

Perorálny semaglutid: budúcnosť agonizmu GLP1-receptorov?

Oral semaglutide: the future of GLP1 receptor agonism?

Matej Samoš, Marián Mokáč

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ doc. MUDr. Matej Samoš, PhD. | matej.samos@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 12. 8. 2021

Prijaté po recenzii 14. 9. 2021

Abstrakt

Semaglutid je moderným antidiabetikom zo skupiny agonistov receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA). Liečba GLP1-RA zlepšuje glykemické parametre, významne znižuje telesnú hmotnosť, zlepšuje kontrolu krvného tlaku a koncentrácie krvných lipidov, a to pri nízkom riziku hypoglykémie. Táto liečba navyše priaznivo ovplyvňuje proces aterosklerózy a má dokázaný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit a ochranný efekt na funkciu B-buniek pankreasu. Podľa súčasne platných odporúčaní by mala byť liečba GLP1-RA preferovanou liečbou u diabetických pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom alebo už existujúcim aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením. Avšak k širšiemu uplatneniu týchto odporúčaní často bráni potreba subkutánnej aplikácie lieku. Perorálny semaglutid je prvým perorálnym GLP1-RA s reálnym potenciálom klinického využitia. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné poznatky o perorálnom semaglutide, jeho vplyve na glykemickú kompenzáciu a dáta o jeho kardiovaskulárnej bezpečnosti z doteraz dostupných klinických štúdií.

Kľúčové slová: agonisty GLP1-receptorov – kompliance – diabetes mellitus 2. typu – perorálny semaglutid

Abstract

Semaglutide is a modern anti-diabetic agent acting as a glucagon like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA). GLP-1 RA therapy improves glycemic control, significantly reduces body weight, and improves blood pressure control and blood lipid levels, together with low risk of hypoglycemia. Moreover, this therapy protects against atherogenesis and has a proven cardiovascular and nephroprotective benefit and a protective effect on pancreatic B-cells function. According to current recommendations, GLP-1 RA therapy should be preferred in diabetic patients with high cardiovascular risk or with already existing atherosclerotic cardiovascular disease; nevertheless, this recommendations could not be fully adopted due to a need for drug subcutaneous application. Oral semaglutide is the first oral GLP-1 RA with real possibility of clinical use. This article summarizes the current knowledge about oral semaglutide, about its effect on glycemic control and data regarding its cardiovascular safety from currently available clinical trials.

Key words: compliance – GLP1 receptor agonists – oral semaglutide – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Semaglutid je moderným antidiabetikom zo skupiny agonistov receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA). GLP1-RA sú modernou skupinou antidiabetík, indikovaných na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), s dokázanou dobrou účinnosťou a bezpečnosťou. Liečba GLP1-RA zlepšuje glykemické parametre, významne znižuje telesnú hmotnosť, zlepšuje kontrolu krvného tlaku a koncentrácie krvných lipidov, a to pri nízkom riziku hypoglykémie. Táto liečba navyše priaznivo ovplyvňuje proces aterosklerózy a má dokázaný kardiovaskulárny benefit, nefroprotektívny úči-

nok a ochranný efekt na funkciu B-buniek pankreasu [1,2]. Podľa súčasne platných odporúčaní [3–5] by mala byť liečba GLP1-RA preferovanou liečbou u diabetických pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom alebo už existujúcim aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením.

Perorálny semaglutid je prvý perorálny GLP1-RA, ktorý prešiel 3. fázou klinického skúšania a bol nedávno (apríl 2020) zavedený do klinickej praxe [6]. Liečba perorálnym semaglutidom môže mať, v porovnaní s klasickou liečbou GLP1-RA niekoľko klinicky nesmierne významných výhod, akými sú jednoduchší spôsob podávania,

vyššia adhérenca k liečbe a vyššia kompliance s liečbou, ako aj možnosť fixných kombinácií s inými perorálnymi antidiabetikami v budúcnosti. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné poznatky o perorálnom semaglutide, jeho vplyve na glykemickú kompenzáciu a dáta o jeho kardiovaskulárnej bezpečnosti z doteraz dostupných klinických štúdií.

