

# Zpráva z kongresu Americké diabetologické asociace 2024

## American Diabetes Association Congress Report 2024

Martin Haluzík

Centrum diabetologie IKEM, Praha

✉ prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. | martin.haluzik@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručené do redakcie | Received 15. 10. 2024

Letošní kongres Americké diabetologické asociace (ADA) se konal v typicky americké destinaci – floridském Orlando, které turisty láká na řadu světoznámých atrakcí včetně Universal Studios, tematického parku Sea World a v neposlední řadě také obrovskými nákupními outlety. Zároveň je zde také jedno z největších kongresových center v USA, které díky své rozsáhlosti mohlo letos hostit současně kongres Americké diabetologické asociace a juniorské mistrovství USA v dívčím volejbalu. V rámci hotelů a v okolí kongresového centra se tak průběžně promíchávali účastníci i účastnice obou akcí, které šlo celkem nepřekvapivě od sebe velmi dobře rozeznat 😊. Kongres ADA mě ovšem upoutal natolik, že jediným sportovním zážitkem z pobytu v Orlando bylo sledování 6. zápasu finále hokejového Stanleyova poháru mezi Edmonton Oilers a Florida Panthers v rámci jedné z večeří, který Florida mimochodem prohrála (ovšem celkově Stanleyův pohár nakonec vyhrála).

Kongres ADA byl zahájen úvodním slovem výkonného ředitele ADA Charlese Hendersona. Prezident ADA pro medicínu a vědu profesor Mandeep Bajaj poté uvedl hlavního řečníka, kterým byl **Robert M. Califf – současný ředitel FDA**. V úvodní přednášce se zaměřil na problém civilizačních onemocnění a zejména diabetu 2. typu v USA. Konstatoval, že i přes rostoucí dostupnost lepších technologií a moderních léků nevedou stávající přístupy ke zlepšení celkového zdraví populace. Naopak, očekávaná délka života v USA se oproti jiným vyspělým zemím snižuje. V USA se i nadále výrazně zvyšuje se výskyt obezity i diabetu a náklady na jejich léčbu i léčbu komplikací.

V rámci sekce o **léčbě diabetu v nemocnici** zazněla mimo jiné přednáška dr. Yun Shena z USA, který popisoval vliv využití kontinuální monitorace na mortalitu pacientů s COVID-19 na jednotkách intenzivní péče. Při analýze 124 pacientů, z nichž polovina měla CGM, popsal pokles 28denní mortality na jednotce in-

tenzivní péče o 82 % a zkrácení jejich pobytu na JIP o 4 dny. V následné diskusi ovšem nebyl schopen vysvětlit mechanismus, kterým by využití CGM mohlo vést k takto velkým rozdílům.

Dr. Susan Seav ze Stanfordské univerzity popsal integraci protokolu pro dávkování inzulínu na základě výsledků CGM do elektronického systému nemocnice. Konstatovala, že tento protokol umožnil bezpečné dávkování inzulínu na základě výsledků CGM a byl i pozitivně hodnocen lékařským i sesterským personálem. Dr. Yaxin Wang prezentovala využití CGM u hospitalizovaných pacientů léčených inzulínovou pumpou. Po snížení glykemie jsou pak tito pacienti (již bez senzoru) propouštěni do ambulantní péče. Dr. Kristen Flint z Massachusetts General Hospital v Bostonu sledovala asociace parametrů kontinuální monitorace glukózy s klinickými výsledky u pacientů hospitalizovaných na standardních odděleních léčených inzulínem. Analyzovala 301 pacientů průměrného věku 60,6 let s využitím zaslepeného senzoru Dexcom. Čas nad cílovým rozmezím (TAR) byl asociován s opakovanou návštěvou pohotovosti během 30 dnů, prediktivní hodnota CGM nebyla vyšší než prediktivní hodnota měření glykemie pomocí glukometru.

Mimořádně zajímavá byla sekce **Umělá inteligence v diabetologii**. První přednášku měl tradiční řečník se zaměřením na využití matematických modelů a technologií v diabetologii dr. Boris Kovatchev. V úvodu přednášky definoval strojové učení (schopnost samostatného umělé inteligence bez nutnosti dalšího programování) a tzv. hluboké učení (deep learning), které vyžaduje tzv. síť umělých neuronů, které provádějí vlastní učení a rozhodování. S využitím lidských dat je možný trénink neuronové sítě, který umožní průběžné zlepšování jejich rozhodovacích schopností. Prof. Peter G. Jacobs v další přednášce hovořil mimo jiné o **konceptu tzv. digitálního dvojčete** pro umělé testování vlivů různých intervencí, který pak může po otestování do-

