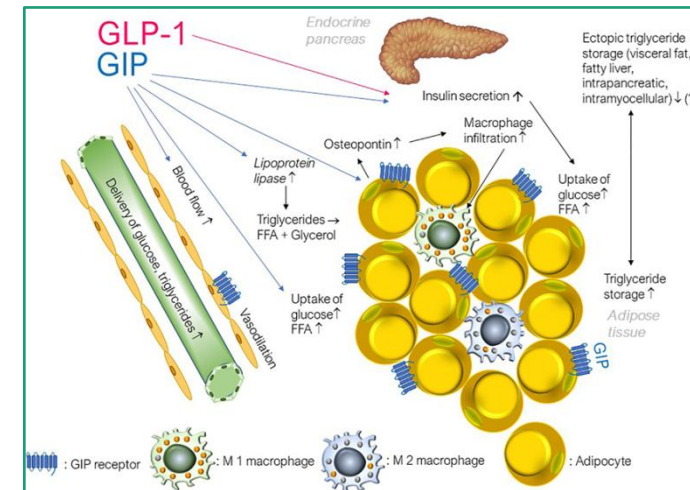
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Lipid Buffering Capacity
- ↑ Blood Flow
- ↑ Storage Capacity
- ↓ Proinflammatory Immune Cell Infiltration

Systemic

- ↓ Hyperglycemia
- ↓ Dietary Triglyceride

Skeletal Muscle

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Metabolic Flexibility
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation



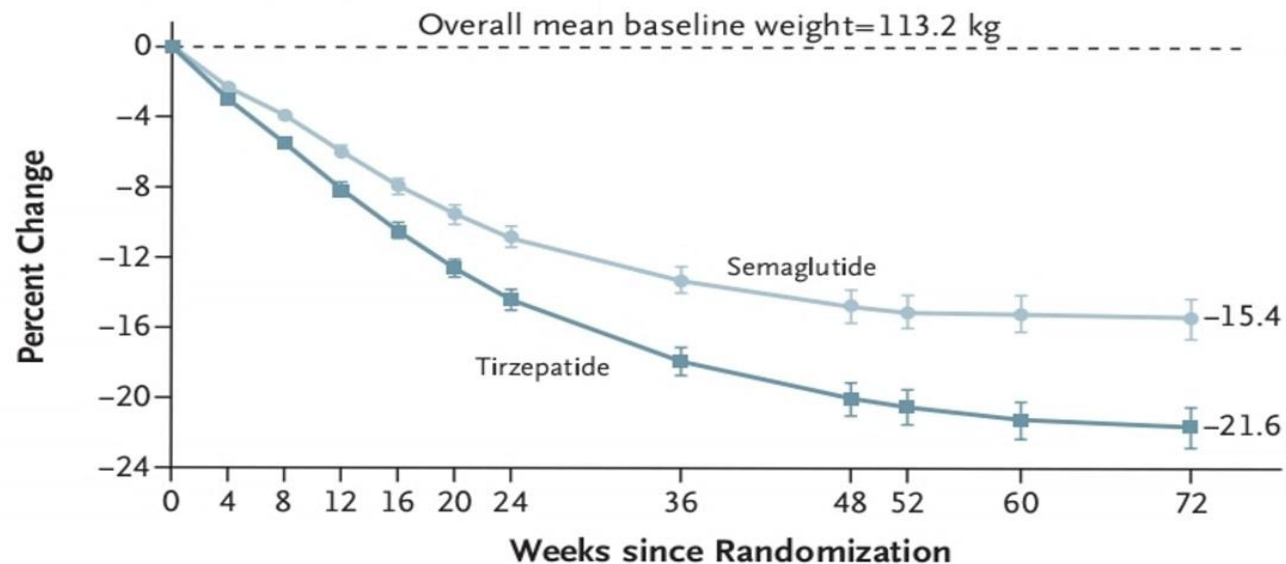
Long-acting GIPR agonism regulation of plasma lipids and glucose under postprandial/hyperglycemic conditions