Semaglutid

Štruktúra semaglutidu

Štruktúra semaglutidu je podobná štruktúre ľudského GLP1, s výnimkou 3 štruktúrových modifikácií. Výmena alanínu za kyselinu alfa-amino-izobutyrovú dosiahla rezistenciu semaglutidu voči jeho systémovej degradácii dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP4). Druhou modifikáciou je prídanie karboxylácie lyzínu v pozícii 26, ktorou sa dosiahlo zvýšenie väzobnej kapacity semaglutidu k albumínu, čo predĺžilo polčas semaglutidu a znížilo jeho renálnu elimináciu. Treťou modifikáciou je výmena lyzínu za arginín v pozícii 34, pričom táto modifikácia zvýšila stabilitu semaglutidu (v porovnaní s ľudským GLP1). Všetky tieto zmeny viedli k vytvoreniu stabilného, dlhodobo pôsobiaceho GLP1-RA [7].

Glykemický, kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit semaglutidu

Účinnosť a bezpečnosť semaglutidu bola posúdená v programe klinického skúšania v 10 ukončených klinických štúdiách fázy III (SUSTAIN 1–5, 7–10), trvajúcich 30–56 týždňov, ktorých sa zúčastnilo viac ako 10 tisíc pacientov s DM2T. Tieto parametre sa hodnotili aj v štúdiu SUSTAIN-6, trvajúcej 2 roky a zameranej na posúdenie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti prípravku [8–17]. Účinnosť semaglutidu bola v programe SUSTAIN sledovaná v monoterapii, alebo v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami, alebo bazálnym inzulínom a porovnávaná s placebom alebo aktívnymi komparátormi (sitagliptín, kanagliflozín, inzulín glargín, liraglutid, exenatid s predĺženým uvoľňovaním, dulaglutid). Liečba semaglutidom v rôznych podskupinách pacientov sa spájala s významným poklesom HbA_{1c}, a tento efekt bol superiorný v porovnaní s placebom ako aj komparátormi, vrátane sitagliptínu, kanagliflozínu, liraglutidu, exenatidu ER a dulaglutidu. Výskyt závažnej, alebo symptomatickej hypoglykémie pri liečbe semaglutidom v porovnaní s komparátormi nebol vo väčšine štúdií štatisticky významne rozdielny. V štúdiu SUSTAIN-4 bol výskyt hypoglykémie významne nižší v porovnaní s liečbou inzulínom glargín. Pri používaní semaglutidu ako monoterapie neboli pozorované žiadne prípady závažnej hypoglykémie, ktorá sa viac vyskytovala iba v prípade jeho kombinácie s derivátmi sulfonylurey (SU), alebo inzulínom. Toto riziko je možné redukovať znížením dávky SU, alebo inzulínu. Liečba semaglutidom sa spája s poklesom telesnej hmotnosti, a to celkovej (pokles body mass indexu – BMI) ako aj centrálnej (zmenšenie obvodu pásu). V zmysle poklesu telesnej hmotnosti sa potvrdila superio-

rita podávania semaglutidu nad placebom, sitagliptínom, kanagliflozínom, inzulínom glargín, liraglutidom, exenatidom QR a dulaglutidom. Telesná hmotnosť pri liečbe semaglutidom poklesla priemerne o 3,5–6,5 kg a tento priaznivý efekt podľa výsledkov štúdie SUSTAIN-6 dlhodobo pretrvával v priebehu 2 rokov sledovania. Na poklese telesnej hmotnosti sa uplatňuje zníženie chuti do jedla s menšou preferenciou jedla s vysokým obsahom tukov, a tým menší energetický príjem v potrave. Kardiovaskulárna bezpečnosť liečby semaglutidom bola overovaná v už spomínanej štúdiu SUSTAIN-6. Štúdia SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) [13], zahŕňajúca takmer 3 300 vysokorizikových pacientov s DM2T liečených semaglutidom po dobu 2,1 roka poukázala na KV-protektívnu liečbu semaglutidom. Liečba dlhodobo pôsobiacim semaglutidom, podávaného raz týždenne, sa spájala so štatisticky významným poklesom primárneho kompozitu o 26 % a z jednotlivých komponentov s redukciami nefatálnej CMP o 39 %. Kým v prípade liraglutidu sa iba zaznamenal štatisticky nevýznamný trend k poklesu incidencie CMP o 11 %, pri semaglutide išlo o prvý dôkaz aj o cerebrovaskulárnej protekcii GLP1-RA. Bola zaznamenaná aj redukcia potreby koronárnej alebo periférnej revascularizácie o 35 %. Nefroprotektívny efekt liečby semaglutidom bol v klinických štúdiách zameraných na KV-príhody hodnotený ako sekundárny kompozit. Už v spomenutej štúdiu SUSTAIN-6 sa sledoval vplyv liečby GLP1-RA semaglutidom na kombinované obličkové parametre (makroalbuminúria, trvalé zdvojnásobenie koncentrácie kreatinínu v krvi, alebo potreba trvalej dialyzačnej liečby, resp. transplantácie obličky). Liečba semaglutidom viedla k redukcii kombinovaného obličkového kompozitu o 36 % a k poklesu incidencie makroalbuminúrie o 46 %, čím sa potvrdil nefroprotektívny efekt liečby semaglutidom [13].

