

85. kongres Americké diabetologické asociace, 20.–23. června 2025, Chicago

Martin Haluzík
Centrum diabetologie IKEM, Praha

✉ **prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.** | martin.haluzik@ikem.cz | www.ikem.cz
Doručené do redakcie | Received 3. 10. 2025

Letošní kongres Americké diabetologické asociace (ADA) se konal v Chicagu, které účastníky již od počátku uvítalo dle místních znalců mimořádně horkým počasím s vysokou vlhkostí. Počasí tak velmi připomínalo loňskou destinaci – floridské Orlando. Podle webových stránek ADA mělo být přítomno 11 000 účastníků, ale spíše se zdálo, že je to méně. Nápadně málo zaplněný byl sál například při slavnostní Bantingově přednášce. V každém případě však kongres příjemně překvapil množstvím mimořádně inovativních studií, z nichž řada byla paralelně s prezentací na kongresu publikována ve špičkových časopisech typu New England of Medicine či Lancet.

První den kongresu však takovému příválu nových informací nic nenasvědčovalo. Velmi mě zajímala sekce **Nová doporučení pro léčbu obezity u pacientů s diabetem**, která byla anoncována jako vůbec první specifická doporučení ADA pro léčbu obezity u diabetiků. První přednáška shrnula neveselou realitu vysokého výskytu obezity v USA včetně mimořádně vysokých čísel i u dětí a adolescentů. Ve druhé přednášce bylo diskutováno stigma obezity, které nepochybně zůstává i nadále problémem. Na druhou stranu je trochu paradoxní, že přestože označujeme obezitu za zcela standardní chronickou nemoc podobně jako třeba arteriální hypertenzi, je zároveň stále doporučováno, abychom se před zahájením rozhovoru na téma obezity zeptali, zda je v pořádku toto téma s pacientem diskutovat. Nedovedu si představit, že bychom se takto ptali v případě výrazně zvýšené hladiny cholesterolu nebo vysokého krevního tlaku, přitom obezita přináší přinejmenším srovnatelná nebo ještě vyšší rizika. Nejočekávanější však byla poslední přednáška, která měla prezentovat doporučení ADA pro farmakoterapii obezity. Přednášející prof. Louis J. Aronne (Cornell University, USA) všechny na začátku překvapil konstatováním, že bohužel nemůže mluvit o žádných konkrétních lécích, protože uvedená doporučení ještě nebyla publikována. Mluvil tedy spíše obecně a očekávání tak určitě nenaplnil. Zazněl nicméně jeden velmi důležitý fakt: léčba obezity by měla být primárním cílem léčby diabetu po-

dobně jako je to léčba hyperglykemie. Tato změna pohledu je zcela logická ve světle faktu, že výraznějším snížením hmotnosti můžeme často dosáhnout úplné remise diabetu. Na konkrétní doporučení farmakoterapie dle ADA si však budeme muset ještě počkat.

Abych si trochu spravil náladu, vyrazil jsem na sekci **Molekulární mechanismy působení metforminu** s nadějí, že po těch více než 60 letech používání to již konečně víme. Musím ovšem konstatovat, že sekce se do molekulární podstaty ponořila tak hluboce, že se mi úplně nepodařilo udržet krok. V každém případě se ukázalo, že mechanismy jsou velmi komplexní a mnohočetné (což jsem již ale věděl předtím). Metformin mimo jiné snižuje zánět v tukové tkáni, efekt ale závisí na mnoha dalších faktorech, jako je hmotnost, přítomnost diabetu atp. Metformin mimo jiné vede také k aktivaci autofagie a upravuje defektní funkci lysosomů. Další přednáška byla věnována reverzibilní inhibici mitochondriálního komplexu I, kterou metformin způsobuje. Tento mechanismus může být zodpovědný i za pozitivní vliv metforminu na buněčnou senescenci. Asi nejkompaktnější přednáškou sekce bylo sdělení zaměřené na efekt metforminu na metabolismus fruktózy, který je jeho účinkem částečně inhibován. Dalšími diskutovanými mechanismy bylo zvýšení produkce GLP1 v distálních částech tenkého střeva a stimulace AMP-kinázy, která je mimo jiné zodpovědná za výrazné snížení jaterní glukoneogenezy. Protinádorové účinky metforminu prokazované v in vitro studiích se ne vždy podaří reprodukovat v in vivo experimentech a v klinických studiích. Tento fakt je zřejmě dán značnou variabilitou v transportu metforminu na místo účinku, za který je zodpovědná různá exprese a aktivita tzv. OCT-transporterů.

