

48. výročná konferencia EASD, Berlín

Andrej Dukát, Ján Gajdošík

II. interná klinika LF UK a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

V dňoch 1.–5. októbra 2012 sa konal v Berlíne kongres EASD (European Association for the Study of Diabetes/Európska asociácia pre štúdium diabetu), ktorý každoročne priťahuje tisíce odborníkov z celého sveta, ktorí pracujú v tomto medicínskom odbore.

Účastníkov kongresu prišla osobne pozdraviť kancelárka Spolkovej republiky Nemecko, doktorka Angela Merkelová, ktorá vo svojom posolstve kongresu pripomenula význam tohto ochorenia, ktoré dramaticky narastá, a s ním aj významnú mortalitu, ktorá je spojená s týmto základným ochorením. Zdôraznila, že tak ako diabetes nerešpektuje hranice, tak i boj s týmto ochorením nepozná hranice krajín a iba vzájomná kooperácia môže priniesť želateľné výsledky. 48. kongres EASD preto prináša výbornú príležitosť na extenzívnu výmenu poznatkov a nových informácií. Vyjadrila potešenie, že môže pozdraviť účastníkov kongresu v Nemecku a ich hlavnom meste a popriala najväčšiemu medzinárodnému spoločenstvu odborníkov na poli diabetológie veľmi úspešný priebeh.

Spoločné styčné body rozoberané medzi diabetológiou a ostatnými odbormi v rámci veľkej internej medicíny

Glykemická kontrola nie je dostatočným sprievodným markerom pre zníženie závažných kardiovaskulárnych príhod u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Doterajšie klinické štúdie neboli úspešné v tom, aby identifikovali jasný liečebný prístup, ktorý by zásadne ovplyvnil základný problém u diabetes mellitus (glykemickú kontrolu) a znížili by tak vysoké kardiovaskulárne riziko.

Potenciál niektorých liečiv zvýšiť riziko následných kardiovaskulárnych príhod viedol ku podstatným zmenám zo strany regulačných autorít s ohľadom na nutné požiadavky kladené na liečbu antidiabetikami. Tieto požiadavky, ktorých kľúčovým momentom je **kardiovaskulárna bezpečnosť nových liekov**, zahrňujú aj nižšiu potrebu dialýz, nižšie zhoršenie videnia, nižší výskyt kardiovaskulárnych príhod a nižšiu mortalitu.

Zmeny testovaných výsledkov, ako sú glykemická kontrola, sérový kreatinín, mikroalbuminúria alebo retinopatia sú nedostatočnými sprievodnými ukazovateľmi. Regulačné autority preto vyžadujú pri rozšírení potenciálnej výhody patentovej ochrany od farmaceutických firiem zaviesť dlhšie trvajúce štúdie sledujúce



diabetes mellitus a ostatné chronické medicínske jednotky a stavy. Vyžadujú tiež tesnejšiu kooperáciu medzi lekármi, klinickými trialistami, regulačnými autoritami a sponzormi, aby sa vyriešili nerozriešené problémy, vrátane redefinovania liečebných cieľov, ktoré sú u pacientov s diabetes významné. Napokon vyžadujú aj potrebnú dĺžku sledovania budúcich klinických štúdií a uvažovanie etických a operačných možností dizajnovania štúdií z hľadiska non-inferiornosti.

Prehľad najdôležitejších (intervenčných) štúdií

- **ADVANCE, VADT, ACCORD, PROACTIVE, TODAY:** gliclazid, metformín, akarbóza, glimepirid, tiazolidínidony (rosiglitazon, pioglitazon)
- **FREEDOM**
- **EXAMINE, TECOS, SAVOR (TIMI-53), CAROLINA:** DPP4-inhibítory (alogliptín, sitagliptín, saxagliptín, linagliptín, glimepirid)
- **REWIND, ELIXA, EXSCEL, LEADER:** GLP-1 analógy (dulaglutid, lixisenatid, exenatid, liraglutid)
- **BI 10773, CANVAS:** SGLT2-inhibítory (BI 10773, kanagliflozín)
- **ALECARDIO:** glitazóny/glitazáry (aleglitazár, PPAR α a γ)
- **ORIGIN62, ACE, IRIS, EASIE:** IFG/IGT/inzulínová rezistencia (insulín glargín, akarbóza, pioglitazon)

