

81. virtuální konference American Diabetes Association 2021

81. virtual conference of American Diabetes Association 2021

Martin Haluzík
IKEM, Centrum diabetologie, Praha

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

Doručené do redakce | Received 28. 10. 2021

Kongres Americké diabetologické asociace se měl letos uskutečnit v hlavním městě USA – ve Washingtonu DC. Jak jsme si již ale za poslední rok u velkých mezinárodních kongresů zvykli, konal se opět pouze virtuálně, a to v plánovaném termínu 25.–29. června. Oproti předchozím ročníkům nebyly na kongresu prezentovány výsledky žádné zásadní a dlouho očekávané velké studie, snad jen s výjimkou zajímavé studie GRADE srovnávající efekty různých typů kombináční léčby u diabetu 2. typu. Na druhou stranu i letošní kongres přidal do již tak bohatého seznamu kardiovaskulárních studií s pozitivními výsledky další – studii AMPLITUDE-O s GLP1-agonistou efpeglenatidem podávaným 1krát týdně. Podobně jako loni měli registrovaní účastníci možnost poslouchat přednášky buď „živě“, tedy v době, kdy byly v rámci programu plánovány, nebo kdykoliv poté. Sledování přednášek on-line (v době, kdy má člověk čas a klid) má celou řadu výhod. Zejména tu, že se lze k přednáškám opakovaně vracet. Ať již proto, že byly vynikající nebo třeba proto, že přednášejícímu bylo špatně rozumět 😊. Velkou výhodou je také možnost nepříliš záživné přednášky „urychlovat“ a podívat se tak jen na nejzajímavější části. Na druhou stranu velmi chybí možnost živého kontaktu s přednášejícím – otázky jsou pouze přes chat a odpovědi rovněž, řada z nich navíc i se zpožděním po ukončení přednášky.

První den kongresu jsem sledoval sekci **Příjem sacharidů a jeho vliv na tělesnou zdatnost** v očekávání vášnivě debaty na téma ketogenní vs vegetariánská dieta. Skutečnost byla ovšem překvapivě jiná. První přednášející James Horton z Liverpoolu hned na počátku deklaroval, že žádného diabetika nikdy neléčil a že se věnuje převážně péči o nutrici jednoho ze špičkových cyklistických týmů – týmu Sky. Ve své přednášce jednoznačně konstatoval, že není pochyb o přínosech příjmu sacharidů během fyzické aktivity, který zvyšuje cvičební kapacitu a výdrž. Během tréninkové fáze může

být přínosná i nízkosacharidová dieta, která dle některých studií zvyšuje aktivitu AMP-kinázy i mitochondriální denzitu v příčně pruhovaných svalech. Z celé přednášky byly asi nejzajímavější informace o dietním režimu cyklistů týmu Sky, přestože jejich uplatnění se asi u většiny našich pacientů nedočkáme. Během Tour de France je s každou další etapou v jejich jídelníčku postupně zvyšován příjem sacharidů k urychlení obnovy svalového glykogenu a nejvyšší je právě v posledních etapách. Zajímavá je také konzumace sacharidů během etap. Například několikanásobný vítěz Tour Chris Froome prý během vysokohorských etap zkonsumuje 450 až 500 jednotek sacharidů, což by myslím ohromilo i všechny naše nekompliantní diabetiky 2. typu. Druhá přednáška dr. D'Agostina z Floridy byla zaměřena převážně na nízkosacharidovou dietu a podrobně rozebírala její přínosy zejména při adaptaci svalového metabolismu při pravidelném tréninku, ale také pro možnost léčby epilepsie rezistentní na jiné typy terapie.

