

# Zpráva z kongresu Americké diabetologické asociace 2022

Martin Haluzík

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

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

Doručené do redakcie | Received 29. 9. 2022

Kongres Americké diabetologické asociace (ADA – American Diabetes Association) se letos konal v pro Evropa poměrně exotické destinaci v louisianském New Orleans, měště pověstném jako kolébka jazzu a také jako místo s typicky jižanským klimatem s vysokými letními teplotami a velkou vlhkostí. Tento fakt v kombinaci s pověstnou americkou „snahou“ klimatizovat na co nejnižší teploty vede při vstupu do kongresového centra k zamlžení brýlí (které naštěstí zatím nenosím) a doslova k teplotnímu šoku. Američané jsou v New Orleans nadšení z možnosti pít v legendární ulici Bourbon Street alkohol venku (což se jinak nikde v USA nesmí, není-li uschován v pověstném papírovém sáčku). Tohle ovšem návštěvník z České republiky zdaleka tolik neocení 😊.

První den kongresu jsem byl na sekci s lákavým názvem **5 hlavních kontroverzí v oblasti nutriční**. První část byla věnována výhodám a nevýhodám různých typů diet u diabetu 2. typu (DM2T). Opakovaně bylo zdůrazněno, že neexistuje ideální dieta pro všechny, ale je nutné individualizovat. Například mimořádně populární ketogenní dieta má velmi dobré výsledky v prvních 6 měsících, ale poté její efekt slábne, zejména z důvodu špatné compliance. Ani pro stále oblíbenější intermittent fasting není dost důkazů. Opakovaně byl zdůrazněn významný edukační efekt monitorace glykemie včetně využití kontinuální či flash-monitorace. Diskutována byla také umělá sladidla. Studie neukazují, že by jejich konzumace snižovala hmotnost, některé dokonce naznačují její mírné zvýšení, což ale souvisí pravděpodobně spíše s dietními návyky pacientů s nadváhou, kteří je více užívají, než s přímým efektem nízkokalorických sladidel. Zásadnější rizika nejsou u lidí potvrzena, byť se v poslední době mluví mimo jiné o negativním vlivu na mikrobiom. Hlavní závěr byl, že se efekt nízkokalorických sladidel u lidí obtížně studuje. Zaujala mě informace, že Američané hispánského a černošského původu pijí méně vody než běloši. Souvisí to údajně jednak s tím, že jim voda nechutná (to mně tedy taky moc ne 😊), a pak prý s tím, že s ohledem na horší sociální podmínky se obávají, že bude kontaminovaná a nemají dost prostředků na vodu balenou.

V další sekci byla prezentována **nová doporučení ADA pro prevenci diabetu, resp. léčbu prediabetu**. Nedošlo zde k úplně zásadním změnám a řada doporučení stále vychází z výsledků studie Diabetes prevention program, která prokázala, že jak intervence životního stylu, tak podávání metforminu snižuje riziko vzniku diabetu (o 58 % ,resp. 31 % po sledování po dobu 2,8 roku). Nadále trvá doporučení kontroly u pacientů s prediabetem 1krát ročně, zdůrazněna je možnost individuální četnosti kontrol dle potřeby. Klíčovým faktorem pro prevenci vzniku diabetu se zdá být úspěšnost při snížení hmotnosti a pacienti s prediabetem s vyšším stupněm obezity jsou z hlediska přechodu do diabetu více riziková. Studie prokazují, že i dosažení normoglykemie pouze v jednom měření při dlouhodobém sledování prediabetiků snižuje riziko mikrovaskulárních komplikací v dlouhodobém horizontu. Zdůrazněna byla potřeba komplexního přístupu – behaviorální změny a dieta individualizovaná dle preferencí a možností pacienta. Jako vhodná se jeví dieta středomořská, případně i vegetariánská či nízkosacharidová. Důležitá je kvalita potravin – preferovány by měly být potraviny čerstvé bohaté na vlákninu. Omezena by naopak měla být sekundárně zpracovaná masa. Z hlediska fyzické aktivity je standardně doporučováno 150 minut aerobního pohybu týdně, ideálně i v kombinaci se silovým cvičením. Zdůrazněna byla potřeba přerušování dlouhodobějšího sezení pohybem – ideálně nejdéle po 30 minutách. Pro farmakoterapii jsou nejsilnější důkazy u metforminu. Na základě studie DPP by jej primárně měli dostávat nemocní mladšího věku (25–59 let), s BMI > 35 kg/m, relativně vyšší glykemií a HBA<sub>1c</sub> a anamnézou gestačního diabetu. Z dalších léků mají důkazy pro remisi diabetu inhibitory alfa-glukosidázy tiazolidindiony, inzulin, valsartan a antiobezitika. Opět byl zdůrazněn zásadní význam snížení hmotnosti.