poručit lékaři například optimální výběr léčby. Digitální dvojče je vlastně digitální kopií konkrétního pacienta vytvořené na základě jeho podrobné charakteristiky. Ta je určená k simulaci procesů a optimalizaci léčby a dalších faktorů. Prof. Jacobs popisoval dále využití dalších chytrých periférií při léčbě diabetu například automatickou detekci cvičení pomocí chytrých hodinek na základě změn tepové frekvence a automatickou úpravu dávků inzulínu, kontinuální měření tepu k detekci pravidelných aktivit denního života a automatickou detekci jídla podle změn glykemie. Při podpoře rozhodování o dávkování inzulínu u pacientů na intenzifikované inzulinové terapii při využití neuronové sítě network došlo v jedné z jeho studií ke snížení rizika noční hypoglykemie o 14–9 %. Ve třetí přednášce nazvané Umělá inteligence a budoucnost multidisciplinárního týmu popisoval prof. Mudassir Rashid využití jazykových modelů k identifikaci trendů k vytváření predikcí zdravotního stavu a léčby pacienta. Model MedGPT umožňuje například automatické reakce na otázky pacientů, automatický souhrn nálezů a aktuálního stavu. Jinými slovy v budoucnu bude možná umělá inteligence schopna psát epikrizu i propouštěcí zprávy za přetížené lékaře a zvládne to nepochybně rychleji a levněji, ale teprve uvidíme, zda také lépe.

Jednou z nečekávanějších prezentací kongresu ADA byly výsledky studie **SURMOUNT-OSA zaměřené na vliv podávání duálního GLP1-RA/GIP receptorů u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA)**. Syndrom OSA je asociován se zvýšeným rizikem řady metabolických abnormalit včetně

diabetu a také se vzestupem rizika kardiovaskulárních (KV) komplikací. Nedostatek spánku je spojen s hedonickým přejídáním a stoupajícími hladinami grelinu, které zvýšení příjmu potravy dále potencují. Prodloužení délky spánku vede naopak ke snížení kalorického příjmu (při prodloužení spánku o 1,2 hodiny se kalorický příjem sníží o 270 kcal). Nejúčinnější léčba OSA je CPAP (přístroj vyvolávající trvalý přetlak v dýchacích cestách), používá se také tzv. dental sleep apnea device (méně často) a dále stimulace hypoglosálního nervu – implantabilní stimulátor. Z farmakoterapie je v současné době testován aroxbutymin. Nadváha či obezita je v USA zodpovědná až za 58 % těžké OSA. Míra poklesu hmotnosti pak koreluje se zlepšením OSA.

V rámci studie SURMOUNT-OSA byli pacienti rozděleni do dvou substudií – studie 1 zahrnovala pacienty s OSA, kteří nebyli léčeni na CPAP, studie 2 pak zahrnovala nemocné s OSA léčené CPAP. Pacienti byli randomizováni k podávání tirzepatidu nebo placebo. Šlo o dospělé pacienty s obezitou ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) s OSA středního nebo těžkého stupně, diabetes byl vylučovacím kritériem. Primárním cílem studie bylo prokázat, že tirzepatid bude účinnější při snížení apnoicko-hypopnoického indexu (AHI), který je definován jako výskyt apnoí za hodinu. Průměrný AHI ve studii byl 50, přičemž hodnota  $> 30$  je považována za těžký stupeň OSA.

Na začátku studie byla průměrná hodnota AHI 51,5 ve studii 1 a 49,5 ve studii 2. Průměrný BMI byl 39,1, resp. 38,7  $\text{kg/m}^2$ . Ve studii 1 došlo k průměrné změně



AHI v 52. týdnu -25,3 u tirzepatidu vs -5,3 u placebové skupiny. Ve studii 2 byla průměrná změna AHI -29,3 u tirzepatidu vs -5,5 událostí za hodinu u skupiny s placebem. Ve studii také došlo k poklesu hmotnosti v rozmezí 18–20 % po roce léčby, hladiny CRP se snížily o 50 %, pokles systolického tlaku byl v rozmezí 7–10 mm Hg. 50 % pacientů na CPAP jej už po léčbě tirzepatidem již nepotřebovalo a výskyt OSA středního a těžkého stupně byl z 99 % snížen na 40 %.

