

Advanced Technologies & Treatments for Diabetes 2023, Berlín

Martin Haluzík
IKEM, Centrum diabetologie, Praha

✉ **prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.** | martin.haluzik@ikem.cz | www.ikem.cz
Doručené do redakcie | Received 23. 3. 2023

16. ročník kongresu ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) se konal v Berlíně a byl opět organizován profesorem Moshe Phillipem z Izraele a profesorem Tadjem Battelinem ze Slovinska. Obsah byl zaměřen především na novinky v oblasti technologií v léčbě diabetu. Jeho součástí však byly i sekce tematicky patřící spíše do léčby diabetu 2. typu – například chirurgická léčba obezity a diabetu, inzuliny s podáváním 1krát týdně a řada dalších. Letošnímu kongresu ATTD „přálo“ počasí. Byla totiž zima a většinu času také pršelo, motivace k turistickým procházkám po Berlíně tak byla minimální a v přednáškových sálech bylo i díky této skutečnosti stále plno.

Mění se tvář diabetu: úvodní přednáška prezidentky EASD

Úvodní přednáška profesorky Chantal Mathieu (Belgie), současné prezidentky Evropské asociace pro studium diabetu, s názvem **Mění se tvář diabetu**, se věnovala velkému vývoji, který v posledních desetiletích ve studiu diabetu nastal. Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) byl vždy požadován za nemoc dětí a mladistvých. Ve skutečnosti je v současné době více než 50 % nově diagnostikovaných diabetiků 1. typu starších 18 let. Naopak výrazně přibývá diabetiků 2. typu, kteří jsou mladší 40 let. Dokonce již nejen v USA, ale i v evropských zemích také přibývá onemocnění diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v dětském věku. I přes veškeré pokroky v léčbě jak diabetici 2., tak i 1. typu stále umírají v průměru podstatně dříve než lidé bez diabetu. Ani technologie již nejsou výsadou pouze pacientů s DM1T, ale postupně pronikají i do léčby a monitorace glykemie u pacientů s DM2T. Zejména využití senzorů zásadně změnilo možnosti léčby DM1T a jejich propojení s inzulinovými pumpami pak možnosti uspokojivé kompenzace posunulo ještě dále. Dalším zcela zásadním pokrokem je nastupující možnost léčby časných fází DM1T – tedy pacientů s pozitivními protilátkami a dosud normálními hodnotami glykemií. První léčebná látka teplizumab, která dokáže rozvoj DM1T posunout až o 3 roky, by snad již brzy měla být dostupná i v České republice.

Senzory u DM2T

Velmi zajímavá sekce byla věnována **použití senzorů u pacientů s DM2T**. První přednášku měl prof. Richard Bergenstal (USA). Hned na začátku zmínil studii IMME-DIATE, ve které bylo sledováno 116 diabetiků 2. typu léčených perorálními antidiabetiky, kteří byli randomizováni k použití flash-monitorace glykemie v kombinaci s edukací v. samotné edukace. Pomocí zaslepené monitorace glykemie bylo prokázáno, že po 16 týdnech od randomizace byl čas v cílovém rozmezí o 9,9 % vyšší u skupiny s flash-monitorací, čas nad cílovým rozmezím o 8,1 % nižší a glykovaný hemoglobin poklesl u této skupiny o 3 mmol/mol více než u skupiny kontrolní. Bylo navíc prokázáno, že i pacienti s DM2T senzory intenzivně používají včetně využití alarmů. U diabetiků 2. typu léčených dlouhodobě působícím inzulinem 1krát denně vedlo využití kontinuální monitorace glykemie k většímu poklesu HbA_{1c} ve srovnání s kontrolní skupinou (rozdíl 0,4 %) a k vyššímu % času v cílovém rozmezí 59 vs 43 %. Čas nad cílovým rozmezím byl ve skupině s CGM o 16 % nižší. Využití senzorů u pacientů s DM2T se věnoval prof. Lalantha Leelarathna z Velké Británie. Hovořil mimo jiné o dvou studiích – ve studii DIAMOND s využitím senzorů ke kontinuální monitoraci glykemie došlo k poklesu HbA_{1c} o 0,3 %, naopak ve studii REPLACE nedošlo při použití senzoru Libre první generace ke snížení HbA_{1c} v celkové populaci, benefit byl patrný pouze u nemocných mladších 65 let. V jiné studii publikované Vigerským vedlo použití CGM ke zlepšení kompenzace diabetu a dokonce i k mírnému poklesu hmotnosti. Ve třetí přednášce shrnula prof. Melissa S. Putman (USA) využití CGM u pacientů s cystickou fibrózou. Využitím CGM je u těchto pacientů zcela zásadní pro zlepšení kompenzace diabetu i celkové zlepšení kvality života a nutričního stavu. V poslední přednášce sekce hovořil prof. Satish Garg (USA) o perspektivách využití senzorů u DM2T. Ukazoval možnosti využití již u prediabetiků včetně nemocných ve 2.–3. stadiu DM1T. Zde je možné dosáhnout prakticky normální hodnoty glykemie jen s využitím velmi malých dávek rychle působícího inzulinu. Ukazoval také