Long-acting GIPR agonism regulation of plasma lipid metabolism under postabsorptive/fasted conditions

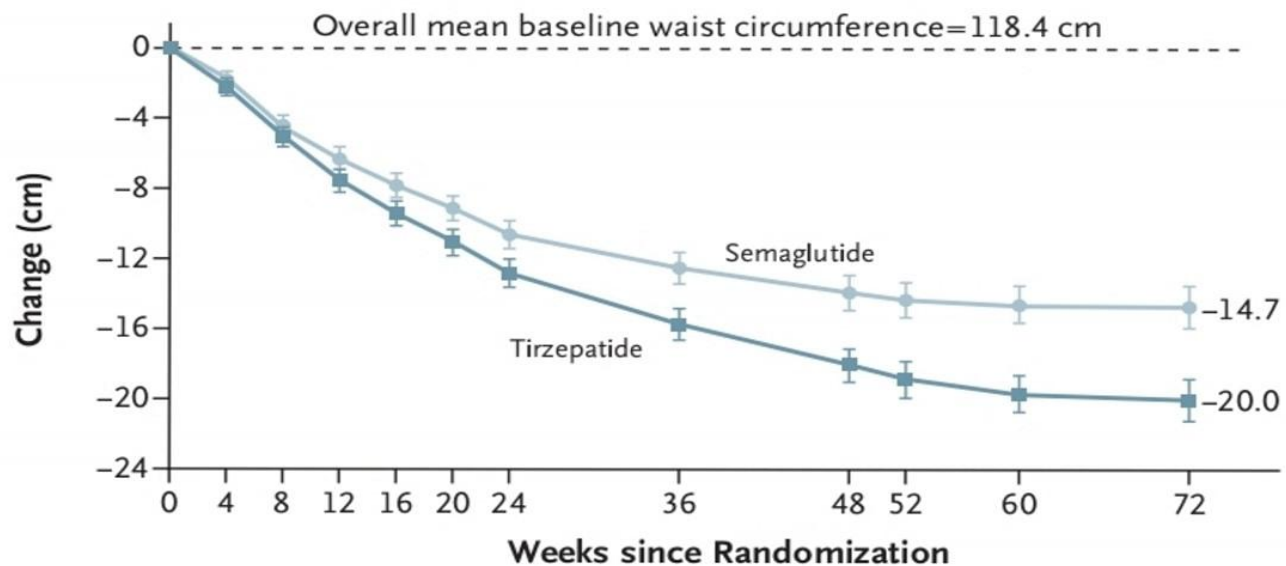
GIP R aktivace: ↓ lipolýzy (↓ VMK, TG), ↑ průtok a ukládání TG do metabolicky „zdravé tukové tkáně“ (PPRγ→GIPR), „zdravá“ adipogeneze, X anorexigenní efekt, snížení cravingu

GIP R + GLP-1 R aktivace: ↑↑ sekrece inzulínu (protektce β-buněk), ↓↓ hmotnost, ↓↓ IR, potlačení prozánětlivých mechanismů