Zúčastnil jsem se také sekce věnované **diskusi o vlivu GLP1-RA na riziko aspirace** a další komplikace spojené s anestezií. V rámci této sekce měli přednášku anesteziolog, gastroenteroložka a diabetoložka. Současný společný konsensus amerických anesteziologů doporučuje identifikovat pacienty ve vysokém riziku komplikací a vysadit GLP1-RA 1 den, resp. 1 týden před operací v případě denního, resp. týdenního podávání. Hlavním závěrem sekce ovšem bylo, že důkazů o zvýšení rizika při ponechání GLP1-RA je natolik málo, že racionálnější je GLP1-RA u většiny pacientů nevysazovat a předejít tak riziku zhoršení kompenzace diabetu.

Nedělní den začal sekcí **zaměřenou na bezpečnost inkretinové léčby**, která je i přes mnoho dat prokazujících její bezpečnost stále občas předmětem diskusí. V první přednášce prof. Drucker z Kanady shrnul data ve vztahu k pankreatitidě a výskytu nádorů. Riziko pankreatitidy není podle dat z randomizovaných studií ani z běžné klinické praxe významně zvýšeno. Podobné je to z hlediska výskytu nádorů pankreatu a také dalších nádorových onemocnění. U žádných zhoubných nádorů nebylo tedy prokázáno zvýšení incidence, naopak například u kolorektálního karcinomu se zdá, že by se jeho výskyt při léčbě GLP1-RA mohl snižovat. Diskutoval také otázku možného vysazování GLP1-RA před operacemi v celkové anestezii a prezentoval názor, že vysazení není u většiny pacientů nutné ani přínosné. Dotknul se také otázky sarkopenické obezity při léčbě GLP1-RA. Dr. Gamble pak hovořil na téma možného vztahu rizika sebevražd při léčbě GLP1-RA. Po přehledném shrnutí dostupných dat konstatoval, že aktuální výsledky nenaznačují zvýšení rizika sebevražd při užívání GLP1-RA. Přehlednou přednášku na téma možného zvýšení rizika medulárního karcinomu štítné žlázy měla Dr. Pearceová. Shrнула experimentální studie naznačující, že možné zvýšené riziko je přítomno pouze u myši, ale nikoliv dalších experimentálních modelů. Z velkých studií s GLP1-RA je aktuálně dostatek dat stran výskytu medulárního karcinomu štítné žlázy včetně změřených hladin kalcitoninu, a tato klinická data nesvědčí pro zvýšení rizika medulárního karcinomu štítné žlázy při léčbě GLP1-RA.

Na studii s nejpozoruhodnějším designem by mohla aspirovat australská studie **zaměřená na srovnání**

**vlivu cvičení ve studené vodě vs v termoneutralní vodě vs na zemi na výskyt hypoglykemie u diabetiků 1. typu.** Australané pro tuto studii zkonstruovali speciální kolo, které bylo možné použít jak ve vodě, tak i na souši a cvičení pak bylo prováděno buď na souši nebo v kádi se studenou, resp. termoneutralní vodou. Cílem bylo ověřit hypotézu, že cvičení v chladné vodě vede u jedinců s DM1T k většímu poklesu koncentrace glukózy v krvi než cvičení v termoneutralní vodě nebo na souši. Koncentrace glukózy v krvi se cvičení v chladné nebo termoneutralní vodě nezměnila, ale poklesla během cvičení na souši se snížila. Během 60minutové regenerace na souši při 24 °C po jízdě na kole v chladné vodě se koncentrace glukózy v krvi významně zvýšila.

V samostatné sekci byly prezentovány i **sekundární výsledky studie STEP – HFpEF**, která prokázala u pacientů s obezitou a srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) při podávání semaglutidu v dávce 2,4 mg 1krát týdně ve srovnání s placebem významné zlepšení skóre Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire a pokles hmotnosti. V úvodní přednášce profesor Kosiborod konstatoval, že výskyt HFpEF významně stoupá i v poměru k srdečnímu selhání se sníženou ejekční frakcí, přičemž hlavní příčinou je rostoucí výskyt obezity. Podávání semaglutidu vedlo kromě zlepšení symptomatiky srdečního selhání také k významnému snížení hsCRP, snížení HbA<sub>1c</sub> a u diabetiků k menší nutnosti iniciace antidiabetické medicíny. Přínosy srdečního selhání byly ovšem nezávislé na změnách glykemie.