Liečba semaglutidom vo svetle odporúčaní odborných spoločností

Po prvýkrát v histórii liečby DM sa dáta o výhodných vlastnostiach antidiabetických liekov v zmysle prevencie kardiovaskulárnych nežiaducich príhod pretavili do odporúčaní odborných spoločností v zmysle odporúčaní preferovať antidiabetickú liečbu s dokázaným KV-benefitom v skorých štádiách liečby DM u pacientov s veľmi vysokým a vysokým rizikom budúcich KV-príhod. Dáta vychádzajúce zo štúdií s GLP1-RA (vrátane dát z už spomenutej štúdie SUSTAIN-6) jednoznačne podporujú zavedenie liečby týmito preparátmi u pacientov s DM a už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo s vysokým rizikom jeho budúceho vzniku, a to tak v prípade, že títo pacienti nie sú zatiaľ liečení inými antidiabetikami, ako aj v prípade, že už užívajú liečbu metformínom. Zdá sa, že redukcia rizika budúcich nežiaducich KV-príhod liečbou GLP1-RA spočíva najmä v redukcii rizika vzniku aterosklerotických cievnych príhod. Odporúčania medzinárodných odborných spoločností

teda odporúčajú zahájenie liečby GLP1-RA v druhom kroku liečby DM2T, a to hneď po liečbe metformínom (bez ohľadu na mieru glykemickej kompenzácie) [3–5]. Širšiemu uplatneniu tohto, podľa už spomínaných dát iste potrebnému, odporúčaní v klinickej praxi okrem ekonomických aspektov často zabraňuje aj potreba subkutánnej aplikácie doteraz dostupných GLP1-RA, nakoľko pacienti v skorých štádiách po diagnostikovaní DM2T často odmietajú lieky s potrebou dlhodobej parenterálnej aplikácie. Uvedená skutočnosť najskôr viedla k snahe vyvinúť GLP1-RA s možnosťou perorálnej aplikácie. Prvým takýmto preparátom s potenciálom dosiahnuť reálne klinické uplatnenie je práve perorálny semaglutid.

Perorálny semaglutid

Perorálne podanie liekov s proteínovou štruktúrou je spojené s niekoľkými problémami, ktoré vo všeobecnosti vedú k ich nízkej biologickej dostupnosti. Peptidy majú veľkú molekulovú hmotnosť a sú hydrofilné. Väčšinou sa jedná o makromolekuly s molekulovou hmotnosťou viac ako 1 000 Da, ktoré nedifundujú cez fosfolipidovú membránu enterocytov. To zvyšuje ich expozíciu kyslému a zásaditému pH žalúdočnej a črevnej šťavy a enzymatickej degradácii v gastrointestinálnom (GI) trakte. V snahe zabrániť tejto degradácii semaglutidu, bola pri výrobe perorálneho semaglutidu použitá technológia jeho nonkovalentnej väzby s molekulou SNAC – Natrium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]kaprylát [7]. SNAC pôsobí ako urýchľovač perorálnej absorpcie semaglutidu a zabraňuje jeho enzymatickej degradácii v GI trakte. SNAC pôsobí ako neutralizátor žalúdočného pH, a chráni tak semaglutid pred degradáciou žalúdočným pepsínom (ktorý má optimálnu aktivitu pri pH 2–4). Zabránenie takejto degradácii síce chráni štruktúru molekuly semaglutidu, stále však ostáva problém ako zabezpečiť prechod veľkej hydrofilnej molekuly cez gastrickú membránu. Tu sa ako výhodné ukázalo práve použitie SNAC, pričom obalenie semaglutidu molekulami hydrofóbného SNAC zvyšuje jeho afinitu k lipidom, a uľahčuje tak jeho prechod cez žalúdočnú stenu. Po prechode semaglutidu a SNAC molekuly SNAC od semaglutidu disociujú, následne môže už voľný semaglutid interagovať s GLP1-receptormi rovnako ako semaglutid, ktorý bol podaný subkutánne [7].

