proLékaře.cz | 15.7.2025

Novinky z 83. konferencie Americkej diabetologickej spoločnosti

News from the 83rd Conference of the American Diabetes Association

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), LF UPJŠ v Košiciach

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | ivan.tkac@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie 25. 10. 2023

83. konferencia Americkej diabetologickej spoločnosti (ADA) sa konala v dňoch 22.–26. júna 2023 v San Diegu v Kalifornii. Na konferencii bola doslova explózia nových zaujímavých poznatkov týkajúcich sa hlavne využitia inkretínových mimetík v liečbe diabetu a obezity. Okrem už používanej skupiny agonistov GLP1-receptorov (GLP1-RA) boli prezentované práce týkajúce sa využitia biagonistov a triagonistov hormonálnych receptorov, ako aj depotného inzulínu aplikovateľného raz týždenne.

Agonisty GLP1-receptorov

Semaglutid

V rámci Konferencie ADA 2023 boli prezentované dve štúdie fázy 3, v ktorých boli aplikované vyššie dávky perorálneho semaglutidu ako v predchádzajúcich štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti. V štúdii **PIONEER PLUS** boli porovnávané dávky 14 mg, 25 mg a 50 mg/deň ako prídavná liečba u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou. Priemerný vek pacientov bol 58 rokov a priemerné trvanie diabetu 9,3 roka. Primárnym výsledkom bola zmena HbA_{1c} po 52 týždňoch liečby vyhodnocovaná na základe princípu „intention-to-treat" (úmysel liečiť), čiže aj so zaradením do hodnotenia tých pacientov, ktorí neukončili užívanie študijnej medikácie. Takých bolo 16 % užívajúcich dávku 14 mg, 21 % užívajúcich 25 mg a 19 % užívajúcich 50 mg denne.

Bol pozorovaný stupňovitý nárast účinku v závislosti od vyššej dávky perorálneho semaglutidu. Kým v skupine pacientov s dávkou 14 mg sa znížila hladina HbA_{1c} v priemere o 1,5 %, v skupine s dávkou 25 mg to bolo o 1,8 % a v skupine s najvyššou dávkou 50 mg denne bola redukcia HbA_{1c} v priemere o 2,0 %. Podobný bol aj stupňovitý efekt na telesnú hmotnosť, pri ktorej bola priemerná redukcia 4,7 kg (14 mg) ; 7,3 kg (25 mg) a 8,5 kg (50 mg dávka). Rozdiely v HbA_{1c} a hmotnosti boli štatisticky významné medzi skupinami užívajúcimi 25 mg a 50 mg denne a skupinou užívajúcou dávku 14 mg denne [1].

V ďalšej štúdii prezentovanej na ADA 2023 pod názvom **OASIS 1** bola najvyššia perorálna dávka semaglutidu 50 mg/deň v porovnaní s placebom bola testovaná v súbore 667 jedincov s nadváhou alebo obezitou bez diabetu. Išlo tiež o randomizovanú štúdiu fázy 3 v trvaní 68 týždňov. Zaradení jedinci mali vysoké kardiovaskulárne riziko. Ženy predstavovali 73 % študijnej populácie, ktorej priemerný vek bol 50 rokov, priemerná hmotnosť 105,4 kg a priemerný BMI 37,5 kg/m^2. Spoločnými primárnymi výsledkami štúdie boli priemerná percentuálna zmena telesnej hmotnosti a podiel pacientov, ktorí po 68 týždňoch trvania štúdie dosiahli pokles telesnej hmotnosti o 5 %.

V skupine liečenej dávkou semaglutidu 50 mg bol po 52 týždňoch liečby pozorovaný pokles telesnej hmotnosti z počiatočných 104,5 kg o 15,1 %. V porovnaní s placebom došlo k zníženiu hmotnosti o 12,7 %, čomu zodpovedal rozdiel v poklese telesnej hmotnosti o 13 kg. Podiel účastníkov štúdie, ktorý dosiahli pokles hmotnosti o viac ako 5 %, bol 85 % v skupine užívajúcej semaglutid a 26 % v placebovej skupine. Z konfirmačných sekundárnych výsledkov bolo v skupine liečenej semaglutidom pozorované zníženie telesnej hmotnosti o viac ako 10 % u 69 % účastníkov v porovnaní s 12 % na placebe, zníženie hmotnosti o viac ako 15 % u 54 % jedincov v porovnaní so 6 % na placebe a zníženie hmotnosti o viac ako 20 % u 34 % jedincov v porovnaní s 3 % na placebe [2].