Ve studii **INHALE-3** bylo srovnáváno podávání inhalačního inzulínu technosphere v kombinaci s inzulínem degludek s kombinací degludek s krátkodobě působícími inzulínovými analogy, případně s léčbou inzulínovou pumpou. Vyloučení byli pacienti s astmatem, kuřáci a pacienti s anamnézou karcinomu plic. Primárním cílem studie byla změna HbA<sub>1c</sub> po 17 týdnech léčby. Do studie bylo zařazeno celkem 123 pacientů. Postprandiální plocha pod křivkou byla signifikantně nižší při podávání inzulínu technosphere. Hladiny HbA<sub>1c</sub> byly u obou skupin podobné, nicméně ve skupině s inhalačním inzulínem dosáhlo více pacientů HbA<sub>1c</sub> < 7 % a u významně vyššího procenta pacientů se HbA<sub>1c</sub> zlepšil o více než 5 %. Výskyt hypoglykemie byl srovnatelný, čas v cílovém rozmezí byl vyšší u skupiny s podáváním inhalačního inzulínu. Nežádoucí účinky byly mírně častější u skupiny s inhalačním inzulínem.

**Slavnostní přednášku za významné vědecké objevy měl profesor Steven Parker** z Univerzity v Michiganu. Ve svých pracích se mimo jiné věnoval genetickým výzkumům zaměřeným na pacienty s DM2T. Zabýval se

mimo jiné výzkumy genů regulujících funkci Langerhansových ostrůvků u pacientů s DM2T.

Úplným vrcholem kongresu ADA je tradičně slavnostní **Bantingova přednáška za celoživotní přínos v oblasti diabetu**. V letošním roce byl pro tuto slavnostní přednášku vybrán **profesor Rury Holman** z Univerzity v Oxfordu, který byl mimo jiné jedním z hlavních investigátorů studie UKPDS. Kromě zásadní úlohy ve studii UKPDS byl jedním z prvních, kdo v léčbě diabetu a při dávkování inzulínu využíval počítačové techniky. Spolupodílel se na také na vývoji prvního inzulínového pera. Studie UKPDS byla jednou z nejzásadnějších studií v historii diabetologie. Pacienti s nově diagnostikovaným diabetem byli randomizováni k intenzivní léčbě diabetu se snahou o těsnější kompenzaci vs standardní léčbě. Studie UKPDS prokázala, že těsnější kompenzaci diabetu je možné předejít vzniku mikrovaskulárních a při dlouhodobějším sledování i makrovaskulárních komplikací. Po ukončení studie UKPDS se pak podílel na řadě dalších zásadních studií a stál dlouhou dobu v čele Oxfordského centra pro klinické studie.

V rámci letošního kongresu Americké diabetologické asociace byla prezentována **konsenzuální doporučení monitorace pacientů s pozitivními ostrůvkovými protilátkami ve vysokém riziku rozvoje diabetu 1. typu**, a to jak v dětském, tak i dospělém věku. Stanov-

vované protilátky zahrnují autoprotilátky proti inzulínu (antiIAA), protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (antiGAD), protilátky proti tyrosině fosfatase islet antigenu-2n (IA-2A), protilátky proti zink transporteru typu 8 (ZnT8A) a tzv. ICA-protilátky proti mnohačetným autoantigenům. Prvním důvodem, proč by tito pacienti měli být monitorováni, je včasné zahájení inzulínoterapie a prevence diagnostiky vlastního diabetu ve stadiu akutní komplikace typu diabetické ketoacidózy, která může být až život ohrožující. Druhým důvodem je dostupnost nových léčebných možností, které pokud jsou podány v časných stádiích před rozvojem hyperglykemie, mohou rozvoj diabetu 1. typu výrazně zpomalit.

Diabetes mellitus 1. typu je v současné době dělen do 3 stadií. První se vyznačuje přítomností jedné nebo více protilátek bez poruchy metabolismu glukózy či jiných klinických symptomů. Ve druhém stadiu je kromě positivity protilátek přítomná iniciální porucha glukózového metabolismu detekovatelná například pomocí orálního glukózového tolerančního testu. Třetí stadium je již typický diabetes mellitus 1. typu s rozvojem hyperglykemie a nutností inzulínové terapie. Monitorace protilátek má největší smysl v časných stádiích, kdy pozitivita jejich vyššího počtu zvyšuje pravděpodobnost rychlejšího rozvoje diabetu. V pokročilejších stádiích nebo při stoupajícím počtu pozitivních protilátek by již měl být v půlročních nebo ročních intervalech prováděn i orální glukózový toleranční test, měření glykemie pomocí glukometru případně senzorů, případně měření stimulovaného C-peptidu. Doporučení zahrnují mimo jiné i úlohu praktických lékařů v iniciálních stádiích screeningu s odesláním pacientů s pozitivními protilátkami ke specialistům. Z praktického pohledu je v současné době hlavním problémem financování screeningu a zatím není jednoznačně stanovena ani jeho nákladová efektivita.