Jednou z nejočekávanějších událostí v rámci letošního kongresu ADA byla **prezentace výsledků studie SURMOUNT 1**, první ukončené studie obezitologického programu tirzepatidu. Pro ty, kteří nejsou tak intenzivními milovníky inkretinové léčby jako já, jen při-

po pomenu, že tirzepatid je duální GLP1/GIP-receptorový agonista (RA) – peptid složený ze 39 aminokyselin, který kombinuje efekty GLP1- i GIP-stimulace. Zvyšuje sekreci inzulínu, snižuje sekreci glukagonu, rovněž výrazně tlumí příjem potravy a snižuje hmotnost. Za zmínku stojí i zvýšení inzulínové senzitivity adipocytů a stimulace jejich kapacity k ukládání triglyceridů. Jeho efektivita již byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetem, v nichž výrazně zlepšoval kompenzaci (s dosud největší účinností z dostupných neinzulinových anti-diabetik) a vedl k poklesu hmotnosti až o 11 kg. V rámci studie SURMOUNT 1 byl podáván ve stejných dávkách jako v anti-diabetické indikaci, tedy 5, 10 a 15 mg 1krát týdně. Do studie bylo zařazeno více než 2 500 pacientů bez diabetu nebo s prediabetem (40 % populace), kteří byli randomizováni k podávání placebo nebo tirzepatidu v dávkách 5, 10 nebo 15 mg. Vstupním kritériem byl BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> i bez přítomnosti komplikací nebo BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> s přítomností alespoň jedné komplikace obezity. Ze zařazených pacientů tvořily 67 % ženy, 70 % populace byli běloši, průměrný BMI 38, prediabetes mělo 40 % pacientů. Pouze 3,1 % pacientů mělo anamnézu kardiovaskulárních komplikací. Hmotnost po 72 týdnech podávání poklesla u placebové skupiny o 3,1 %, při podávání tirzepatidu v dávkách 5, 10 a 15 mg o 15, 19,5 %, resp. 20,9 %. Již po 4 týdnech podávání byl zaznamenán průměrný pokles hmotnosti o 4 %. Snížení hmotnosti o nejméně 5 % dosáhlo po 72 týdnech podávání více než 90 % léčené populace, pokles o nejméně 25 % byl zaznamenán u 36 % pacientů. HbA<sub>1c</sub> se snížil v průměru o 0,5 %. Více než 95 % pacientů s prediabetem dosáhlo po podávání tirzepatidu normoglykemie. Za zmínku také stojí fakt, že studii dokončilo více než 80 % pacientů v obou větvích. Kromě výše uvedeného došlo při podávání tirzepatidu k významnému snížení ALT a AST a poklesu systolického a diastolického krevního tlaku o 8, resp. 5 mm Hg. Poklesly také hladiny inzulínu, triglyceridů, LDL-C a celkového cholesterolu. Zvýšily se (podobně jako v případě podávání GLP1-RA) hladiny amylázy a lipázy, které však zůstaly stále v rámci normálního rozmezí. Výskyt nežádoucích účinků byl při podávání tirzepatidu 7 % ve srovnání s 2,6 % při podávání placebo a s délkou podávání se postupně snižoval.

V kontextu účinků tirzepatidu byla zajímavá prezentace výsledků **studie první fáze s jiným duálním agonistou dapiglutidem**, tentokrát kombinujícím stimulaci GLP1- a GLP2-receptorů. Při jeho podávání zdravým subjektům došlo k hmotnostnímu poklesu až o 4,5 % za 4 týdny, což je podobné jako v případě tirzepatidu. Nežádoucí účinky byly přitom podobné jako v případě GLP1- či GLP2-RA. Dapiglutid byl vyvinut menší biotechnologickou firmou Zealand Pharma, ovšem v pří-

padě klinických studií je předpokládána spolupráce buď se společností Astra Zeneca nebo Boehringer Ingelheim.

Zásadní událostí kongresu ADA jsou slavnostní přednášky – především tzv. **Bantingova přednáška**, což je nejvyšší vědecké ocenění ADA. Letos toto ocenění obdržela profesorka Frances M Ashcroft z Oxfordské univerzity za výzkumy spojené s úlohou draslíkových kanálů při regulaci sekrece inzulínu, a to zejména v kontextu KATP neotanálního diabetu a studiu mechanismu účinku derivátů sulfonylurey.

Další významnou **cenou za zásadní vědecké objevy** dostala profesorka Anna Gloyn ze Stanfordské univerzity za výzkum genetického pozadí DM2T. Ve své zajímavé přednášce mimo jiné konstatovala, že v současné době je známo 117 kandidátních genů DM2T, z nichž mnoho má vliv především na funkci ostrůvků. Předpokládá se, že dědičnost zodpovědná za vznik diabetu DM2T až z 50 %.

Letošní kongres ADA byl hodně ve znamení **technologíí v léčbě diabetu**, a to zejména využití systémů pro kontrolu glykemie s uzavřenou smyčkou. Jedna ze studií srovnávala vliv léčby hyperglykemie systémem s uzavřenou smyčkou (pumpa Ypsomed, CamAPS algoritmus) vs standardní léčby u pacientů po totální pankreatektomii. Studie na menší počet pacientů (6 vs 7) prokázala vyšší procento času stráveného v cílovém rozmezí při využití uzavřené smyčky ve srovnání se standardní léčbou, aniž by došlo ke zvýšení rizika hypoglykemie.