Druhou sekcí dne, které jsem se zúčastnil, bylo symposium s názvem **Křížovatka diabetu, srdečního selhání a onemocnění ledvin – výzvy a nové pohledy**. I přes lákavý název šlo spíše o tradiční shrnutí této problematiky, zatímco nových pohledů jsem v sekci příliš nezaznamenal. První přednáška kardioložky dr. Bozkurt z Houstonu byla zaměřena na srdeční selhání. Je známo, že výskyt srdečního selhání je u diabetiků významně vyšší než u nediabetiků, častější je rovněž jeho těžší průběh a horší prognóza. Jednoznačným přínosem v léčbě jsou SGLT2-inhibitory, přičemž nejsilnější důkazy včetně snížení mortality jsou pro dapagliflozin ze studie **DAPA-HF**. Velmi silné a s výjimkou snížení mortality srovnatelné výsledky přinesla studie **EMPEROR-reduced** s empagliflozinem. S napětím jsou očekávány výsledky studií u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí, přičemž přeběžné zprávy, které se objevily až po kongresu ADA, naznačují, že

i v těchto případech by mohla být léčba SGLT2-inhibitory přínosem. Další přednáška dr. Van Spall z Kanady se věnovala možnostem prevence progresu diabetického onemocnění ledvin. V přednášce byla shrnuta celá řada možností počínaje nízkoproteinovou dietou přes velmi významný efekt bariatrické chirurgie (zlepšení kombinovaného renálního cíle až o 67 %). Velmi zajímavou léčebnou možnost představuje nesteroidní mineralokortikoidní antagonist a finerenon, jehož významná nefroprotektivita byla prokázána ve **studii FIDELIO**. Zde došlo u diabetiků 2. typu s diabetickým onemocněním ledvin s albuminurií při léčbě finerenonem oproti placebo k poklesu primárního renálního cíle o 18 % a k poklesu kompozitního cíle (kombinace smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálních cévních mozkových příhod, nefatálního infarktu myokardu a hospitalizace pro srdeční selhání) o 14 %. Nemohlo chybět shrnutí výsledků studií s glifloziny, diskutovány byly především výsledky poslední studie **DAPA-CKD** srovnávající dapagliflozin vs placebo u diabetiků i nediabetiků s onemocněním ledvin. Tato studie prokázala významnou nefroprotektivitu dapagliflozinu jak u diabetiků, tak i nediabetiků. Podobně pozitivní výsledky (pouze u diabetiků) přinesla již dříve ukončená studie **CREDESCENCE** s kanagliflozinem a významné zlepšení renálního endpointu bylo zaznamenáno i v kardiovaskulárních studiích **EMPAREG-outcomes** s empagliflozinem a **DECLARE** s dapagliflozinem. Závěrečná přednáška sekce prof. Arody z Bostonu shrnovala možnosti kombinace GLP1-agonistů a gliflozinů při prevenci a léčbě kardiovaskulárních a renálních komplikací. Bylo konstatováno, že zatím pro tuto kombinaci nejsou k dispozici data z prospektivních studií, nicméně analýzy elektronických databází naznačují významný pozitivní účinek kombinace na kardiovaskulární a renální komplikace. Primárním mechanismem účinku GLP1-agonistů se zdá být působení antiaterosklerotické a protizánětlivé, zatímco SGLT2-inhibitory ovlivňují především kardio-renální hemodynamiku a energetický metabolismus myokardu.

Velkou událostí každého kongresu ADA je **slavnostní Bantingova přednáška** udělovaná za významný vědecký přínos v oblasti diabetologie. Letošní přednášku měl dánský profesor Jen Juul Holst – jeden z objevitelů inkretinového efektu a autor mnoha skvělých vědeckých prací na toto téma. Jako milovník inkretinové léčby jsem si tuto skvělou přednášku opravdu užil a doporučuji všem, které tato oblast zajímá, aby si ji také poslechli.

Velmi relevantní i z pohledu naší klinické praxe byla sekce **Obezita a kardiovaskulární onemocnění u diabetu 1. typu**. V úvodní přednášce shrnula profesorka Tina Costacou z Pittsburgu epidemiologii výskytu obezity a nadváhy u diabetiků 1. typu. V americké populaci