Další sekce byla věnována screeningu a metodám primární prevence aterosklerózy u pacientů s diabetem. Velmi hezká byla přednáška shrnující možné **využití CT-kalciového skóre v predikci kardiovaskulárního rizika**. Přestože je kalcium obsaženo jen ve 20 % všech plaků, četnost jeho výskytu koreluje s celkovou aterosklerózou v koronárním řečišti a dobře tak odráží vaskulární věk. Kalciové skóre velmi dobře koreluje s cel-

kovou mortalitou, přičemž u diabetiků má větší prediktivní hodnotu než u nediabetiků. Riziko se zvyšuje s rostoucí hodnotou tohoto parametru, při hodnotě > 300 je u pacienta dosud bez anamnézy kardiovaskulárních komplikací riziko již stejně vysoké jako u sekundární prevence.

Opakovaně diskutovaným tématem je účinnost a **bezpečnost kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci kardiovaskulárních komplikací** u diabetiků. Studie se v zásadě shodují v tom, že podávání kyseliny acetylsalicylové může přinést určité snížení kardiovaskulárních (KV) komplikací, zároveň je však zatíženo zvýšením rizika krvácení. V řadě studií byl počet pacientů, které je nutno léčit k prevenci jedné KV-příhody, podobný jako počet pacientů, kteří mají zvýšené riziko krvácení. I nadále tedy trvá spíše konzervativní přístup zejména u pacientů ve věku nad 60 let. Ideálně bychom měli tuto léčbu využívat u pacientů s vysokým KV-rizikem a zároveň nízkým rizikem krvácení. U mnoha nemocných se však tato rizika překrývají a zvýšené riziko krvácení je často asociováno i se zvýšeným KV-rizikem. Právě vysoké kalciové skóre může být jedním z parametrů podílejících se na rozhodování o nasazení kyseliny acetylsalicylové. Další přednáška sekce se věnovala **cílovým hodnotám krevního tlaku u diabetiků**. Pro snížení KV-rizika je důležitější hodnota systolického tlaku, jeho účinné snížení významně redukuje KV-riziko. Napříč doporučeními existuje shoda o snížení systolického tlaku < 140 mm Hg, většina doporučení jde spíše na hodnotu 130 mm Hg, důležitá je individualizace. Ideální je hodnota tlaku mezi 120 a 130 mm Hg, pokud ji lze dosáhnout bez zvýšeného výskytu nežádoucích účinků.

S velkým zájmem bylo očekáváno sympozium zaměřené na **malé nepeptidové GLP1-agonisty**, které by mělo díky jednodušší struktuře být možné podávat kdykoliv během dne bez ohledu na příjem potravy či tekutin. V první přednášce profesorky Denise Wootten (Monash University, Austrálie) byly popsány strukturální charakteristiky jednotlivých molekul a mechanismus jejich vazby na GLP1-receptor. Osobně pro mě bylo překvapením, kolik těchto malých molekul je již v různých fázích preklinického a zejména klinického vývoje. Ve vývoji je celá řada látek, liší se strukturou a dalšími charakteristikami. U některých byl již vývoj zastaven pro jaterní toxicitu – elevaci jaterních testů, což byl konkrétně případ danuglipronu. Krásnou přehlednou přednášku o klinických výsledcích této skupiny látek měla profesorka Tina Vilsbøll (University of Copenhagen, Dánsko). Řada malých nepeptidových GLP1-agonistů je v 1. a 2. fázích klinického vývoje, více než 50 různých látek z této skupiny je aktuálně v klinickém vývoji. Jak již bylo zmíněno výše, u některých je studována možná jaterní toxicita. V některých případech je