pacienta s DM2T léčeného duálním GLP1/GIP-agonistou tirzepatidem a dalšího pacienta s DM2T léčeného semaglutidem v antiobezitické dávce 2,4 mg 1krát týdně. V obou případech mělo využití senzorů u pacientů i významný edukační efekt, který potencoval významný terapeutický efekt použité farmakoterapie. Celkově lze předpokládat, že využití senzorů u diabetiků 2. typu bude postupně stoupat. Jejich efektivita je navíc patrná jak u nemocných léčených inzulinem, tak i pacientů s léčbou bez inzulinu.

Cvičení a DM1T: jak pomáhají hybridní okruhy a nově inzuliny?

Tradičně početně navštívená byla sekce o **cvičení a DM1T**. V první přednášce profesorka Kirsten Nørgaard (Norsko) nejprve shrnula dostupná **mezinárodní doporučení při cvičení a DM1T**, především doporučení na cvičení při používání senzorů (Morer et al, *Diabetologia* 2020). Věnovala se možnostem nastavení cvičebního režimu u jednotlivých hybridních okruhů. U systému **Minimed 780 G** je to režim dočasně vyšší cílové glukózy 8,3 mmol/l s možností nastavení času až do 24 hodin současně se snížením automatického bazálu a potlačení automatických korekcí. U systému **Tandem IQ** existuje možnost nastavení cvičebního modu s rozmezím glykemie 7,8–8,9 mmol/l, který je však poté nutné manuálně vypnout. Systém **Omnipod 5** má také možnost nastavení dočasné cílové glykemie s hodnotou 8,3 mmol/l s možností trvání až 24 hodin a méně agresivním modem bazál/bolus s dávkou inzulinu sníženou až o 50 %. U systému **CamApps** je jednak možné manuálně upravit dávky bolusů, jednak použít tzv. ease-off mód, v němž se cílová hladina glukózy zvyšuje o 2,2 mmol/l současně se snížením podávaného inzulinu o 35 %. I zde je možné nastavit délku trvání od 10 minut do 24 hodin. Nejnovější konsenzus pro použití hybridních okruhů při cvičení publikovala prof. L. Messer v *Endocrine Reviews* v loňském roce. Obecně si všechny uvedené okruhy dokáží se změnami glykemie při a po cvičení poměrně dobře poradit, je však potřeba nastavit cvičební režim alespoň 90 minut před zahájením cvičení. V rámci studie u systému Minimed 780 G se při provedené studii jevílo jako optimální nastavení dočasného cíle 90 minut před cvičením a snížení bolusu u jídla předcházejícího cvičení o 20 %.