dospělých diabetiků 1. typu má 33 % pacientů nadváhu a 31,9 % obezitu, celkově tedy 65 % nemocných nemá normální hmotnost. S nárůstem tělesné hmotnosti se pak přidružují patofyziologické mechanismy a komplikace podobné jako u diabetiků 2. typu – tedy inzulinová rezistence, arteriální hypertenze, dyslipidemie a také zvýšené kardiovaskulární riziko. Pravděpodobnost kardiovaskulárních komplikací stoupá s rostoucím BMI a dávkou inzulinu, s poklesem eGFR a také s přítomností dyslipidemie a arteriální hypertenze. Dr. Yehuda Handelsman ve své přednášce shrnul přístup ke snižování kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem 1. typu. U těchto pacientů je kardiovaskulární riziko významně zvýšené, ke vzniku kardiovaskulárních komplikací dochází o 10–15 let dříve než u zdravé populace a ani premenopauzální období u žen před vznikem těchto komplikací nechrání. V poslední přednášce hovořil prof. Vivian Fonseca o využití léků indikovaných u diabetiků 2. typu pro léčbu diabetu 1. typu. Obecně vyzněla jeho přednáška spíše mírně skepticky, jednak z důvodu nedostatku dat a jednak proto, že patofyziologie vzniku komplikací je u diabetu 1. typu přece jen jiná. Asi největší potenciál vidí pro glifloziny i s ohledem na fakt, že výskyt srdečního selhání je u diabetu 1. typu ještě vyšší než u diabetu 2. typu. Vzhledem na nižší používané dávky SGLT2i prakticky ve všech studiích u diabetiků 1. typu se prof. Fonseca domnívá, že jejich možné kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky nemusejí být v nižších dávkách plně přítomny. Jen dodávám praktickou poznámku, že v České republice je pro podávání u diabetu 1. typu schválen pouze dapagliflozin v dávce 5 mg denně, není však zatím hrazen z veřejného pojištění. Zajímavé je, že v této oblasti se zatím více neprosadily GLP1-agonisté, u nichž by se u nemocných s obezitou dal jejich přínos předpokládat.

Mnoho nového se děje také **v oblasti inzulinové léčby**, zaujala mne sekce s prezentací originálních výsledků. V první přednášce byla srovnávána doba nutná ke korekci hyperglykemie při vynechání bolusu podávání inzulinu lispro a ultrarychlého inzulinu lispro u pacientů léčených inzulinovou pumpou. Bylo prokázáno, že při použití ultrarychlého inzulinu lispro je normalizace glykemie o 16 minut rychlejší. Další přednáška prezentovala srovnání trvání délky hypoglykemie při léčbě inzulinem IcoDeg s aplikací 1krát týdně (Novo Nordisk) a inzulinem glargin 100 j/ml v rámci posthoc analýzy studií 2. fáze. Jak procento času strávené v hypoglykémii, tak i čas v cílovém rozmezí byly stejné. Delší poločas tohoto inzulinu tedy není spojen s protražovanou hyperglykemií. Zajímavá byla také přednáška představující nový inzulin s aplikací 1krát týdně (Eli Lilly), tzv. Fc-BIF inzulin. Prodloužení účinku je dosaženo navá-

záním Fc-fragmentu IgG na molekulu inzulinu podobně jako v případě dulaglutidu. Pokud jde o pokles HbA_{1c}, byly prokázána noninferiorita vůči inzulinu degludek. Denní variabilita účinku byla nižší při podávání Fc-BIF inzulinu. U větve Fc-BIF s méně intenzivní titrací byla významně vyšší glykemie nalačno a zároveň mírně nižší výskyt noční hypoglykemie.

Za zmínku stojí určitě i výsledky **studie DARE-19** prezentované prof. Kosiborodem z Univerzity v Kansas City. Šlo o multicentrickou randomizovanou studii, jejímž cílem bylo prokázat, že podávání dapagliflozinu ve srovnání s placebem snižuje u pacientů s infekcí COVID-19 a kardiometabolickými rizikovými faktory riziko multiorgánového selhání. Studie prokázala pouze numerický, avšak nikoliv statisticky významný pokles primárního cíle. Výsledky lze však přinejmenším považovat za důkaz bezpečnosti podávání dapagliflozinu u pacientů s akutní respirační infekcí. Léčbu dapagliflozinem je tedy nutné v tomto případě vysazovat, numerické snížení výskytu multiorgánového selhání naopak naznačuje i potenciální pozitivní účinky.