A Change in Body Weight



B Change in Waist Circumference



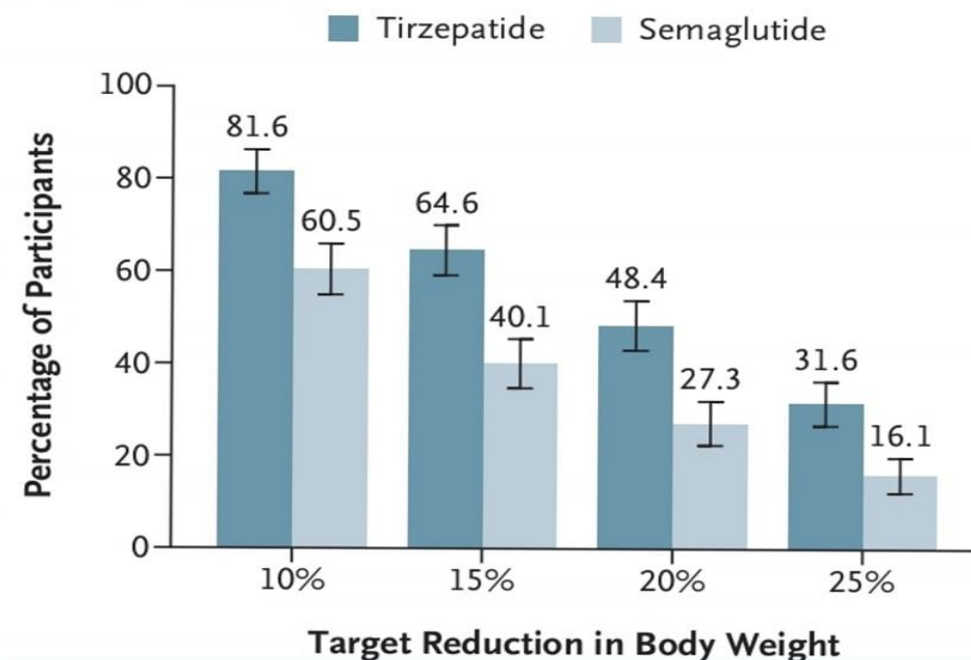
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity

Louis J. Aronne, M.D.,¹ Deborah Bade Horn, D.O.,²
Carel W. le Roux, M.D., Ph.D.,^{3,4} Wayne Ho, M.D.,^{5,6} Beverly L. Falcon, Ph.D.,⁷
Elisa Gomez Valderas, M.Sc.,⁷ Sagar Das, M.Sc.,⁷ Clare J. Lee, M.D., M.H.S.,⁷
Leonard C. Glass, M.D.,⁷ Cagri Senyucel, M.D., Ph.D.,⁷ and Julia P. Dunn, M.D.,⁷
for the SURMOUNT-5 Trial Investigators*

B Weight Reductions



Efekt na lipidy ve studii SURMOUNT-5

(semaglutid versus tirzepatid)

Endpoints	Semaglutide MTD	Tirzepatide MTD	Estimated treatment difference (95% CI)
Change in systolic blood pressure, mmHg	-7.7 (-8.9 to -6.4)	-10.2 (-11.4 to -8.9)	-2.5 (-4.2 to -0.7)
Change in diastolic blood pressure, mmHg	-3.2 (-4.0 to -2.3)	-4.6 (-5.5 to -3.8)	-1.5 (-2.7 to -0.3)
Change in HbA1c, %	-0.39 (-0.42 to -0.36)	-0.50 (-0.53 to -0.47)	-0.10 (-0.15 to -0.06)
Change in fasting serum glucose, mg/dL	-11.6 (-12.4 to -10.7)	-13.4 (-14.2 to -12.5)	-1.8 (-3.1 to -0.6)
Change in fasting insulin, pmol/L	-35.0 (-39.5 to -30.1)	-53.0 (-56.2 to -49.5)	-27.7 (-34.7 to -20.0)
Change in triglycerides, mg/dL	-27.5 (-30.9 to -24.1)	-34.9 (-38.0 to -31.8)	-7.4 (-12.0 to -2.8)
Change in VLDL cholesterol, mg/dL	-5.3 (-6.0 to -4.6)	-6.8 (-7.4 to -6.2)	-1.5 (-2.4 to -0.6)
Change in non-HDL cholesterol, mg/dL	-12.8 (-15.7 to -9.9)	-15.6 (-18.4 to -12.7)	-2.7 (-6.8 to 1.3)
Change in LDL cholesterol, mg/dL	-5.9 (-8.6 to -3.2)	-7.8 (-10.4 to -5.2)	-1.9 (-5.6 to 1.9)
Change in HDL cholesterol, mg/dL	2.9 (2.0 to 3.8)	5.7 (4.8 to 6.7)	2.8 (1.5 to 4.1)

- Efficacy Estimand
 - The CIs have not been adjusted for multiplicity and should not be used to make inferences. Data are LSM (95% CI).
 - CI=Confidence Interval; HbA1c=Glycated Haemoglobin; HDL=High-Density Lipoprotein; LDL=Low-Density Lipoprotein; LSM=Least Squares Mean; MTD=Maximum Tolerated Dose; VLDL=Very-Low-Density Lipoprotein.
- Aronne LJ, et al. *N Engl J Med*. 2025; doi: 10.1056/NEJMoa2416394 (Ahead of print).