Další přednáška dr. Zaharievy měla název **Je technologie užitečná pro překonávání bariér cvičení u diabetu?** V rámci přednášky byly diskutovány různé systémy pro detekci fyzické aktivity jak u dětí, tak u dospělých, které je možné propojit s hybridními systémy pro dávkování inzulinu. Specificky se věnovala studii 4T exercise u dětí a adolescentů s nově diagnostikovaným DM1T. Cílem této studie je především kvalitní

edukace, která by měla pomoci překonat obavy z cvičení u dětí s DM1T. Kromě zlepšení času v cílovém rozmezí a snížení výskytu hypoglykemie autoři zaznamenali také velmi pozitivní zpětnou vazbu jak u dětí, tak u jejich rodičů.

V následující přednášce dr. Lia Bally ze Švýcarska diskutovala o **fyzické aktivitě u pacientů léčených s dlouhodobě a ultradlouhodobě působícími inzuliny**. V přednášce se věnovala především dlouhodobě působícím inzulinovým analogům 2. generace, tedy inzulinu glargin U300 a inzulinu degludec. Shrnuje jejich výhody proti dlouhodobě působícím analogům 1. generace – především stabilnější hladiny, nižší riziko hypoglykemie a také větší flexibilitu v čase podávání. Podle současných doporučení by dávka inzulinu měla být před cvičením snížena o cca 20 %. U analog 2. generace by však toto snížení mělo být ideálně provedeno již 2–3 dny před plánovaným cvičením, což může být u řady pacientů dosti komplikované. Ve studii provedené její skupinou bylo prokázáno, že cvičení zvyšuje vstřebávání inzulinu degludec až o 18 %. Dr. Bally dále shrnuje zásady, jak optimalizovat dávkování inzulinu u pacientů s fyzickou aktivitou. První zásadou je podávat jen přiměřenou dávku bazálního inzulinu. V případě, že se i tak vyskytuje hypoglykemie, je nezbytná adekvátní substituce sacharidů během cvičení. Důležitá není pouze kvantita, ale také kvalita sacharidů, přičemž preferovány by měly být sacharidy s nižším glykemickým indexem, například fruktóza nebo izomaltulóza neboli palatinóza. Zmínila také možnost použití kofeinu, který může také pomoci stabilizovat glykemii, nutné jsou však relativně vyšší dávky. Pomoci může také kombinace aerobního cvičení s cvičením vysoké intenzity, případně se silovou fyzickou aktivitou, nebo podávání minidávek glukagonu (podstatně menší dávky než podávané při hypoglykémii). Zcela zásadní je individualizovaný přístup. Velmi užitečné může být využití technologií včetně zařízení pro sledování intenzity fyzické aktivity. Dr. Bally dále diskutovala zvyk některých pacientů odpojovat pumpu při fyzické aktivitě, což může vést k hyperglykémii. Jednou z možností může být tzv. hybridní přístup – kombinace využití pumpy s malými dávkami dlouhodobě působícího inzulinu. Velmi zajímavá byla i poslední přednáška profesora Cinara, profesí inženýra chemie, který se dlouhodobě zabývá automatizací technologií – ve vztahu k diabetu specificky **automatickou detekcí příjmu potravy a cvičení**. Například jídlo je možné automaticky detekovat podle sledování specifických pohybů rukou případně i pohybů dolní čelisti nebo pomocí algoritmů, které by toto automaticky detekovaly díky kombinaci různých pohybů a dalších charakteristik. Množství sacharidů může být například určováno analýzou

obrazů jídel v kombinaci s komplexními modely zahrnujícími mimo jiné tak psychologický profil pacienta a vzorce jeho chování díky sledování celé řady sledovaných parametrů (tepová frekvence, krevní tlak atd). Mimo jiné pracoval s daty pacientů používajících pacienty naprogramovanou aplikaci Tidepool pro řízení dávkování inzulínu, u něhož je k dispozici řada údajů jak o fyzické aktivitě, tak příjmu potravy.