podávání spojeno s mírně vyšším výskytem nežádoucích účinků. V poslední přednášce sekce prezentoval profesor Julio Rosenstock (University of Texas, USA) výsledky první studie 3. fáze v rámci skupiny malých nepeptidových GLP1-agonistů, což byla studie **ACHIEVE-1, srovnávající podávání orforglipronu nebo placeba** u nemocných s dosud farmakologicky neléčeným diabetem 2. typu. Do studie bylo randomizováno 559 pacientů s průměrnou vstupní hodnotou HbA_{1c} 8,0 %. Po 40 týdnech došlo k jeho poklesu o 1,24 % u 3mg dávky, o 1,47 % u 12mg dávky a o 1,48 % u 36mg dávky ve srovnání s poklesem 0,41 % u skupiny na placebo. Průměrné hodnoty HbA_{1c} ve skupinách s orforglipronem byly 6,5 až 6,7 %. Hmotnost poklesla v závislosti na dávce o 4,5 %, 5,8 % a 7,6 % s 36mg dávkou ve srovnání s poklesem o 1,7 % u skupiny s placebem. Nejčastější nežádoucí účinky byly gastrointestinální – spíše mírné nebo střední intenzity. Jaterní testy se při podávání spíše snižovaly. S ohledem na nepeptidovou relativně jednoduchou strukturu se očekává, že by orforglipron mohl být k dispozici již v roce 2026.

V rámci kongresu ADA 2025 byly mimo jiné publikovány nové subanalýzy dvou již dříve publikovaných studií se subkutánně a perorálně podávaným semaglutidem – studie STRIDE a studie SOUL. **Studie STRIDE** srovnávala vliv podávání perorálního semaglutidu vs placebo u pacientů s diabetem 2. typu a ischemickou chorobou dolních končetin (stadium Fontain 2A). Studie prokázala, že léčba semaglutidem zvyšuje vzdálenost, kterou jsou tito pacienti schopni ujit, a také vzdálenost, kterou jsou schopni ujit bez bolesti dolních končetin. Post-hoc analýza STRIDE se zaměřila na otázku, zda jsou výsledky studie ovlivněny délkou trvání diabetu (nad a pod 10 let), hodnotou HbA_{1c} (nad a pod 7 %) a přítomností obezity (BMI nad nebo pod 30 kg/m²) a podáváním SGLT2-inhibitorů nebo inzulínu. Průměrné trvání diabetu bylo v rámci studie 13 let, průměrný BMI 29,6 kg/m², 35 % pacientů užívalo SGLT2i a 32 % pacientů bylo léčeno inzulinem. Bylo prokázáno, že vliv podávání semaglutidu byl konzistentní u všech uvedených podskupin a výsledky nebyly výše popsaným podrozdělením ovlivněny.

Primárním cílem **studie SOUL** bylo prokázat kardiovaskulární efekty perorálního semaglutidu. V této studii vedlo podávání semaglutidu ve srovnání s placebem u diabetiků 2. typu s vysokým KV-rizikem k poklesu kombinovaného KV-cíle (smrt z KV-příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) o 14 %. V rámci subanalýz **studie SOUL** bylo prokázáno, že současné podávání SGLT2i neovlivnilo výskyt KV-komplikací. V rámci studie SOUL mělo kombinaci s SGLT2i dosud nejvíce pacientů z provedených studií s GLP1-agonisty – na počátku studie to bylo 26,9 % nemocných

a kdykoliv během studie 48,9 % nemocných. Velmi zajímavým zjištěním také bylo, že podávání semaglutidu ve studii SOUL vedlo ke snížení výskytu velkých nežádoucích příhod souvisejících s dolními končetinami (Major Adverse Limb Events – MALE), a to o 29 %. Lze tak konstatovat, že semaglutid je aktuálně anti-diabetikem s nejsilnějšími důkazy o pozitivních efektech u pacientů s ICHDK.