Po podaní sa perorálny semaglutid kompletne absorbuje v žalúdku. Biologická dostupnosť perorálneho semaglutidu je o niečo nižšia v porovnaní s jeho subkutánnou formou, preto je semaglutid v perorálnej forme podávaný vo vyšších dávkach. Súčasný príjem potravy ovplyvňuje vstrebávanie perorálneho semaglutidu, preto by sa mal perorálny semaglutid užívať nalačno aspoň 30 minút pred jedlom. Semaglutid je primárne metabolizovaný proteolýzou dipeptidyl peptidázou 4 (DPP4) a neutrálnymi endopeptidázami a následnou β -oxidáciou lipidových postranných reťazcov. Degradované produkty semaglutidu sa následne vylučujú močom a stolicou.

Farmakokinetika perorálneho semaglutidu sa nezdá byť významne ovplyvnená zníženou funkciou obličiek

a pečene. Perorálny semaglutid sa podáva v 1 dennej dávke 3 mg (začiatková dávka) – 14 mg (cieľová dávka). Navyše sa zdá, že perorálny semaglutid má výhodný farmakologický profil aj vo vzťahu k možným liekovým interakciám, nakoľko v štúdiách jeho farmakokinetiku výraznejšie neovplyvnilo súčasné podanie omeprazolu, lisinoprilu, metformínu, digoxínu, perorálnych kontraceptív, rosuvastatínu a furosemidu [7,18].

Perorálny semaglutid vo svetle klinických štúdií

Ako už bolo spomenuté, perorálny semaglutid je prvým liekom zo skupiny GLP1-RA, ktorý prešiel 3. fázou klinického skúšania [6]. Perorálny semaglutid bol testovaný v súbore klinických štúdií PIONEER. Štúdia PIONEER 1 (Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only) testovala účinnosť liečby perorálnym semaglutidom u pacientov s DM2T, ktorých ochorenie nebolo dostatočne kontrolované diétnymi a režimovými opatreniami (a ktorí do ich zaradenia do tejto štúdie neboli liečení inými antidiabetikami) [19]. Táto multicentrická, randomizovaná, placebo – kontrolovaná štúdia randomizovala celkovo 703 pacientov do 4 ramien (v pomere 1 : 1 : 1 : 1) – liečba perorálnym semaglutidom v dávke 3 mg denne, v dávke 7 mg denne, v dávke 14 mg denne alebo k podaniu placeba. Primárnym cieľovým ukazovateľom („end – pointom“) štúdie bola miera redukcie koncentrácie glykovaného hemoglobínu po 26 týždňoch liečby. Výsledky štúdie preukázali významnú ($p < 0,001$) redukciu koncentrácie glykovaného hemoglobínu u všetkých pacientov v liečených ramenách o 0,6 % (3 mg), 0,9 % (7 mg) a 1,1 % (14 mg). Liečba perorálnym semaglutidom tiež viedla k významnej redukcii hmotnosti u pacientov v liečených 7 mg a 14 mg denne o 0,9–2,6 kg. Pri liečbe perorálnym semaglutidom bol pozorovaný vyšší výskyt ľahkých až stredne významných GI nežiaducich príhod, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu liečby u 2,3–7,4 % pacientov (v porovnaní s 2,2 % pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo).

Štúdia PIONEER 2 [20] porovnávala efekt pridania perorálneho semaglutidu (14 mg denne) oproti pridaniu empagliflozínu (25 mg denne) u pacientov s DM2T, u ktorých ochorenie nebolo dostatočne kontrolované liečbou metformínom. Do štúdie bolo zaradených celkovo 822 pacientov (412 z nich bolo randomizovaných k liečbe perorálnym semaglutidom a 410 k liečbe empagliflozínom), pričom v tejto štúdii viedla liečba perorálnym empagliflozínom k významnejšej redukcii glykovaného hemoglobínu po 26 a aj po 52 týždňoch liečby, pričom po 52 týždňoch liečby bola zaznamenaná aj významná redukcia telesnej hmotnosti u pacientov liečených perorálnym semaglutidom (v porovnaní s liečbou empagliflozínom).