SURMOUNT-MMO: Tirzepatide vs Placebo in Adults With Obesity With or at High Risk for ASCVD Without Diabetes

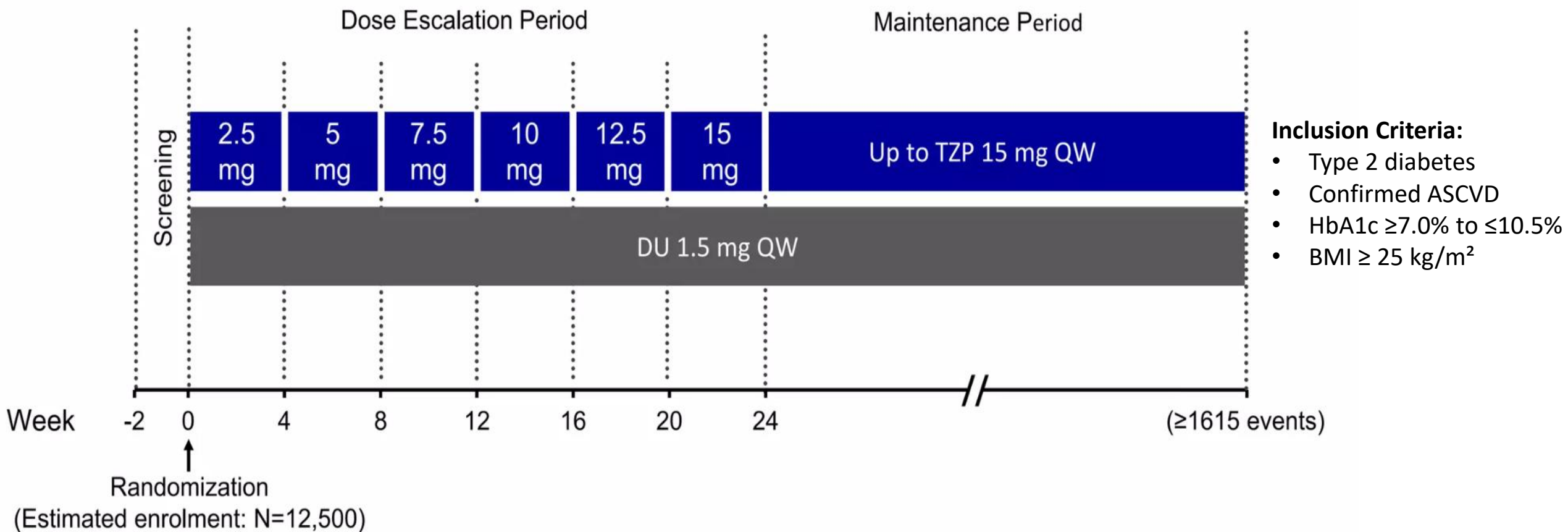
- International, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial



- Primary outcome:** time to first occurrence of death/MI/stroke/coronary revascularization/HF
- Select secondary outcomes:** time to T2D onset, composite renal death/ESRD/eGFR decline, HF events, body weight change

SURPASS CVOT: Versus dulaglutide 1.5 mg

A study to compare the effect of tirzepatide (maximum tolerated dose) vs dulaglutide 1.5 mg on major cardiovascular events in participants with T2D with established CVD