S velkým zájmem byly očekávány prezentace studií 2. fáze s fixní kombinací amylinového analogu kagrilintidu a semaglutidu 2,4 mg 1krát týdně (CagriSema). Studie REDEFINE 1 prokázala, že léčba CagriSema vedla u pacientů s nadváhou nebo obezitou bez diabetu k většímu úbytku hmotnosti o 22,7 % po 68 týdnech ve srovnání s 2,3 % u skupiny s placebem u nemocných s titrací přesně podle protokolu. Při hodnocení účinku léčby bez ohledu na přesné naplnění protokolu bylo dosaženo statisticky významného úbytku hmotnosti o 20,4 % po 68 týdnech u pacientů léčených CagriSema vs 3,0 % u skupiny s placebem. Polovina (50,7 %) účastníků studie s obezitou léčených CagriSema dosáhla hranice (BMI < 30 kg/m² na konci léčby, přičemž průměrný BMI na začátku byl 38 kg/m²). Ve skupině s placebem této hranice dosáhlo jen 10,2 % účastníků po 68 týdnech. V předem specifikované analýze 252 účastníků byl relativní pokles tuku a svalové hmoty po 68 týdnech následující: u skupiny s CagriSema -35,7 % (tuková hmota) a -14,4 % (svalová hmota), zatímco u skupiny s placebem to bylo -5,7 % a -4,3 %.

Studie REDEFINE 2, fáze 3, prokázala u diabetiků 2. typu při léčbě podle protokolu průměrnou změnu tělesné hmotnosti od začátku do 68. týdne -15,7 % s CagriSema vs -3,1 % u skupiny s placebem. Při analýze celé populace byla průměrná změna tělesné hmotnosti od začátku do 68. týdne -13,7 % s CagriSema vs -3,4 % s placebem. Pokles HbA_{1c} činil 1,8 %.

Data o bezpečnosti získaná ve studiích REDEFINE 1 a 2 byla srovnatelná s výsledky studií s GLP1-RA. Celkově byla míra ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům nízká: u CagriSema ve studii REDEFINE 1 to bylo 6 % vs 3,7 % u placebo, a u REDEFINE 2 to bylo 8,4 % u CagriSema vs 3 % u placebo skupiny. Ve studii REDEFINE 1 byly nežádoucí účinky převážně gastrointestinální (79,6 % u skupiny s CagriSema vs 39,9 % s placebem), například nevolnost (55 % vs 12,6 %), zácpa (30,7 % vs 11,6 %) a zvracení (26,1 % vs 4,1 %), a byly většinou přechodné a lehké až středně závažné.

Vrcholem každého kongresu Americké diabetologické asociace je tradiční slavnostní **Bantingova přednáška**, kterou jsou pověřovány nejvýraznější osobnosti americké diabetologie. Tu letošní s názvem „Návrat k B-buňkám: klíč k řešení hlavičkové diabetu 2. typu“ měl profesor Steven Kahn (Seattle University, USA).

V úvodu konstatoval, že z pohledu ovlivnění vzniku a progresu diabetu jsou, pokud jde o B-buňky, rozhodující dva faktory – funkce B-buněk a celkový počet B-buněk (beta cell mass). Funkce B-buněk se snižuje se zvyšující se glykemií nalačno, u diabetiků jde o snížení funkce o > 80 %, u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí až o 40 %. Již ve studii ADOPT, která srovnávala dlouhodobost účinku při léčbě monoterapií derivátem sulfonylurey glibenklamidem, PPAR-agonistou rosiglitazonem nebo metforminem bylo prokázáno, že u pacientů, u nichž se nejdříve zvýšila glykemie nalačno, byla funkce B-buněk v průměru nižší o 20 %. Aktuální výzkumy prof. S. Kahna jsou zaměřeny na význam akumulace beta-amyloidu v Langerhansových ostrůvcích při rozvoji diabetu 2. typu a jeho možné terapeutické ovlivnění.