Orforglipron

Orforglipron je nepeptidový GLP1-RA, ktorý sa užíva raz denne. Do štúdie 2. fázy bolo zaradených 272 účastníkov s obezitou a aspoň jednou komorbiditou, ktorí nemali diabetes. Participanti štúdie boli randomizovaní na liečbu orforglipronom v dávke 12; 24; 34 alebo 48 mg, alebo na placebo. Trvanie štúdie bolo 26 týždňov a primárny výsledok bol pokles telesnej hmotnosti po 26 týždňoch.

proLékaře.cz | 15.7.2025

Na začiatku štúdie bola priemerná telesná hmotnosť 108,7 kg a priemerný BMI bol 37,9 kg/m². V 26. týždni sa priemerná redukcia telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote pohybovala od -8,6 % do -12,6 % v jednotlivých kohortách s rozličnými dávkami orforglipronu a v skupine s placebom bol zníženie -2,0 %. Zníženie hmotnosti o najmenej 10 % do 36. týždňa sa pozorovalo u 46 až 75 % účastníkov pri jednotlivých dávkach, ktorí dostávali orforglipron, v porovnaní s 9 %, ktorí dostávali placebo. Bezpečnostný profil orforglipronu bol v súlade s bezpečnostným profilom triedy GLP1-RA [3].

Kombinované agonisty a biagonisty hormonálnych receptorov

KagriSema

Ďalšou možnosťou, ako zvýšiť účinnosť semaglutidu na redukciu HbA_{1c} a telesnej hmotnosti, je jeho kombinácia s amylínovým analógom kagrilintidom (KagriSema). Amylín je hormón secernovaný pankreatickými betabunkami spolu s inzulínom ako odpoveď na príjem nutrientov. Kagrilintid je prvý dlhodobo účinkujúci amylínový analóg.

Do štúdie 2. fázy v trvaní 32 týždňov bolo zaradených 92 pacientov s DM2T s BMI ≥ 27 kg/m² užívajúcich metformín, ktorí mohli mať v liečbe aj inhibítor SGLT2. Pacienti boli randomizovaní na liečbu semaglutidom, kagrilintidom alebo kombináciou KagriSema. Obidva lieky boli titrované do maximálnej dávky 2,4 mg. Primárnym výsledkom bola zmena hladiny HbA_{1c}, sekundárnymi výsledkami bola redukcia telesnej hmotnosti, plazmatickej glukózy nalačno, parametre kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM – Contunuous Glucose Monitoring) a bezpečnosť. Analýzy účinnosti sa vykonali u všetkých účastníkov, ktorí sa podrobili randomizácii, a analýzy bezpečnosti sa vykonali u všetkých účastníkov, ktorí sa podrobili randomizácii a dostali aspoň jednu dávku skúšobného lieku.

92 účastníkov bolo randomizovaných na liečbu KagriSema (n = 31), semaglutid (n = 31) alebo kagrilintid (n = 30). Priemerná zmena HbA_{1c} od východiskovej hodnoty do 32. týždňa (KagriSema -2,2 %; semaglutid -1,8 %; kagrilintid -0,9 %) bola signifikantne väčšia pri liečbe KagriSema v porovnaní s kagrilintidom, ale nie v porovnaní so semaglutidom. Liečba KagriSema viedla aj k zlepšeniu parametrov CGM. Priemerná zmena telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do 32. týždňa (KagriSema -15,6 %; semaglutid -5,1 %; kagrilintid -8,1 %) bola signifikantne väčšia pri KagriSema oproti semaglutidu aj kagrilintidu. Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie vyskytovali mierne alebo stredne závažné gastrointestinálne nežiaduce udalosti, nebola hlásená žiadna hypoglykémia 2. alebo 3. stupňa [4].