Diabetes a kůže: kožní aspekty použití inzulínových pump a senzorů

Možná nejzajímavější sekci kongresu z hlediska praktického využití u pacientů byla sekce nazvaná **Diabetes a kůže**. V první přednášce se dr. Irl Hirsch věnoval **kožním aspektům použití inzulínových pump**. Podle recentně provedené studie mělo ze 715 pacientů léčených inzulínovou pumpou 41,5 % alespoň jednou za měsíc obtíže s inzulínovým setem a kanylou. U pacientů léčených pumpou prováděl na kůži studie kombinující zobrazování pomocí optické koherenční tomografie (OCT) a spolu s bioptickými odběry kůže z míst zavedení kanyly. V místech staršího i recentního zavedení kanyly bylo zjištěno zvýšení denzity cév, při OCT-zobrazování bylo v těchto místech pozorováno více zánětlivých změn a ztlustění epidermis hlavně v místech staršího zavedení kanyly. V bioptických vzorcích bylo zaznamenáno zvýšení IGF1, vyšší výskyt tukových nekrot, zvýšení fibrinogenu a zánětlivých změn. Vyšší stupeň zánětu byl patrný u pacientů s vyšší dávkou inzulínu, méně zánětlivých změn bylo naopak u nemocných s vyšším procentem času v cílovém rozmezí. Poměrně často byl pozorován tzv. eozinofilní typ zánětu. Nepotvrdila se však hypotéza, že pacienti, kteří používají pumpu delší dobu, mají v podkoží vyšší výskyt fibrózy, zánětu a horší OCT-nález.

Velmi názorná byla přednáška prof. Laurel Messer (USA) zaměřená na **ovlivnění integrity kůže u nemocných dlouhodobě používajících senzory a kanyly**. Kožní reakce jsou u těchto pacientů velmi časté, přičemž nejobvyklejší reakcí je erytém následovaný svěděním a mírným zduřením. Prevalence alespoň jedné takovéto reakce je u dětí léčených inzulínovými pumpami až 90 %, u dospělých pak 80 %. Nejčastější reakcí je iritační kontaktní dermatitida a poté alergická kontaktní dermatitida. Permanentní senzitivizace se může vyskytnout u 0,7–0,8 % pacientů užívajících senzory. Obvykle se jedná o alergii na přídatné látky obsažené v senzorech a kanylách. Alergickou reakci je možné potvrdit nebo vyloučit jen podrobným alergologickým vyšetřením. Z hlediska prevence je důležité dobře vybrat místo zavedení kanyly či senzoru (dostatek tukové tkáně), dobře místo umýt a poté před vlastním zavedením vysušit. Po zavedení je potřeba jemným tlakem na fixační pásku

kanyly či senzor dobře upevnit a 5–10 sekund v místě fixační pásky podržet. K prevenci kožních reakcí je možné použít aplikaci bariérové látky pod místo vpichu (např. přípravky Cavilon, Flixonase, ConvaTec Silesse, A-derma Dermalibour Barrier) nebo aplikaci senzoru či kanyly přes jinou náplast (například Tegaderm, Kinesio Tejp, Compeed) někdy i lokální kortikoidní preparáty. Neméně důležité je i jemné odstraňování senzoru či kanyly a poté ošetření kůže hojivou mastí či olejem. Je velmi důležité tyto aspekty pacientům vysvětlit a místa po zavedení senzoru či kanyly pravidelně kontrolovat. Zájemce o informace pro pacienty na toto téma si dovoluji odkázat na edukační materiál na webu Centra diabetologie IKEM s názvem Péče o místa vpichu, který vychází mimo jiné částečně právě z materiálů prof. L. Messer.