Významné vzťahy s ohľadom na obličky

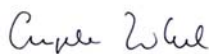
Závažné kardiovaskulárne príhody sú u pacientov s chronickým obličkovým ochorením až 10- až 20-násobne vyššie ako u zdravej populácie. Najzávažnejšou kardiovaskulárnou komplikáciou, ktorá je u pacientov s renálnym postihnutím, je srdcové zlyhávanie. Takmer všetky štúdie v kardiovaskulárnej prevencii a zlyhávaním automaticky vylučovali zo sledovania pacientov so stredne závažnou a závažnou obličkovou chorobou. Preto doterajší celkový preventívny prístup v globálnej populácii nemusí byť jasne rovnako efektívny a ani len bezpečný u pacientov s renálnym postihnutím. Toto je totiž spojené so zvýšeným vaskulárnym zápalom a oxidatívnym stresom a môže byť v priamom vzťahu s rozvojom aj kardiovaskulárneho postihnutia. Nrf-2 (NF-E2-related factor 2) je regulátorom antioxidantných, protizápalových a detoxifikačných ciest. Intervenčné štúdie so syntetickým nrf2/nfkb modulátorom

MESSAGE OF GREETING

Diabetes: in the middle of the last century it was still a relatively rare metabolic disease, but today it is widespread. This development is highly alarming. Worldwide, more than 360 million people are currently suffering from diabetes mellitus and the health risks posed by it are no longer limited to rich industrialized nations. Quite the opposite: more than 80 percent of deaths caused by diabetes occur in countries with low or moderate income levels. This means that progress in prevention and therapy will increasingly be a global challenge.

The work of the European Association for the Study of Diabetes as a driving force in research and education is thus all the more valuable. For patients it is of course crucial that new discoveries in research and development be widely implemented as quickly as possible. For this to happen, tight networking and intensive exchange of information between those doing research and those providing therapy is needed.

Just as diabetes does not respect borders, this widespread disease can only be contained through cross-border cooperation. The 48th Annual Meeting of the EASD is another excellent opportunity for an extensive exchange of opinions and information. I am very pleased to be able to welcome the participants in the world's largest international conference on diabetes to Germany. My warmest greetings go out to you all and I wish you and the organizers a successful conference in Berlin.



Dr. Angela Merkel
The Federal Chancellor
The Federal Republic of Germany



5

bardoloxon-metylom u pacientov diabetikov 2. typu s rozvinutým postihnutím obličiek preukázali zlepšenie obličkových funkcií (štúdia BEAM), a teda sa predpokladá, že by tieto látky mohli mať svoj liečebný význam aj pri chronickom obličkovom zlyhaní. Prebieha štúdia BEACON, ktorá má za cieľ hodnotiť účinnosť bardoloxon-metylu (vs placebo) vzhľadom na možnosť oddialenia progresie koncového štádia obličkového zlyhania a kardiovaskulárneho úmrtia u pacientov v štádiu 4 obličkovej choroby a diabetes mellitus 2. typu. Avšak niekoľko málo štúdií sledujúcich špecifiká týchto pacientov na chronickej dialýze, napr. sledujúcich lipidy, alebo normalizáciu hematokritu, doposiaľ nevedli ku úspešným hlavným cieľom. Ďalšie však stále ešte prebiehajú.