Samostatná sekce byla věnována prezentaci výsledků **programu STEP – podávání semaglutidu v dávce 2,4 mg 1krát týdně s.c. u pacientů s obezitou**. V první přednášce shrnula profesorka Melanie Davies z britského Leicesteru mechanismus působení semaglutidu, který je kombinací vazby na periferní receptory napojené na nervus vagus a působení centrálního. Podobně jako v případě liraglutidu je při podávání vyšších dávek (v případě semaglutidu nad 1 mg 1krát týdně s.c.) přítomen silnější antiobezitický efekt, zatímco vliv na kompenzaci diabetu se již prakticky nemění nebo stoupá jen velmi mírně. Prof. Robert Kushner z Univerzity v Chicagu prezentoval vlastní výsledky programu STEP – pokles hmotnosti o 15–17 % u pacientů s obezitou bez diabetu a o 10 % u diabetiků s obezitou. Pozitivní vliv semaglutidu na řadu kardiometabolických rizikových faktorů byl rozebrán v přednášce prof. Wildinga z Liverpoolu. Dochází k významnému poklesu viscerálního tuku, krevního tlaku, lipidů (především VLDL a triglyceridů). Významný je také pokles subklinického zánětu měřený jako snížení hladin C-reaktivního proteinu. Naopak rozdíl v poklesu HbA_{1c} byl mezi dávkou 1,00 mg a 2,4 mg semaglutidu pouze 0,1 %. V poslední shrnující přednášce zdůraznil prof. Kaplan z Bostonu kromě dobré účinnosti také značnou interindividuální variabilitu efektu semaglutidu, která je ostatně typická pro prakticky všechna antiobezitika: 10 % pacientů zhubne o více než 30 % hmotnosti, což jsou efekty srovnatelné s bariatrickou chirurgií. Na druhou stranu 10 % pacientů bez diabetu a 30 % diabetiků s obezitou zhubne při této léčbě o méně než 5 % výchozí tělesné hmotnosti.

S velkou pozorností jsou sledovány výsledky studií zaměřených na účinnost a bezpečnost **kombinovaného GLP1-agonisty a GIP-receptorů tirzepatidu**, kterým bylo v rámci kongresu ADA věnováno samostatné sympozium. Prezentovány byly programy studií SURPASS a je nutno říci, že určitě také neklamaly. Při podávání tirzepatidu v dávkách 5, 10 a 15 mg dochází k poklesům HbA_{1c} v rozmezí 1,8–2,59 % a snížení hmotnosti o 7,6–13 kg. Byla prokázána superiorita tirzepatidu vůči inzulinu degludec i inzulinu glargin. V přímém srovnání byl také tirzepatid ve všech dávkách účinnější než semaglutid v dávce 1 mg 1krát týdně, a to jak při snížení hmotnosti, tak i při zlepšení kompenzace diabetu. Je škoda, že srovnání nebylo provedeno i proti vyšším (antiobezitickým) dávkám semaglutidu. Zde mohla být kompetice jistě zajímavější. Pozitivním nálezem byl akceptovatelný výskyt nežádoucích účinků (především gastrointestinálních), který byl dosti srovnatelný se semaglutidem.

Pravděpodobně nejočekávanějšími výsledky letošního kongresu ADA byla **prezentace výsledků americké studie GRADE**, která sledovala v randomizovaném designu účinnost a bezpečnost různých typů antiobezitické léčby přidané k metforminu. Pacienti byli randomizováni k přidání derivátu sulfonylurey glimepiridu, inhibitoru DPP4 sitagliptinu, GLP1-agonisty liraglutidu a inzulinu glargin s koncentrací 100 j/ml. Vzhledem k zahájení studie v roce 2013 nebyly mezi studovanými léky SGLT2i, které v té době ještě nebyly schváleny FDA. Primárním cílem byla ztráta účinnosti léčby definovaná jako hodnota HbA_{1c} ≥ 7,0 % (53 mmol/mol). Během déle než 4letého sledování dosáhlo tohoto primárního cíle 67 % pacientů léčených glarginem, 68 % pacientů s podáváním liraglutidu, 72 % s podáváním glimepiridu a 77 % pacientů s podáváním sitagliptinu. Průměrný čas do výskytu primárního cíle byl při léčbě glarginem 861 dní, při léčbě liraglutidem 882 dní, při léčbě glimepiridem 810 dní a při léčbě sitagliptinem 697 dní. Skupiny se nelišily ve výskytu mikrovaskulárních komplikací. Kombinovaný makrovaskulární end-point (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální cévní mozkové příhody, nefatální infarkt myokardu, hospitalizace pro srdeční selhání, nestabilní angina pectoris, tranzitorní ischemická ataka, revaskularizace) byl snížen ve skupině s podáváním liraglutidu. Výskyt těžké hypoglykemie byl nejvyšší při podávání glimepiridu, gastrointestinální nežádoucí účinky byly nejčastější při léčbě liraglutidem.