Jednou z velmi zajímavých prezentací v rámci letošního kongresu Americké diabetologické asociace byla prezentace **výsledků studie LENS**. Tato práce navazovala na data z KV-studie s PPAR-alfa agonistou fenofibrátem, který je jak známo používán jako hypolipidemikum s významným efektem především na hladiny triglyceridů. V rámci sekundárních analýz studie FIELD bylo zjištěno, že jeho podávání je spojeno se snížením progresu diabetické retinopatie. Studie LENS, která byla koordinována a prezentována dr. Preissem z Univerzity v Oxfordu, zahrnuje celkem více než 1 100 pacientů s DM1T i DM2T (27 % celkového počtu), kteří byli randomizováni na podávání fenofibrátu v dávce 145 mg 1krát denně nebo placebo. Primárním cílem byla kombinace rozvoje diabetické retinopatie nebo makulopatie (na základě skotského klasifikačního sché-

### Chlupatý účastník kongresu o přestávce



matu DES) nebo léčby (intravitreální injekce, retinální laser, vitrektomie) retinopatie nebo makulopatie.

Ve skupině s fenofibrátem při mediánu sledování 4 roky ve srovnání se skupinou s placebem byla četnost jakékoli progresie retinopatie nebo makulopatie 185 (32,1 %) vs 231 (40,2 %); poměr rizika 0,74; 95% CI 0,61–0,90 a četnost vzniku makulárního edému 22 (3,8 %) vs 43 (7,5 %); poměr rizika 0,50; 95% CI 0,30–0,84. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách podobný.

Samostatná sekce byla věnována prezentaci **výsledků studie FLOW**, jejímž primárním cílem bylo posoudit vliv podávání semaglutidu v dávce 1 mg 1krát týdně ve srovnání s placebem pacientům s DM2T a diabetickým onemocněním ledvin na kombinovaný primární cíl – selhání ledvin (dialýza, transplantace nebo eGFR < 15 ml za minutu na 1,73 m<sup>2</sup>), nejméně 50% snížení eGFR oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních nebo z KV-příčin. U 3 533 účastníků, kteří byli randomizováni (1 767 ve skupině se semaglutidem a 1 766 ve skupině s placebem), byl medián sledování 3,4 roku poté, co bylo na základě předem specifikované průběžné analýzy doporučeno předčasně ukončení studie vzhledem k jasně pozitivním efektům semaglutidu. Riziko primárního kombinovaného renálního cíle bylo ve skupině se semaglutidem o 24 % nižší než ve skupině s placebem. Výsledky byly podobné pro složené složky primárního cíle specifické pro ledviny (poměr rizik 0,79) a pro úmrtí z KV-příčin (poměr rizik 0,71). Došlo i ke zpomalení poklesu eGFR

při podávání semaglutidu. Riziko závažných KV-příhod bylo o 18 % nižší a riziko úmrtí z jakékoli příčiny o 20 % nižší při podávání semaglutidu ve srovnání s placebem.

Tradičně se na kongresu snažím sledovat **českou stopu**, která byla tentokrát možná poněkud méně výrazná než v loňském roce. Z České republiky byla na kongresu 1 přednáška (doc. Dubský z IKEM), 8 posterů s prezentujícími autory z České republiky (všechny z IKEM) a dále 6 posterů se spoluautory z České republiky (3 z IKEM a 3 z Fakultní nemocnice v Motole). Témata českých přednášek byla převážně klinická zaměřená mimo jiné na deintenzifikaci inzulinové léčby s využitím fixní kombinace glargin/lixisenatid, kvalitu spánku u pacientů s DM1T, změny struktury myokardu u pacientů s DM1T, data z registru pacientů s DM1T v IKEM sledující vztah obezity a kompenzace diabetu, využití kontinuální monitorace glykemie u pacientů na jednotce intenzivní péče a řadu dalších.

**Příští rok se kongres Americké diabetologické asociace koná v další tradiční destinaci – v Chicagu**, což je mimochodem město s největší českou komunitou v rámci USA. V Chicagu je jedna z hlavních ulic pojmenována po starostovi Chicaga českého původu Cermak Street. Lze očekávat, že se dočkáme mimo jiné výsledků některých právě ukončených KV-studií s novými antidiabetiky včetně velmi očekávané rozsáhlé studie SOUL srovnávající vliv podávání perorálního semaglutidu vs placebo u pacientů s DM2T s anamnézou KV-příhody a nebo s vysokým KV-rizikem.