Tirzepatid

Tirzepatid je biagonista GLP1-RA a GIP-receptorov. Na konferencii ADA boli prezentované výsledky dvoch štúdií. **SURMOUNT-2** bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3. Dospelí pacienti s diabetom s BMI ≥ 27 kg/m² a HbA_{1c} 7–10 % boli randomizovaní na liečbu subkutánnym tirzepatidom v dávkach 10 mg alebo 15 mg raz týždenne, alebo placebom počas 72 týždňov. Koprimárne výsledky boli percentuálna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote a zníženie telesnej hmotnosti o 5 % alebo viac.

938 osôb bolo randomizovaných a dostalo aspoň jednu dávku tirzepatidu 10 mg, tirzepatidu 15 mg alebo placeba. Východisková priemerná telesná hmotnosť bola 100,7 kg, BMI 36,1 kg/m² a HbA_{1c} 8,0 %. Priemerná zmena telesnej hmotnosti v 72. týždni v porovnaní s placebom bola pri tirzepatide 10 mg -9,6 % a pri tirzepatide 15 mg -11,6 %. Viac pacientov liečených tirzepatidom v porovnaní s placebom dosiahlo prahové hodnoty zníženia telesnej hmotnosti o ≥ 5 % (79 %, resp. 83 % oproti 32 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti pri tirzepatide súviseli s gastrointestinálnym traktom a prejavovali sa ako nauzea, hnačka a vracanie. Závažné nežiaduce udalosti hlásilo celkovo 7 % účastníkov a v skupine s tirzepatidom 10 mg sa vyskytli dve úmrtia, ktoré skúšajúci nedávali úmrtia do súvislosti so študijnou liečbou [5].

Survodutid

Survodutid je nový biagonista GLP1-RA a glukagón (GKG). Bol skúšaný v 46 týždňov trvajúcej štúdii 2. fázy v súbore 387 jedincov s BMI ≥ 27 kg/m². Účastníci boli randomizovaní na dávky survodutidu 0,6 mg; 2,4 mg; 3,6 mg; 4,8 mg alebo na placebo. Pri dávke 4,8 mg bol zaznamenaný vyšší pokles telesnej hmotnosti o 12,1 % v porovnaní s placebom. Na konci štúdie 83 % jedincov užívajúcich survodutid dosiahlo pokles telesnej hmotnosti aspoň o 5 % v porovnaní so štvrtinou na liečbe placebom [6].

Triagonista hormonálnych receptorov

Retatrutid

Retatrutid je triagonista receptorov GIP, GLP1-RA a GKG. Stimulácia glukagónových receptorov zvyšuje energetický výdaj a mala byť mať prídavný efekt na zníženie telesnej hmotnosti. Na konferencii ADA 2023 boli prezentované výsledky dvoch štúdií s retatrutidom.

Do prvej štúdie 2. fázy boli zaradení 281 pacienti s DM2T s hodnotami HbA_{1c} v rozmedzí 7–10 % a BMI 25–50 kg/m². Vhodní pacienti boli liečení iba režimovými opatreniami alebo stabilnou dávkou metformínu ≥ 1 000 mg denne minimálne počas 3 mesiacov pred skríningom. Pacienti boli randomizovaní na subkutánnu liečbu raz týždenne placebom, dulaglutidom 1,5 mg alebo retatrutidom v dávkach 0,5 mg; 4 mg; 8 mg a 12 mg. Primárnym výsledkom bola redukcia HbA_{1c} po 24 týždňoch liečby a sekundárnymi výsledkami boli zmeny HbA_{1c} a telesnej hmotnosti po 36 týždňoch liečby.

Po 24 týždňoch liečby viedla liečba retatrutidom k zníženiu HbA_{1c} v porovnaní s placebom o 1,3 % pri dávke

proLékaře.cz | 15.7.2025

4 mg, o 1,9 % pri dávke 8 mg a o 2,0 % pri dávke 12 mg. Dávka 12 mg viedla v porovnaní s dulaglutidom 1,5 mg k vyššej redukcii HbA_{1c} o 0,6 %. Po 36 týždňoch liečby bolo zistené zníženie telesnej hmotnosti o pri dávke retatrutidu 12 mg o 13,9 kg v porovnaní s placebom a o 15,2 kg v porovnaní s dulaglutidom. Vedľajšie gastrointestinálne účinky ako nauzea, zvracanie, hnačka a zápcha boli pozorované u 35 % pacientov liečených retatrutidom [7].