Velmi očekávaná byla prezentace první pracovní verze **společného konsenzu ADA/EASD k léčbě diabetu 1. typu**. Předsedajícími panelu byla prof. Anne Peters za ADA a prof. Richard Holt za EASD. Úspěchem střední a východní Evropy je jistě fakt, že členem

panelu je také profesor Tomasz Klupa z polského Krakova. Jinak ale konsenzus žádná zásadní překvapení nepřinesl. Nesl se podobně jako konsenzus léčby DM2T ve znamení individualizovaného přístupu, který by při hodnocení kompenzace měl již kromě hodnoty HbA_{1c} zahrnovat i hodnocení času stráveného v cílovém rozmezí, času stráveného v hyper- a hypoglykemii a glykemické variability. Použití kontinuálních i flash-senzorů je silně doporučeno, ovšem v řadě zemí zůstává s ohledem na chybějící nebo mimořádně omezenou úhradu zatím nedostupné.

Jedinou větší kardiovaskulární studii, která byla na letošním kongresu ADA prezentována, byla **randomizovaná studie AMPLITUDE-0**. Výsledky ovšem stály za to. Tato studie srovnávala podávání dvou dávek GLP1-agonisty efpeglenatidu (4 a 6 mg) s podáváním placeba u 4 076 pacientů s DM2T a anamnézou kardiovaskulárních komplikací nebo sníženou renální funkcí (eGFR 25–59,9 ml/min). Při mediánu doby sledování 1,81 roku byl kombinovaný kardiovaskulární cíl (nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody, smrt z kardiovaskulárních nebo z neurčených příčin) snížen o 27 % a kombinovaný renální cíl (snížení renální funkce nebo vznik makroalbuminurie) poklesl o 32 %. Zajímavým zjištěním byl fakt, že výsledek byl zřejmě závislý na dávce, tedy vyšší při podávání 6 mg než 4 mg efpeglenatidu, což v některých jiných kardiovaskulárních studiích zaznamenáno nebylo (ve vět-

šině byla ovšem testována jen jedna maximální dávka daných přípravků).

Na mezinárodních kongresech pravidelně sleduji ta **českou stopu** a musím konstatovat, že v on-line světě prezentace lákají přece jen o poznání méně než v případě osobní účasti na kongresu. Z České republiky tak byla formou posteru prezentována pouze 1 práce z IKEM (dr. Mráz) – více jsem alespoň nenašel a spoluautoři z České republiky byli ještě na 5 dalších posterech (2krát dr. Urbancová a 1krát dr. Haluzík, dr. Petruželková a Ing. Jiráček).

Příští kongres Americké diabetologické asociace by se měl konat v jedné z tradičních destinací v New Orleans v Louisianě. Toto jinak velmi zajímavé město je pozoruhodné pro středoevropana dosti nepříjemným klimatem s vysokými teplotami a především velmi vysokou vlhkostí, což obojí kontrastuje s klimatizací kdekoliv uvnitř nastavenou naopak na velmi nízké teploty. Američané jsou v New Orleans zcela unešeni možností konzumovat v legendární ulici Bourbon Street alkohol venku (což se jinak nikde v USA nesmí). Tato možnost ale asi nikoho z České republiky příliš neohromí 😊. Pevně doufám, že příští rok se snad již i kongres Americké diabetologické asociace bude konat opět i prezenčně. Klasický kongres v takto zajímavé destinaci je rozhodně mnohem zajímavější zkušeností než on-line verze a jistě by přitáhl i více originálních prezentací z České republiky.