Ďalším veľkým problémom je dyslipidémia spojená s diabetes mellitus a kardiovaskulárnym rizikom. Hľadajú sa možnosti ovplyvnenia stále vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika vzhľadom na posledné

odporúčania z tohto roku. Reziduálne riziko predstavuje fakt, že napriek liečbe statínom (v štandardnej, či intenzifikovanej liečbe), aj keď pacient dosiahne požadované cieľové hodnoty podľa platných odporúčaní a berie ostatnú liečbu: antidiabetickú, antihypertenzívnu, antitrombotickú aj ďalšiu, dostane ďalšiu (sekundárnu) závažnú kardiovaskulárnu príhodu. Tento fakt bol potvrdený aj nedávno z údajov z registra GRACE. Iba potvrdil, že sa nedocenilo dlhodobé riziko týchto rizikových pacientov, a to napriek všetkým doterajším liečebným postupom. Prebiehajú veľmi aktívne výskumné programy a sleduje sa nový liečebný potenciál liekov i liečebných cieľov, výsledky ktorých budú známe nasledujúci rok. Ďalej sa skúma, či technológia OMICS pomôže s ohľadom na nové sledované špecifické biomarkery a sledovania proteómu, metabolómu, alebo transkriptómu. Taktiež, aká relevantná je Mendeliánska randomizácia v štúdiách, sledujúcich potenciál kauzálnej úlohy biomarkerov v patofyziológii ochorenia a identifikácii a selekcii nových liekových biologických cieľov.

Veľkou otázkou však ostáva význam biomarkermi vedenej a rizikom vedenej liečby a spôsob návrhu takýchto štúdií na testovanie týchto liečebných stratégií so špecifickými profilmi biomarkerov: nízky HDL-C, vysoký stupeň zápalu (ele-

vácia CRP), vysoká aktivita Lp-PLA2 atď. Štúdie vo všeobecnosti preukázali oveľa lepšie výsledky, než je tomu v situácii bežného života a klinickej praxe. Takže ostáva otáznym aditívny benefit „on top“ optimálnej štandardnej liečby a starostlivosti.

Prehľad najdôležitejších štúdií

- **DAL-Outcomes I, DAL-Outcomes II:** CETP-inhibítory (dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib)
- **DEFINE, REVEAL:** evacetrapib
- **AIM-HIGH, HPS-Thrive**
- **ApoA1 Milano:** apoA1-mimetiká: priama augmentácia apoA1, intravenózna apoA1-terapia, rekombinantný apoA1
- **Milano/fosfolipidy (ETC-216):** purifikovaný natívny apoA1/fosfolipidy (CSL-111/112)
- **ASSURE, SUSTAIN:** perorálne upregulátory endogénnej apoA1 produkcie RVX-208

- **VISTA-16, SOLID, STABILITY:** inhibitory fosfolipázy:
- **CANTOS** (IL1 β protilátky), **CIRT** (MTX), **Anakinra** (IL1 RA), **IL6 RA** (taxilicumab): protizápalová liečba
- **ISIS:** nové látky znižujúce LDL-cholesterol (PCSK9 inhibítory, apoB-antisense)

Diabetes a hypertenzia

V kontexte diabetes mellitus a hypertenzie vystupuje u týchto pacientov do popredia nedostatočná kontrola krvného tlaku a rezistentná hypertenzia (obvykle definovaná ako nekontrolovaná hypertenzia napriek liečbe 3 a viacerými antihypertenzívami v plnej dávke, vrátane diuretika. Väčšinou sa do tejto definície zahrňuje tiež 24-hodinový systolický krvný tlak nad 135 (resp.140) mm Hg. Počas viacerých rokov sa získali vedomosti o zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému v patogeneze hypertenzie, predovšetkým u ťažších foriem hypertenzie.

Ablácia renálnych nervov lokalizovaných v adventícii renálnej artérie viedla ku novej liečebnej modalite a kateetre (Adrian/Medtronic) boli podľa štúdie SYMPPLICITY-2 regulačnými autoritami v Európe schválené na použitie. Oveľa väčšia štúdia práve prebieha (SIMPICITY 3). Viacero firiem už požiadalo o schválenie nových kateetrových systémov.

Prvé skúsenosti prináša novo vyvinutý systém Barostim, založený na stimulácii baroreceptorov v karotíde. Tieto nové techniky sa rýchle zaviedli do použitia vo viacerých centrách.