Indirect Estimate of Tirzepatide Effect vs. a Putative Placebo

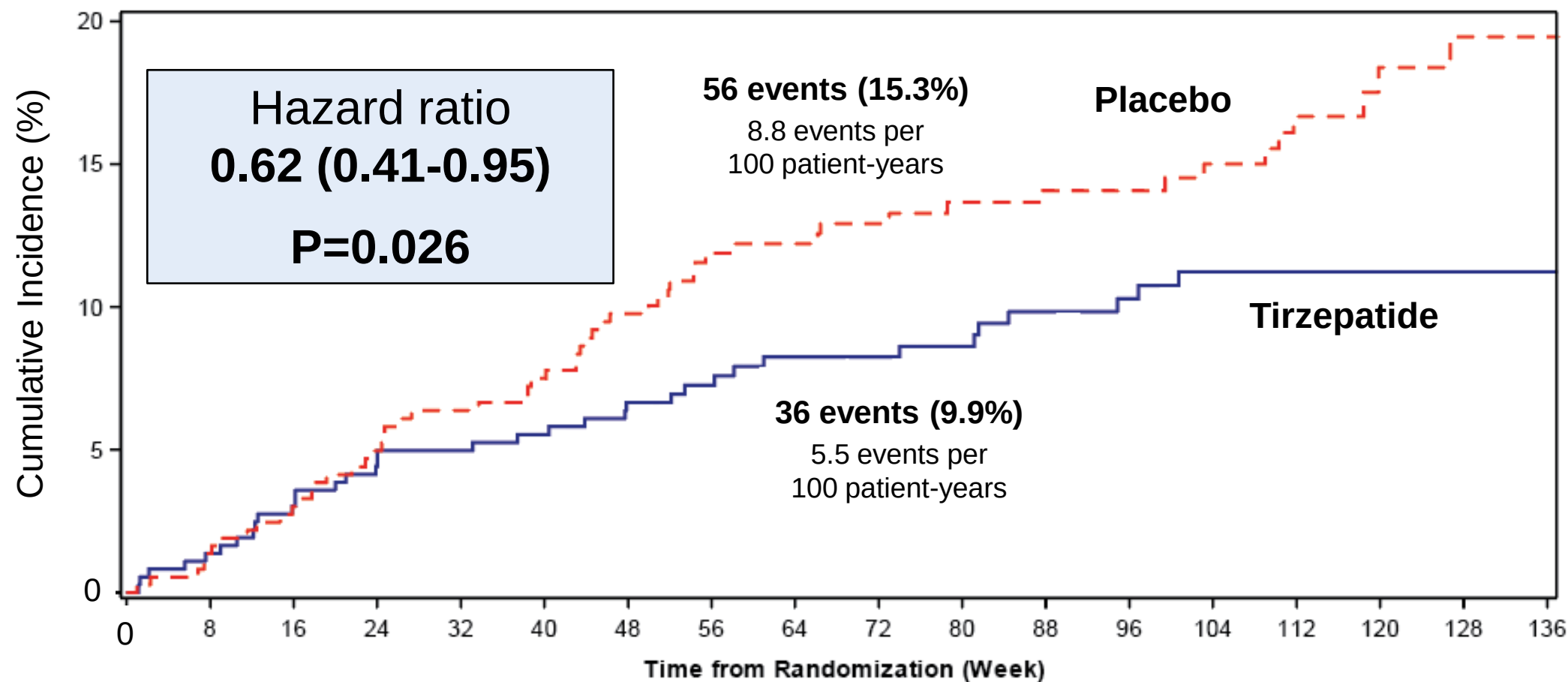
Matched Population of REWIND

REWIND (Dula: 1011, PBO: 1044) ^a SURPASS-CVOT (TZP: 6586, Dula: 6579)		Event Rate (n/100pys) ^b	Adjusted HR (95% CI) ^b p-Value	Adjusted Indirect Estimate of TZP MTD vs. PBO HR (95% CI) ^b p-Value
CV death, MI or stroke				
REWIND	PBO	4.47	0.78 (0.61-1.01), 0.06	0.72 (0.55-0.94), 0.02
	Dula 1.5 mg	3.52		
SURPASS-CVOT	Dula 1.5 mg	3.47	0.92 (0.83-1.01), 0.09	
	TZP MTD	3.19		
CV death, MI, stroke, or coronary revascularization				
REWIND	PBO	5.77	0.91 (0.73-1.12), 0.37	0.80 (0.64-1.01), 0.06
	Dula 1.5 mg	5.23		
SURPASS-CVOT	Dula 1.5 mg	5.07	0.88 (0.81-0.96), 0.003	
	TZP MTD	4.47		
CV death				
REWIND	PBO	2.25	0.85 (0.60-1.20), 0.35	0.75 (0.52-1.09), 0.13
	Dula 1.5 mg	1.92		
SURPASS-CVOT	Dula 1.5 mg	1.58	0.88 (0.77-1.02), 0.09	
	TZP MTD	1.40		
All-cause death				
REWIND	PBO	3.87	0.73 (0.55-0.96), 0.03	0.61 (0.45-0.82), 0.001
	Dula 1.5 mg	2.82		
SURPASS-CVOT	Dula 1.5 mg	2.60	0.84 (0.75-0.94), 0.002	
	TZP MTD	2.18		
CV death or HF events				
REWIND	PBO	3.19	0.77 (0.58-1.03), 0.08	0.70 (0.51-0.96), 0.03
	Dula 1.5 mg	2.46		
SURPASS-CVOT	Dula 1.5 mg	2.16	0.91 (0.80-1.02), 0.12	
	TZP MTD	1.96		

See Notes section for all footnotes. SURPASS-CVOT scientific disclosure, oral presentation at EASD Congress Vienna, Austria, on 18th September 2025. Note: Tirzepatide is not approved for use in patients to reduce the risk of cardiovascular events

