

52. kongres Európskej asociácie pre štúdium diabetu

12.–16. 9. 2016, Mníchov, Nemecko

Kongresy Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) majú dlhodobú tradíciu nielen v tom, že prinášajú vedecké poznatky najvyššieho kalibru, ale tiež tým, že spájajú najlepších výskumných pracovníkov a klinikov z celého sveta. Osobné stretnutia, pracovné i neformálne diskusie rozširujú intelektuálny prínos týchto akcií. Miestom konania 52. kongresu Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) bol bavorský Mníchov. V dňoch 12. – 16. septembra 2016 sa na kongrese zišlo do 17 000 účastníkov. Kongres prebiehal v paralele v niekoľkých sálach mnichovského kongresového centrá ICM Messe München.

Klasicky kongres začína príhovorom prezidenta, či prezidentky EASD/EFSD. Súčasná prezidentka prof. Juliane R. Zierath vo svojom prejave *Presidential address* zdôraznila, že hlavným cieľom EASD je zlepšenie kvality života pacientov s diabetes mellitus (DM). EASD je zameraná nielen na podporu základného, ale aj klinického výskumu, a tiež na rozšírenie takto získaných poznatkov do bežnej klinickej praxe. V rámci EASD pracuje viacero edukačných skupín. Dlhoročne je známa *Diabetes Education Study Group* (DESG). Tohto roku vznikla nová edukačná skupina zameraná na výskum významu fyzickej aktivity v prevencii a liečbe DM (*Exercise and Physical Activity Study Group* – ExPAS).

Témy kongresu boli široké, prebiehali v paralelných skupinách. Každý mal možnosť vybrať si svoju obľúbenú problematiku. Cena prof. Clauda Bernarda bola udelená prof. Cooperovi z Austrálie. Vo svojej prednáške sa venoval významu interakcii medzi metabolickými a hemodynamickými signálnymi cestami v patogenéze chronických diabetických komplikácií, a to predovšetkým diabetickej nefropatie. Prof. Cooper postupne predstavil jednotlivé patogenetické mechanizmy, ktoré sa uplatňujú pri vzniku diabetickej nefropatie. Okrem hyperglykémie a s ňou spojenou zvýšenou tvorbou koncových produktov pokročilej glykácie (AGEs) je to jednak zvýšená tvorba angiotenzínu II, reaktívnych kyslíkových radikálov, transformujúceho rastového faktora (TGF beta), ale aj ďalších faktorov. Prehľadne poukázal aj farmakologické (často zatiaľ len experimentálne) možnosti ovplyvnenia týchto faktorov.

Z klinického hľadiska boli zaujímavé prednášky, ktoré sa venovali najnovším poznatkom, čo sa týka liečby inhibítormi SGLT2 a inkretínovej liečby (agonisty GLP1, inhibítory DPP4). Kým minulého roku dominovala kardiovaskulárna problematika liečby SGLT2, v Mníchove viaceré prednášky boli venované predovšetkým ich kostnej bezpečnosti, renálnej bezpečnosti (v prípade empagliflo-



zínu dokázaná dokonca nefroprotektívita), otázke možného rizika tzv. euglykemickej diabetickej ketoacidózy pri ich použití. Zaujímavým zistením je, že malé zvýšenie hladiny ketónov pri použití týchto preparátov môže mať dokonca pozitívny efekt na zlepšenie myokardiálneho metabolizmu. Prof. Bailey predstavil výsledky 26-týždňovej štúdie, v ktorej pacienti nedostatočne kompenzovaní metformínom a DPP4-inhibítormi sitagliptínom boli prevedení na kombináciu agonisty GLP1-receptorov – liraglutidu s metformínom. V porovnaní s kombináciou

sitagliptínu a metformínu bola kombinácia liraglutidu a metformínu účinnejšia v znižovaní HbA_{1c} a tiež v efekte na telesnú hmotnosť. Prof. Zinman predniesol výsledky štúdie, v ktorej bol liraglutid dávaný pacientom s dlhotrvajúcim diabetom (DM) 1. typu, ktorých väčšina mala už nadváhu. Dokázaný bol význam tohto preparátu u takéhoto typu pacientov, predovšetkým na znižovanie hmotnosti a tiež určité zníženie dávky inzulínu. Prof. Kovatchev vo svojej prednáške ukázal výhodnosť kombinácie GLP1-agonistov s bazálnym inzulínom. Táto kombinácia má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémiu nalačno a GLP1-agonista postprandiálnu glykémiu), pri nižšej dávke inzulínu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii. Výhodnosť tejto kombinácie ukázala aj štúdia LIXILAN, v ktorej bol kombinovaný agonista GLP1-receptorov – lixisenatid s bazálnym inzulínom glargín. Predstavené boli tiež výsledky 7-ročnej extenzie štúdie DURATION-1 s exenatidom QW, ktorý sa podáva 1-krát týždenne. Z klinického hľadiska sa veľmi prínosnou ukazuje kombinácia liekov založených na účinku inkretínov s inhibítormi SGLT2 pre ich komplementárny mechanizmus účinku.