Okrem štúdie u diabetikov boli prezentované výsledky dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie 2. fázy, ktorej sa zúčastnilo 338 dospelých jedincov, ktorí mali BMI > 30 kg/m^2 alebo BMI 27–30 kg/m^2 plus aspoň jedno ochorenie súvisiace s hmotnosťou, ale nemali diabetes. Účastníci boli randomizovaní na podávanie subkutánneho retatrutidu v dávkach 1 mg; 4 mg; 8 mg; 12 mg alebo placeba raz týždenne počas 48 týždňov. Primárnym výsledkom bola percentuálna zmena telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do 24 týždňov, sekundárnym výsledkom bola redukcia telesnej hmotnosti po 48 týždňoch liečby.

Priemerná percentuálna zmena telesnej hmotnosti v 24. týždni v skupinách s retatrutidom v porovnaní s placebom bola -5,6 % v skupine s 1 mg; -11,3 % v skupine so 4 mg; -15,7 % v skupine s 8 mg a -15,9 % v skupine s 12 mg. Po 48 týždňoch bola priemerná percentuálna zmena v skupinách s retatrutidom -6,6 % v skupine s 1 mg; -15,0 % v skupine so 4 mg; -20,7 % v skupine s 8 mg a -22,1 % v skupine s 12 mg. Najčastejšie nežiaduce udalosti v skupinách s retatrutidom boli gastrointestinálne: tieto udalosti súviseli s dávkou, boli väčšinou miernej až strednej závažnosti a čiastočne sa zmiernili nižšou začiatočnou dávkou (2 mg oproti 4 mg). Zvýšenie srdcovej frekvencie v závislosti od dávky dosiahlo vrchol v 24. týždni a potom sa znížilo [8].

Nová generácia inzulínov

Inzulín ikodek

Inzulín ikodek je prvý depotný inzulín s týždňovým účinkom. Počas konferencie boli prezentované výsledky 2 štúdií fázy 3a, ktoré boli súčasťou programu ONWARDS. V štúdii **ONWARDS 1** bola porovnávaná liečba ikodekom 1-krát týždenne s liečbou inzulínom glargín U100 1-krát denne. Do štúdie v trvaní 78 týždňov bolo zaradených 984 pacientov s DM2T s HbA_{1c} v pásme 7–11 %, ktorí predtým neužívali inzulín. Pacienti boli randomizovaní na liečbu ikodekom alebo glargínom U100. Primárnym výsledkom štúdie bola redukcia HbA_{1c} do začiatku štúdie po 52. týždeň. Konfirmačným sekundárnym výsledkom bolo percento času stráveného v glykemickom rozmedzí 3,9–10,0 mmol/l v týždňoch 48–52.

Priemerné zníženie HbA_{1c} po 52 týždňoch liečby bolo signifikantne väčšie pri liečbe ikodekom (z 8,50 % na 6,93 %, priemerná redukcia 1,55 %) v porovnaní s liečbou glargínom U100 (z 8,44 % na 7,12 %, priemerná redukcia 1,35 %). Percento často stráveného v glykemickom rozmedzí 3,9–10 mmol/l bolo signifikantne vyššie pri inzulíne ikodek v porovnaní glargínom (72 % vs 67 %). Výskyt kombinovaných a klinicky signifikantných hypoglykémií bol numericky vyšší u pacientov liečených ikodekom, ale nelíšil sa signifikantne po 52 týždňoch liečby (0,30 vs 0,16 príhod na rok expozície pacientov). Výskyt ostatných nežiaducich účinkov liečby bol v oboch skupinách podobný [9].

V štúdii **ONWARDS 3** bola porovnávaná liečba inzulínom ikodek 1-krát týždenne s liečbou degludekom 1-krát denne. Do štúdie bolo zaradených 588 pacientov s DM2T liečených neinzulínovým antidiabetikami, ktorí mali hodnoty HbA_{1c} v pásme 7–11 %. Primárnym výsledkom bola zmena v hladine HbA_{1c} medzi začiatkom štúdie a 26. týždňom, pričom hranica noninferiority bola definovaná ako rozdiel 0,3 % medzi skupinami.