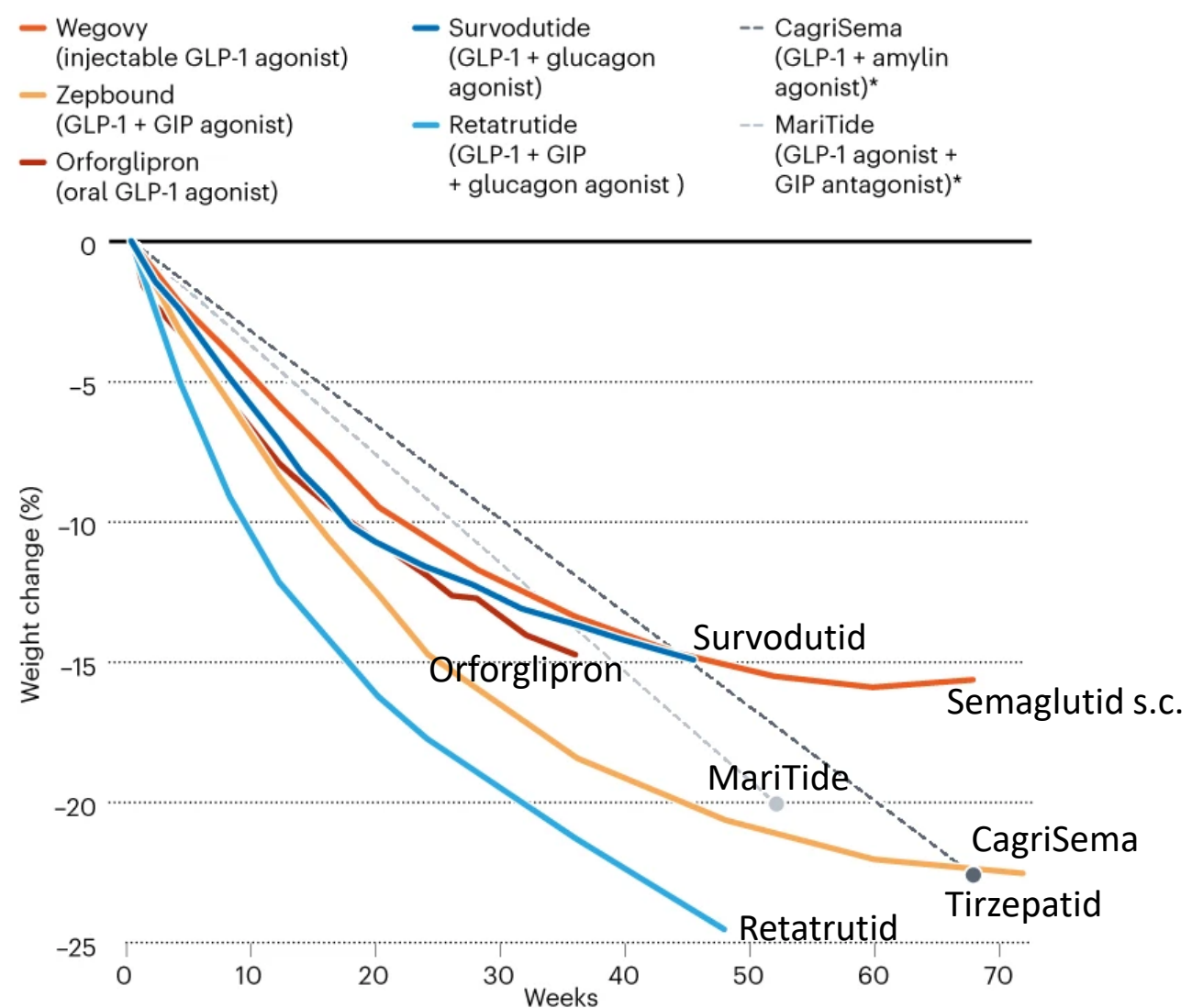
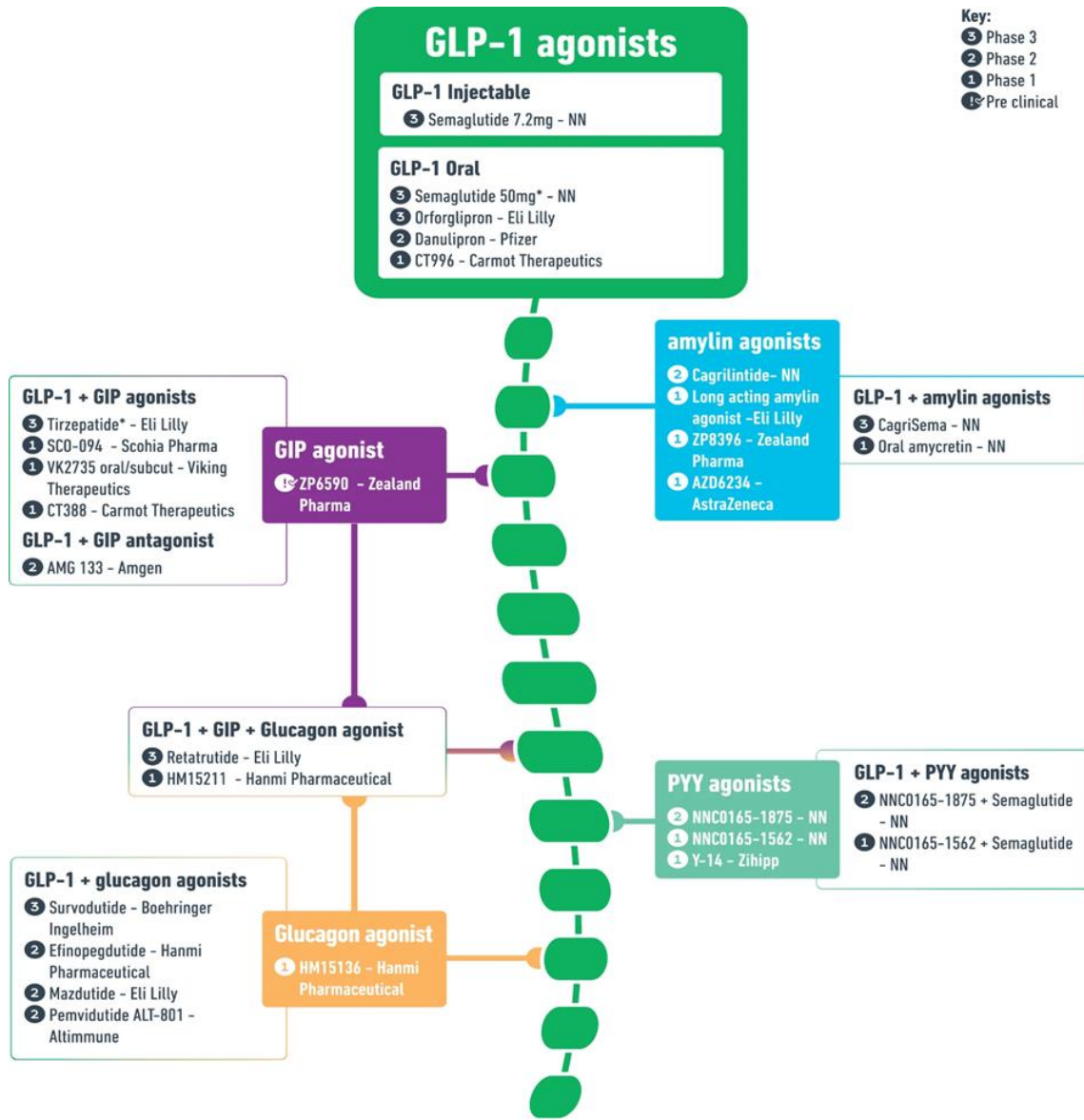
KV úmrtí nebo zhoršení HF (studie SUMMIT, HFpEF)