Veľmi podobné výsledky boli pozorované pri porovnaní liečby perorálnym semaglutidom s liečbou DPP4-inhibítorom sitagliptínom v štúdii PIONEER 3 [21].

Štúdia PIONEER 4 [22] zas preukázala, že perorálny semaglutid je noninferiórny v redukcii glykovaného hemoglobínu a superiórny v redukcii hmotnosti v porovnaní s liečbou subkutánne podávaným GLP1-RA liraglutidom.

Štúdia PIONEER 5 [23] potvrdila dobrú účinnosť a bezpečnosť podávania perorálneho semaglutidu u pacientov s DM2T a stredne významne redukovanou funkciou obličiek (definované ako hodnota glomerulovej filtrácie v rozmedzí 30–59 ml/min/1,73 m²).

V štúdiu PIONEER 8 [24] zas bola potvrdená dobrá glykemická účinnosť a dobrý efekt na redukcii telesnej hmotnosti pri liečbe perorálnym semaglutidom aj pri jeho podaní pacientom, ktorí boli liečení inzulínom (s alebo bez súčasnej liečby metformínom).

Kardiovaskulárna bezpečnosť perorálneho semaglutidu bola overovaná v štúdiu PIONEER 6 [25]. Do tejto randomizovanej placebo kontrolovanej kardiovaskulárnej bezpečnostnej štúdie bolo zaradených celkovo 3 183 pacientov s vysokým KV-rizikom (vek > 50 rokov a známe kardiovaskulárne ochorenie alebo chronické ochorenie obličiek alebo vek > 60 rokov a prítomnosť rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení), priemerná doba sledovania pacientov v štúdiu bola 15,9 mesiacov. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol čas do výskytu prvej závažnej KV-príhody. V tejto štúdiu sa primárny cieľový ukazovateľ vyskytol u 3,8 % pacientov liečených perorálnym semaglutidom a u 4,8 % pacientov užívajúcich placebo ($p < 0,001$ pre noninferioritu). Výskyt jednotlivých komponentov primárneho cieľového ukazovateľa – úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda – sa medzi sledovanými skupinami výraznejšie nelíšil. GI nežiaduce príhody vedúce k prerušeniu liečby boli častejšie u pacientov užívajúcich perorálny semaglutid. Štúdia PIONEER 6 teda jednoznačne potvrdila KV-bezpečnosť perorálneho semaglutidu. Štúdia síce, na rozdiel od štúdie SUSTAIN-6, nepreukázala významnú redukcii nežiaducich KV-príhod pri liečbe perorálnym semaglutidom, avšak toto ani nebolo primárnym cieľom štúdie a táto štúdia bola primárne zameraná na overenie KV-bezpečnosti liečby. Post hoc analýza štúdiu SUSTAIN-6 a PIONEER 6 zameraná na KV-príhody [26] však potvrdila, že liečba GLP1-RA semaglutidom viedla ku konzistentnému benefitu v zmysle redukcie rizika vzniku nežiaducich KV-príhod, a to najmä k redukcii rizika cievnej mozgovej príhody. Semaglutid je tak jediným liekom zo skupiny GLP1-RA, u ktorého sú dostupné dáta o kardiovaskulárnej bezpečnosti z dvoch prospektívnych randomizovaných klinických štúdií sledujúcich „tvrdé“ klinické cieľové kardiovaskulárne ukazovatele.

Perorálny semaglutid: budúcnosť agonizmu GLP1-receptorov?

Perorálny semaglutid má teda niekoľko výhodných vlastností, ktoré mu dávajú potenciál stať sa budúcnosťou liečby GLP1-RA. Predovšetkým je to perorálna cesta podania, ktorá prekonáva nedôveru a strach pacienta