V súčasnom výskumnom a klinickom sledovaní sú aj rôzne prístroje schopné modulovať u pacientov so srdcovým zlyhávaním okrem rezistentnej hypertenzie aj autonómny nervový systém, chronickú obličkovú chorobou a diabetes mellitus. Vagálna stimulácia vyvinutá Medtronic (Biocontrol) a Boston Scientific bola testovaná vo štúdiách INOVATE-HF a NECTAR-HF, u systolického srdcového zlyhávania sa testovala stimulácia predĺženej miechy (St. Jude SCS, HEART, Medtronic DEFEAT-HF). Vzhľadom na rozdiely v klinických a regulačných postupoch v USA a v Európe sa oveľa viac systémov testuje mimo USA, čo súvisí so schvaľovacím procesom a kritériami schvaľovania. European CE Mark proces napríklad vyžaduje preukázanie iba bezpečnosti a nie účinnosti a spolieha sa na nevládne regulačné authority a po-schvaľovacie procesy. Kontrastuje s tým schvaľovací proces nového rizikového systému v podmienkach USA, ktorý vyžaduje doloženie ako bezpečnosti, tak aj účinnosti a je predovšetkým schvaľovaný centrálnou vládou agentúrou CDRH/FDA.

Diabetes a antitrombotická liečba

V uvedenom kontexte medicíny je ďalšou významnou oblasťou vývoj nových antitrombotík. Tieto liečivá

majú vo všeobecnosti úzke terapeutické okno a často je veľmi ťažké nájsť optimálnu vyváženosť medzi účinnosťou (znížením závažných príhod) a bezpečnosťou (nezvyšenie krvácaných príhod).

Štúdie vo fáze II sledujú údaje o bezpečnosti a účinnosti a výber dávky, alebo dávok pre fázu III pilotných štúdií. Avšak údaje z fázy II sú limitované malými počtami príhod a krátkym obdobím sledovania. Niektoré výsledky z fázy III nebolo možné z výsledkov vo fáze II predikovať.

S novými antitrombotikami, ktoré potenciálne nahrádzajú warfarín, sa prechádza z liečby vedenej podľa INR na liečbu vedenú dávkovaním podľa indikácie a rizikom. Diferentné dávky sa potom používajú na diferentné indikácie. Stále je však otázkou do diskusie, či dávky antikoagulantov budú rovnaké, alebo rôzne pre podskupiny pacientov po ortopedickej operácii v prevencii pľúcnej embolizácie, pre fibriláciu predsiení, pre prevenciu akútnych koronárnych syndrómov a pri umelých chlopniach. Vzťah medzi dávkou a účinkom je ešte potrebné stanoviť. Viaceré RCT testovali antitrombotické stratégie na zníženie rizika smrti, infarktu myokardu, alebo cievej mozgovej príhody. Nemali však potrebnú silu a nedávno publikovaná štúdia WARCEF neprinesla definitívny záver. Novšie antitrombotiká sú pravdepodobne bezpečnejšie a bude sa asi testovať aj skupina najťažších pacientov so srdcovým zlyhávaním.

Diabetická neuropatia

Jednou z vážnych komplikácií diabetes mellitus je diabetická neuropatia. Včasnú stratu nervových vlákien je možné diagnostikovať aj pomocou novej metódy korneálnej konfokálnej mikroskopie. U pacientov s bolesťou, či aj nebolesťou diabetickou neuropatiou je možné zistiť už včasnú zvýšenú atrofiu periférnej šedej hmoty v mozgu. Sú tu prítomné aj mikroštruktúrne zmeny v oblastiach mozgu, pričom korelujú s autonómnou dysfunkciou. U diabetického gastropatie (pri oboch typoch diabetu) sa ukazuje byť prínosom liečba agonistami grelinových receptorov. V RCT bola realizovaná štúdia COMBO-DN. Sledovala kombinovanú liečbu duloxetínom a pregabalínom a liečba monoterapiou nebola účinná. Účinnosť duloxetínu 60 mg/deň bola účinnejšia ako účinnosť pregabalínu 300 mg/deň.

V priebehu celej konferencie sa opakovane zdôrazňovali dôvody a potreba personalizovanej, individualizovanej medicíny.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP

✉ andrej.dukat@sm.unb.sk

Doručené do redakcie 22. októbra 2012