Zásadní výsledky tentokrát v léčbě diabetu 1. typu přinesla studie společnosti Vertex s **léčbou diabetu 1. typu pomocí zimislecelu**, což je léčba podáním Langerhansových ostrůvků pankreatu vytvořených pomocí alogenních kmenových buněk získaných od transplantovaných pacientů. Do této studie 1.–2. fáze, která byla kromě prezentace na kongresu ADA zároveň publikována v NEJM, bylo zařazeno celkem 14 pacientů s diabetem 1. typu s nulovou sekrecí C-peptidu. Primární cíl – vymizení hypoglykemií zároveň s hodnotou HbA_{1c} < 53 mmol/mol byl dosažen u všech 12 pacientů, kteří dostali plnou dávku ostrůvků. 10 z uvedených 12 pacientů bylo zcela nezávislých na podávání exogenního inzulínu.

Z pohledu léčby obezity v kombinaci s prevencí sarkopenie vzbudila velký zájem studie **BELIEVE testující kombinované podávání bimagramabu (protilátky blokující myostatin a aktivin B k zabránění ztráty svalové hmoty) a GLP1-agonisty semaglutidu** v dávce 2,4 mg 1krát týdně u pacientů s obezitou. Důvodem přidání bimagramabu je fakt, že při jakémkoliv výraznějším poklesu hmotnosti dochází i ke snižování svalové hmoty, které může tvořit čtvrtinu až třetinu celkové hmotnostního poklesu. Hmotnost poklesla o 10,8 % při podávání samotného bimagramabu, o 15,7 % při podávání semaglutidu, zatímco pokles při jejich kombinovaném podávání byl 22,1 %. Obvod pasu se snížil o 13,3 a 14,7 cm a při kombinaci obou látek o 21,6 cm. Pokles obsahu tuku v organizmu byl podávání bimagramabu 28,5 %, při podávání semaglutidu 27,8 % a při kombinaci obou 35,7 %. Celková tukuprostá tělesná hmota se při podávání bimagramabu zvýšila o 2,5 %, při léčbě semaglutidem poklesla o 7,4 % a při kombinaci se snížila jen o 2,9 %. Při kombinaci bimagramab + semaglutid tak byl celkový pokles hmotnosti z 92,8 % dán poklesem objemu tukové tkáně. Za zmínku stojí také snížení hladin C-reaktivního proteinu o 70,1 % při

podávání bimagrumabu, o 59,1 % při léčbě semaglutidem a o 83,4 % při podávání kombinace obou látek. Celkově jde o mimořádně nadějně výsledky, a to jak z pohledu snížení hmotnosti, tak i potenciálu pro ovlivnění kardiovaskulárních komplikací díky velmi významnému snížení subklinického zánětu, které je výraznější než při podávání GLP1 či GLP1/GIP-agonistů.

Velmi zajímavá byla také sekce **o léčbě bazálními inzulinami s podáváním 1krát týdně**. Kromě shrnutí výsledků dosavadních studií jak s inzulinem ikodek, tak s inzulinem efsitora byly také prezentovány výsledky nové studie se srovnáním účinnosti a bezpečnosti inzulinu efsitora podávaného 1krát týdně s inzulinem glargin s koncentrací 100 j/ml u pacientů s diabetem 2. typu dosud neléčených inzulinem s využitím fixního titračního algoritmu pro inzulin efsitora. Tento fixní algoritmus spočíval v postupném zvyšování dávky z počáteční dávky 100 j 1krát týdně na 150, 250 a 400 j 1krát týdně vždy v měsíčních intervalech v případě, že nebylo dosaženo cílových hodnot glykemie nalačno. Studie prokázala noninferioritu inzulinu efsitora při snížení HbA_{1c} (poklesy o 1,19 % vs 1,16 %) při významně nižším výskytu klinicky významných nebo těžkých hypoglykemií při podávání inzulinu efsitora. U inzulinu efsitora byla také významně nižší celková dávka inzulinu.