Časná detekce a prevence DM1T

Zúčastnil jsem se také sekce zaměřené na **časnou detekci DM1T**, jejíž výhodnou je zabránění výskytu ketoacidózy při diagnóze. Incidence DM1T postupně stoupá, zejména u dětí a mladistvých. Dvě a více pozitivních protilátek (antiGAD, anti IA-2, anti/IAA a protilátek proti zinc-transporter 8) u příbuzných s DM1T výrazně zvyšují riziko rozvoje DM1T u těchto nemocných. Prof. M.J. Haller (USA) hovořil na téma monitorace časných stadií DM1T pomocí oGTT. V současné době jsou rozlišována 4 stadia DM1T: stadium 1 – normální glykemie a 2 pozitivní protilátky, stadium 2 – 2 pozitivní protilátky a prediabetes podle oGTT nebo HbA_{1c} do 47,3, stadium 3 – klinická diagnóza s přetrvávající reziduální funkcí B-buněk a stadium 4 – probíhající DM1T s výrazně sníženou nebo úplně chybějící sekrecí inzulínu. Senzitivita HbA_{1c} pro detekci vzniku stadia 2 či 3 DM1T je podobná jako využití oGTT, konkrétně glykemie ve 120. minutě oGTT. Progrese diabetu je obecně nejrychlejší u dětí do 10 let, středně rychlá ve věkovém rozmezí 10–15 a relativně nejpomalejší ve věku nad 15 let.

Tématem přednášky prof. Chantal Mathieu byly **možnosti monitorace pacientů ve zvýšeném riziku rozvoje DM1T**. Alternativní metody monitorace zahrnují měření glukometrem, HbA_{1c} a použití kontinuální monitorace glykemie. Více než 10 % zvýšení HbA_{1c} proti předchozí hodnotě výrazně zvyšuje riziko přechodu do stadia 3 DM1T. Více než 10 % času s hodnotou nad 7,8 mmol/l má až 80% riziko přechodu do DM1T během 1 roku. Zajímavé je, že již existují kity pro domácí provedení oGTT. Pracuje se také na možnosti domácích odběrů pro stanovení C-peptidu (dry blood spot). Větší prediktivní hodnotu má podle provedených studií postprandiální C-peptid.

Kontinuální monitorace nejen glykémie?

Hodně diskutovaným tématem byly na kongresu **možnosti kontinuální monitorace jiných parametrů než pouze glykemie**. Přednáška dr. Idana Tamira z firmy QuLab (Izrael) se týkala možností kontinuální monitorace laktátu u pacientů s diabetem. Firma kromě toho rovněž pracuje na vývoji senzorů pro paralelní monitoraci řady parametrů současně. Za zmínku stojí, že firma Abbott je již ve velmi pokročilé fázi vývoje senzoru, který by měl umožnit kontinuální monitoraci ketonů. V budoucnu by měl být integrován do senzoru Libre 3 aktuálně používaného k flash-monitoraci glykémie v kombinaci s alarmy pro vysokou a nízkou glykémii. Tento typ senzoru by například mohl využít bezpečné použití SGLT2-inhibitorů, o nichž je známo, že

jejich užívání může u některých pacientů riziko ketoacidózy mírně zvyšovat.

Jaký byl letošní kongres ATTD?

Celkově je kongres ATTD jednou z nejzajímavějších kongresových událostí současné diabetologie přinářející mnoho velmi aktuálních a zajímavých informací převážně formou přehledných přednášek a sympozií. Určitou nevýhodou kongresu ATTD je fakt, že poster jsou určeny pouze k elektronickému prohlížení a nejsou vlastně prezentovány, což výrazně omezuje možnosti diskuse. Toto však byla jediná maličkost, kterou bych si kongresu dovolil vytknout. Jinak byl obsahově i organizačně perfektně připravený včetně výborného cateringu 😊. Příští rok by se měl kongres ATTD konat počátkem března ve Florencii, kde by snad i počasí mohlo být příznivější než v letošním roce.