15 mg s.c./týden tirzepatid vs placebo, u jedinců s HFpEF a BMI > 30 kg/m²



Tirzepatide	364	359	349	344	340	338	333	284	275	251	228	220	196	167	146	105	82
Placebo	367	361	349	339	332	328	318	268	259	240	219	215	195	165	145	94	73

Budoucnost inkretinové terapie obezity...



*Data are from company reports of the most recent trials, with no intermediate data available for CagriSema (cagrilintide and semaglutide) or MariTide (maridebart cafraglutide). Data are not placebo-adjusted. GLP-1; glucagon-like peptide 1, GIP; gastric inhibitory polypeptide.

Závěry:

- Obezita a nadváha jsou spojeny se zvýšením KV rizika
- Inkretinová léčba spojená s redukcí hmotnosti je spojena se zlepšením úrovně kardiometabolických RF (glykémie, dyslipidémie, hypertenze, chr. zánět)
- Semaglutid má nejrobustnější evidenci o redukcí KV rizika u nemocných DM 2. typu (SUSTAIN-6, FLOW, SOUL, PIONEER-6,) a studie SELECT je první randomizovanou studií u nemocných v sekundární prevenci s nadváhou nebo obezitou prokazující pozitivní ovlivnění prognózy antiobezitikum, efekt semaglutidu v dávce až 2,4 mg týdně přinesl zlepšení prognózy nad očekáváním dosaženého poklesu váhy nebo změn obvodu pasu
- Tirzepatid prokazatelně snižuje KV riziko u nemocných s DM 2. typu (SURPAS-CVOT), KV studie u nemocných s nadváhou nebo obezitou probíhá (SOURMOUNT-MMO)
- Semaglutid (STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM) i tirzepatid (SUMMIT) zlepšují symptomy a fyzická omezení související se srdečním selháním u pacientů s HFpEF souvisejícím s obezitou ve srovnání s placebem
- Dá se předpokládat, že i další inkretinovaná léčba obezity povede k redukcí KV rizika (SYNCHRONIZE-CVOT, MARITIME-CV, TRIUMPH Outcomes, REDEFINE-3 – CVOT, a další)