Zaujímavé boli aj prednášky ohľadom diétnej liečby DM. Jakubowicz venoval pozornosť bielkovinám srvátky, ktorá vzniká pri výrobe tvarohu. Srvátka podávaná v rámci raňajok vedie k výraznejšiemu zníženiu postprandiálnej glykémie a HbA_{1c} k poklesu telesnej hmotnosti a k väčšiemu pocitu sýtosti v porovnaní s inými zdrojmi bielkovín u pacientov s DM2T. Bozzetto et al zistili, že podávanie extrapanenského olivového oleja znižuje postprandiálnu glykémiu pri DM1T modulovaním hladín GLP1-a ovplyvnením rýchlosti vyprázdňovania žalúdka.

Samostatný blok prednášok bol venovaný problematike diabetickej demencie (DD) a možnosti jej ovplyvnenia. DD demencia môže po sedemdesiatke rýchle progresovať a do určitej miery zhoršovať výsledky starostlivosti

o pacienta. Veľký význam z pohľadu prevencie a liečby má zanechanie fajčenia. K zhoršeniu DD dochádza po opakovaných hypoglykémiami a nepriaznivý vplyv môže mať pokles krvného tlaku. V klinických štúdiách sa nepotvrdilo pôvodné podozrenie, že statíny môžu viesť k DD.

Didakticky výborne spracovaná bola prednáška prof. Hattersleyho z Veľkej Británie, ktorý dostal cenu Novo Nordisk foundation za excelentný prínos k diabetológii. Prof. Hattersley je nestorom klinického výskumu monogénových diabetov. Na konkrétnych pacientoch s permenentným neonatálnym DM a tiež s MODY 3 ukázal úspešný prechod z často dlhodobej liečby inzulínom na terapiu derivátmi sulfonylurey. Okrem iných tém sa venoval rôznym genotypovým a fenotypovým charakteristikám, ktoré nám pomáhajú v rozlíšení rôznych podtypov DM1T, ale aj DM2T.

Medzi prednášateľov, ktorí priťahujú pozornosť odborného publika, patrí prof. Del Prato, ktorý zdôraznil vo svojej prednáške význam súčasnej kombinovanej liečby. Dosiahnutie rýchlej a dobrej glykemickej kompenzácie je dôležité z dlhšieho časového úseku na prevenciu predovšetkým KV ochorení.

Prof. Holman prezentoval nové poznatky ohľadom závažnej hypoglykémie a kardiovaskulárnych príhod. V štúdií TECOS so sitagliptinom bola pozorovaná bidirekčná asociácia medzi závažnou hypoglykémiou a kardiovaskulárnymi ukazovateľmi (Major Advance Cardiac Events – MACE/srdcové zlyhávanie) s evidentným zvýšeným rizikom závažných hypoglykémii po infarkte myokardu alebo po hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie. Tieto nové poznatky môžu poukazovať ani nie tak na príčinu MACE alebo srdcového zlyhávania, ale skôr na pacientov, ktorí sú rizikovní pre vznik týchto komplikácií v dôsledku mnohých koexistujúcich rizikových faktorov.

Slovenská diabetológia mala na kongrese aktívne zastúpenie v podobe posteru autorov Javorský et al zo IV. internej kliniky LF UPJŠ a FNLP v Košiciach v spolupráci s viacerými klinickými pracoviskami na Slovensku aj

v Čechách. Autori vo farmakogenetickej štúdií ukázali, že polymorfizmus génu pre GLP1-receptor ovplyvňuje terapeutický úspech liečby DPP4-inhibítormi.

Dr. Nair v rámci bloku *Starý, ale dobrý* sa venoval pochopeniu mechanizmu účinku metformínu. Veľký význam sa v súčasnosti prikladá ovplyvneniu mikrobiómu v čreve (nárast *Akkermansia muciniphila*). Autor rozoberal aj vzťah metformínu k novej prevencii onkologických ochorení. Očakávajú sa výsledky primárne preventívnej štúdie The Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycaemia Trial (GLINT) ohľadom makrovaskulárneho kompozitného ukazovateľa pri liečbe metformínom s predĺženým uvoľňovaním.

„Premiéru“ mali výsledky veľkej randomizovanej štúdie SUSTAIN 6, ktorá hodnotila kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť liečby GLP1-agonistom – semaglutidom. Dokázaná bola KV protektivita tohto preparátu, keďže došlo k významnému 26% poklesu primárneho KV výsledku. Primárnym kombinovaným cieľom tejto štúdie bol čas do výskytu nefatálneho infarktu, cievnej mozgovej príhody alebo smrti z kardiovaskulárných príčin.

Komentár kardiológa

Prof. Melanie J. Davies (Spojené kráľovstvá) prezentovala, výsledky klinickej štúdie SUSTAIN-6, ktoré preukázali významný kardiovaskulárny benefit už druhého GLP1-agonistu, semaglutidu u diabetikov 2. typu. Prvým GLP1-agonistom bol liraglutid (štúdia LEADER), ktorý bol s prezentovaný v júni 2016 na Americom diabetologickom kongrese.