Priemerné hodnoty HbA_{1c} klesli u pacientov liečených ikodekom po 26 týždňoch liečby z 8,6 % na 7,0 % (rozdiel 1,6 %) a u pacientov liečených degludekom z 8,5 % na 7,2 % (rozdiel 1,3 %). Bol teda pozorovaný väčší efekt liečby ikodekom ako z hľadiska noninferiority, tak aj superiority. Neboli pozorované signifikantné rozdiely medzi skupinami v znížení glykémie nalačno, dávky inzulínu ani telesnej hmotnosti (+2,8 kg ikodek vs +2,3 kg degludek). Výskyt hypoglykémií 2. a 3. stupňa bol štatisticky vyšší v skupine pacientov, ktorí dostávali ikodek v porovnaní s pacientmi na degludeku v priebehu 26 týždňov liečby (0,35 vs 0,12 príhody na rok expozície pacientov). Výskyt ostatných nežiaducich účinkov liečby bol v oboch skupinách podobný [10].

Literatúra

1. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. Lancet 2023; 402(10403): 693–704. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(23)01127–3>-

2. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD et al. [OASIS 1 Investigators]. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 402(10403): 705–719. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(23)01185–6>.

3. Wharton S, Blevins T, Connery L et al. [GZGI Investigators]. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. N Engl J Med 2023; 389(10): 877–888. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2302392>.

4. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet 2023; 402(10403): 720–730. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(23)01163–7>.

5. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM et al. [SURMOUNT-2 Investigators]. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 402(10402): 613–626. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(23)01200-X>.

6. Le Roux C, Steen O, Lucas KJ et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of BI 456906 in people with overweight/obesity. Diabetes 2023; 72(Suppl 1): 51-OR. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/db23–51-OR>.

proLékaře.cz | 15.7.2025

7. Rosenstock J, Frias J, Jestreboff AM et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. Lancet 2023; 402(10401): 529–544. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(23)01053-X>.

8. Jestreboff AM, Kaplan LM, Frias JP et al. [Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators]. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – a phase 2 trial. N Engl J Med 2023; 389(6): 514–526. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>.

9. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A et al. [ONWARDS 1 Trial Investigators]. Weekly icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. N Engl J Med 2023; 389(4): 297–308. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2303208>.

10. Lingvay I, Asong M, Desouza C et al. Once-weekly insulin icodec vs once/daily insulin degludec in adults with insulin-naive type 2 diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330(3): 228–237. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.11313>.

SOA SLOVENSKÁ OBEZITOLOGICKÁ ASOCIÁCIA

Ctené kolegyne, ctení kolegovia,
radi by sme Vás pozvali k online vzdelávaniu

Praktické základy manažmentu pacientov s obezitou

organizovaného Slovenskou obezitologickou asociáciou (info na **www.medseminar.sk**). Vzdelávanie je akreditované Slovenskou lekárskou komorou. Po úspešnom absolvovaní každého autodidaktického testu je možné získať 2 kredity, pričom celkom je možné získať 10 kreditov.
Po úspešnom absolvovaní všetkých modulov získate CERTIFIKÁT o absolvovaní online vzdelávacieho programu Praktické základy manažmentu pacientov s obezitou.
Tešíme sa na Vašu účasť!

doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH
prezidentka Slovenskej obezitologickej asociácie
garantka projektu

dátum konania:
od 15. 9. 2023 do 28. 2. 2024
prihlasovacie údaje:
prihlasovacie meno: obezita
heslo: lekar

PROGRAM:

Klinický obraz a diagnostika obezity
doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH

Farmakologická liečba obezity
doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH

Diétny manažment pacientov s obezitou
doc. MUDr. Peter Minárik, MsC., PhD., MPH

Pohybová aktivita u pacientov s obezitou
prof. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD.

Psychológia manažmentu jedincov s obezitou
PhDr. Šárka Slabá, Ph.D.

Bariatricko-metabolická chirurgia
doc. MUDr. Ľubomír Marko, PhD.

Obezita a diabetes mellitus (diabezita) nerozlučné dvojičky
doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH

Kardiovaskulárne ochorenia a obezita
MUDr. Anna Vachulová, PhD.

MAFLD – Metabolicky asociovaná tuková choroba pečene
MUDr. Marek Rác, PhD.

PCOS – Syndróm polycystických ovárií
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP,
doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.