z parenterálneho podania antidiabetík a určite zlepšuje adhérenciu a komplianciu k liečbe. Farmakologický profil perorálneho semaglutidu sa navyše nezdá byť ovplyvnený prítomnosťou poškodenia funkcie obličiek a pečene alebo liekovými interakciami. Ďalšou výhodnou vlastnosťou je relatívne dlhý polčas lieku, umožňujúci jeho podanie v jednej dennej dávke, čo jednoznačne zlepšuje adhérenciu a komplianciu k chronickej perorálnej medikamentóznej liečbe a čo je výhodné najmä u pacientov, ktorým túto liečbu podáva druhá osoba (napr. pacienti po prekonanej cievnej mozgovej príhode). Gastrointestinálne ťažkosti sú síce pri liečbe perorálnym semaglutidom v porovnaní s podaním placebo častejšie, avšak podľa dát dostupných zo štúdie PIONEER 4 sa nezdá, že by ich výskyt bol významne častejší v porovnaní s liečbou subkutánne podávaným GLP1-RA [22]. Ako ďalší potenciálny benefit perorálneho semaglutidu môže byť v budúcnosti aj možnosť jeho využitia vo fixných kombináciách perorálnych antidiabetík, napr. s metformínom, čo ďalej zredukuje počet piluliek, a tým môže zvýšiť komplianciu s antidiabetickou liečbou. Výhodou perorálneho semaglutidu sú samozrejme aj jednoznačné dáta o jeho kardiovaskulárnej bezpečnosti diskutované vyššie [25,26]. Je však potrebné uviesť, že zatiaľ nemáme dostatočné dáta z reálnej klinickej praxe a z postmarketingových štúdií, a teda otázku, či bude liečba perorálnym semaglutidom budúcnosťou agonizmu GLP1-receptorov, bude možné jednoznačne zodpovedať až po širšom zavedení perorálneho semaglutidu do tejto praxe, čo na Slovensku možno očakávať v najbližších rokoch.

Záver

Perorálny semaglutid je prvým perorálnym GLP1-RA s reálnym potenciálom klinického využitia. Perorálna cesta podania GLP1-RA môže byť budúcnosťou tejto liečby a môže napomôcť širšiemu uplatneniu aktuálnych odporúčaní využiť liečbu GLP1-RA už v prvých štádiách DM2T u jedincov s dokázaným kardiovaskulárnym ochorením alebo s vysokým rizikom jeho vzniku. Aj keď otázka, či perorálny semaglutid predstavuje budúcnosť agonizmu GLP1-receptorov nie je ešte zodpovedaná (nakolko nie sú dostupné postmarketingové skúsenosti), liečba perorálnym semaglutidom však na základe už dostupných poznatkov z klinických štúdií má potenciál významne obohatiť spektrum včasnej liečby DM2T s jasným benefitom vo vzťahu k zlepšeniu glykemickej kompenzácie a redukcii telesnej hmotnosti a možným benefitom vo vzťahu k redukcii nežiaducich aterosklerotických cievnych príhod.

Konflikt záujmu a prehlásenie o pôvodnosti práce
Vydanie článku bolo finančne podporené spoločnosťou Novo Nordisk Slovakia s.r.o.

Literatúra

1. Mokáč M, Galajda P. Kardioprotektívny efekt liečby GLP-1 analógmi vo svetle výsledkov najnovších klinických štúdií. Forum Diab 2021; 10(2): 108–113.

2. Tkáč I. Agonisty GLP1-receptorov: antiaterogénym účinkom. *AtheroRev* 2020; 5(3): 181–184.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
6. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y et al. [PIONEER 1 Investigators]. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42(9): 1724–1732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0749>>.
7. Buchheit JD, Pamulapati LG, Carter N et al. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(1): 10–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2019.0185>>.
8. Sorli C, Harashima SI, Tsokas GM et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(4): 251–260. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)>.
9. Ahren B, Masmiquel L, Kumar H et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 341–354. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)>.
10. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 258–266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci17-0417>>.
11. Aroda VR, Bain SC, Cariou B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 355–366. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)>.
12. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(6): 2291–2301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00070>>.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
14. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 275–228. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)>.
15. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(11): 834–844. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)>.
16. Zinman B, Bhosekar V, Busch R et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(5): 356–367. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)>.
17. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46(2): 100–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>>.
18. Rybelsus. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_sk.pdf>.
19. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y et al. [PIONEER 1 Investigators]. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42(9): 1724–1732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0749>>.
20. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH et al. [PIONEER 2 Investigators]. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2272–2281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0883>>.
21. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL et al. [PIONEER 3 Investigators]. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(15): 1466–1480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.2942>>.
22. Pratley R, Amod A, Hoff ST et al. [PIONEER 4 investigators]. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394(10192): 39–50. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)>.
23. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S et al. [PIONEER 5 Investigators]. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 515–527. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)>.
24. Zinman B, Aroda VR, Buse JB et al. [PIONEER 8 Investigators]. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2262–2271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0898>>.
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. [PIONEER 6 Investigators]. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
26. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(3): 442–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13955>>.