Bohatě navštívená byla sekce zaměřená na **bezpečnost inkretinové léčby v perikoncepčním období a v těhotenství**. Jde o velmi důležitou otázku, protože nejúčinnější antiobezitika – semaglutid a tirzepatid – jsou stále častěji používána ke snížení hmotnosti před otěhotněním, ať již jako podpora léčby infertility, nebo ke snížení hmotnosti se snahou zredukovat rizika pro matku a plod v období těhotenství. U řady pacientek tak dojde obvykle neúmyslně k pokračování podávání i v časných fázích těhotenství, případně i v celém jeho průběhu. Výsledky analýz vyznívají poměrně optimisticky, ačkoliv množství dat zejména o bezpečnosti těchto léků v těhotenství je stále omezené. Lze ale konstatovat, že žádná retrospektivních analýz dosud neprokázala, že by podávání GLP1-agonistů v těhotenství zvyšovalo riziko malformací či jiná rizika pro matku či plod. V diskusi pak prof. Helen Murphy (University of East Anglia, Velká Británie) – jedna z předních britských diabetoložek zaměřených na diabetes v těhotenství – na přímou otázku odpověděla, že ona

vysazení GLP1 nebo GLP1/GIP-agonistů v těhotenství vždy diskutuje s pacientkami. Tuto léčbu však obvykle ponechává, protože rizika spojená s výraznějším vzestupem hmotnosti po vysazení GLP1-agonistů považuje za významnější, než je riziko pokračování jejich léčby v těhotenství.

Prezentovány byly také výsledky studií **2. fáze s maridebart cafraglutidem (MariTide) podávaným 1krát měsíčně u pacientů s obezitou bez diabetu a u diabetiků 2. typu**. MariTide je dlouhodobě působící konjugát peptidu a protilátky, který kombinuje agonizmus receptoru pro GLP1 a antagonismus receptoru pro glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid. To je mimořádně zajímavá kombinace, protože aktuálně nejúčinnější antiobezitikum a antiobezitikum tirzepatid kombinuje agonizmus GLP1 naopak s agonizmem GIP. Studie prokázala po 52 týdnech pokles hmotnosti až o 16,2 % i pacientů s obezitou bez diabetu a o 8,4 % u pacientů s diabetem 2. typu. Podávání bylo zatíženo poněkud vyšším počtem gastrointestinálních nežádoucích účinků, proto se ve studiích 3. fáze plánuje použití jiných titračních schémat.

A už jen velmi stručně zmíním menší studii **s podáváním injekčního semaglutidu u diabetiků 1. typu s obezitou léčených hybridními inzulinovými pumpami**, která prokázala výbornou účinnost při zlepšení kompenzace, zvýšení času v rozmezí, aniž by došlo k zásadnějším nežádoucím účinkům (bez zvýšení výskytu ketoacidózy či hypoglykemií).

Na mezinárodních kongresech tradičně sleduji také **počet prezentací z České republiky**. Letos bylo v Chicagu prezentováno celkem 10 abstrakt s autory nebo spoluautory z České republiky, z toho celkem 6 bylo prezentováno přímo autory z České republiky. Všech 6 uvedených abstrakt bylo prezentováno autory z Centra diabetologie, respektive Centra experimentální medicíny IKEM, což nás ve vši skromnosti velmi těší 😊.

Příští rok se kongres Americké diabetologické asociace koná v jedné z tradičních destinací, a to v **New Orleans**. Takže lze předpokládat, že o od horkého a vlhkého počasí si v rámci kongresu ADA ani v roce 2026 neodpočineme. Věřme, že příští kongres bude podobně zajímavý jako ten letošní a že aktivní účast z České republiky bude přece jen ještě o něco výraznější 😊.