Semaglutid je potentné antidiabetikum, keďže významne a trvale redukuje HbA_{1c} (1 mg subkutánna dávka 1-krát týždenne redukovala HbA_{1c} z úrovne 8,7 % o 1,4 % a 0,5 mg dávka o 1,1 %, u placebo to bolo o 0,4 %), pričom semaglutid vykazuje „placebový výskyt“ hypoglykemickej epizód. V štúdií sa preukázalo, že redukuje i telesnú hmotnosť o 5 kg (1 mg dávka pri úvodnej hmotnosti 92,1 kg v priemere), o 3,6 kg (0,5 mg dávka), a len o 0,5–0,7 kg (u placebo). Do klinickej štúdie SUSTAIN-6 bolo

príhody	semaglutid n = 1 648 (%)	placebo n = 1 649 (%)	RR	p
primárny kompozitný výskyt príhod *	6,6	8,9	0,74	< 0,001 pre noninferiortu < 0,001 pre noninferiortu
celková mortalita	3,8	3,6	1,05	0,79
KV mortalita	2,7	2,8	0,98	0,92
nefatálny IM	2,9	3,9	0,74	0,12
nefatálna CMP	1,6	2,7	0,61	0,04
revaskularizácia	5,0	7,6	0,65	0,003
hospitalizácia pre SZ	3,6	3,3	1,11	0,57
retinopatia (komplikácie)	3,0	1,8	1,76	0,02
nefropatia nová/zhoršená	3,8	6,1	0,64	0,005

* úmrtie z kardiovaskulárných príčin, nefatálny infarkt a nefatálna mozgová príhoda

zaradených 3 297 diabetikov 2. typu s hodnotou $HbA_{1c} \geq 7\%$, vo veku ≥ 50 rokov (2 735 diabetikov s kardiovaskulárnym ochorením a/alebo s chronickou obličkovou chorobou) alebo vo veku ≥ 60 rokov (562 diabetikov s aspoň ≥ 1 kardiovaskulárnym rizikovým faktorom). Priemerné trvanie diabetu u zaradených pacientov bolo 13,9 rokov a priemerná vstupná hodnota HbA_{1c} bola 8,7 %. Od samého začiatku štúdie boli zaradení diabetici veľmi dobre liečení: antihypertenzívnou liečbou (93,5% pacientov), statínmi, eventuálne kombinovanou hypolipidemickou liečbou (76,5% pacientov) a tri štvrtiny pacientov (76,3%) obdržalo antitrombotickú liečbu. Štúdia bola dizajnovaná tak, aby preverila kardiovaskulárnu bezpečnosť nového potenciálne užitočného anti-diabetika (tzv. GLP1-agonistu). V štúdii použili postupnú up-titráciu dávky semaglutidu (spočiatku 0,25 mg 1-krát týždenne a nakoniec v dlhodobom režime boli 2 ramená liečby – 0,5 mg 1-krát týždenne a 1,0 mg 1-krát týždenne).

Tieto zaujímavé výsledky štúdie sú zhrnuté pre väčšiu prehľadnosť v tabuľke. Výsledky sú to ohromujúce, nakoľko primárny zložený cieľ (kardiovaskulárna mortalita-nefatálny infarkt myokardu-nefatálna mozgová príhoda) bol semaglutidom redukovaný významne o 26 %, výskyt nefatálnej mozgovej príhody bol redukovaný významne o 39 % a výskyt nefatálnych infarctov myokardu tiež významne o 26 %. Pacienti v placebovom ramene liečby potrebovali prídavnú antidiabetickú liečbu.

Výsledky nasvedčujú pre ovplyvnenie aterogenézy u diabetikov 2 typu semaglutidom. Výskumníci štúdie predpokladajú, že len „krátke trvanie štúdie“ znemož-

nilo dosiahnuť aj priaznivé a významné ovplyvnenie kardiovaskulárnej mortality.

Záverom možno konštatovať, že u diabetikov sa postupne rozširuje armamentárium liečby, a to takej liečby, ktorá neovplyvňuje len úroveň glykémie – ale ktorá priaznivo ovplyvňuje aj výskyt kardiovaskulárnych príhod. Podobné výsledky dosiahol liraglutid v štúdii LEADER a ešte predtým empagliflozín (SGLT2-inhibitor) v štúdii EMPA-REG OUTCOME. Zdá sa, že kombinácia liečby empagliflozínom s liraglutidom či semaglutidom môže diabetikom priniesť ohromný benefit.

52. kongres EASD mal veľmi dobrú odbornú a spoločenskú úroveň a splnil očakávania väčšiny účastníkov.

MUDr. Vladimír Uličiansky

✉ vladouli@centrum.sk

Via medica, s.r.o., Košice

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

✉ zbynek.schroner@gmail.com

SchronerMED, s. r. o., Interná a diabetologická ambulancia, Košice

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava, Nemocnica Staré Mesto
www.unb.sk

Doručeno do redakce 27. 10. 2016