Další studie srovnávala u pacientů léčených jiným closed loop systémem – iPancreas (pumpa Tandem, senzor Dexcom G6 a eMPC algoritmus) zadávání počítaných sacharidů vs tzv. zjednodušeného systému odhadu sacharidů bez počítání na čas v cílovém rozmezí a další parametry kompenzace diabetu. Non-inferiorita zjednodušeného způsobu zadávání sacharidů při vlivu na kompenzaci zde však nebyla potvrzena.

V další přednášce byly prezentovány výsledky 15měsíční léčby pomocí systému patch pumpy Omnipod 5 propojeného se senzorem a uzavřenou smyčkou u dětí a dospělých s diabetem 1. typu (DM1T). Při využití systému Omnipod poklesl HbA<sub>1c</sub> o 0,43 % a čas v cílovém rozmezí se zvýšil o cca 10 %. Výskyt hypoglykemií poklesl u dospělých, zatímco u dětí zůstal beze změny.

Observační průřezová americká studie sledovala vliv využití kontinuální či flash-monitorace glykemie na kompenzaci diabetu a **porušené vnímání hypoglykemie** u 2 044 pacientů s DM1T, z nichž polovina byla léčena hybridní inzulínovou pumpou. Bylo zjištěno, že po ročním sledování stále většina těchto pacientů nedosahuje hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 % a celkově se nezlepšilo ani porušené vnímání hypoglykemie a výskyt těžkých hypoglykemií. Naopak výsledky národního

britského auditu pacientů využívajících senzory ukázaly při jejich použití pokles výskytu těžkých hypoglykemií a také zlepšení HbA<sub>1c</sub> a syndromu porušeného vnímání hypoglykemie.

Mimořádně zajímavé výsledky prezentovali izraelští autoři. U 107 pacientů s DM1T léčených inzulinovou pumpou v kombinaci s kontinuálním senzorem využívali **zpracování dat pomocí umělé inteligence k automatickému vytváření doporučení pro pacienty**. Při srovnání výsledků léčby byly parametry kompenzace při použití umělé inteligence podobné jako v případě, že doporučení dávali zkušení lékaři. V případě použití umělé inteligence došlo po 6 měsících u 48 % pacientů ke zlepšení času v cílovém rozmezí a 86 % doporučení umělé inteligence se shodovalo s doporučeními lékařů.

Prezentována byla také **první verze společného konsenzu léčby DM2T ADA a EASD**. V rámci konsenzu byla znovu zdůrazněna důležitost individualizace léčebných opatření a zapojení pacienta jako důležitého partnera. Zajímavé bylo shrnutí adherence k léčbě, která je v průměru u diabetiků odhadována mezi 70–75 % přičemž procento vysazení léčby pacientem se může pohybovat mezi 10–60 %. V rámci léčebných přístupů byla velmi zdůrazněna důležitost režimových opatření. Konkrétně byly zdůrazněny výsledky studie DiRECT, v rámci které bylo při intenzivní dietní intervenci (počáteční nízkokalorická dieta s navazující redukční dietou) dosaženo u více než 46 % pacientů s nově diagnostikovaným diabetem jeho remise. Shrnuty byly také výsledky studií s injekčním GLP1-RA semaglutidem včetně jeho podávání v antiobezitické dávce 2,4 mg týdně a s duálním GLP1/GIP-RA tirzepatidem. Zdůrazněna byla rovněž důležitost bariatrické chirurgie jako nejúčinnějšího přístupu v léčbě diabetu. Léčba obezity jako nejzásadnější přístup ke zlepšení kompenzace diabetu byla i v rámci prezentace konsenzu velmi zdůrazněna především v kontextu výrazné účinnosti GLP1-RA (především injekčního semaglutidu) a GLP1/GIP duálního agonisty tirzepatidu.

Podrobně byla také popsána doporučení fyzické aktivity včetně potřeby dostatku spánku i přerušování dlouhodobého sezení (cca po 30 minutách) fyzickou aktivitou. Více zdůrazněna byla také problematika sarkopenie, která může být poměrně často přítomna i u diabetiků s obezitou. V rámci farmakoterapie je zjevný posun směrem ke konkrétnějším doporučením, mezi nimiž je zdůrazňována preference léků s vyšší účinností i v rámci jednotlivých skupin, a především pak preference konkrétních preparátů s prokázanou kardioprotektivitou, resp. nefroprotektivitou. Doporučení zatím nejsou finální a je možné k nim zasílat připomínky. Případně zájemce o připomínkování autoři odkazují na

web: <https://professional.diabetes.org/content-page/management-hyperglycemia-type-2-diabetes-ada-easd-consensus-report-2022>.

Přesto, že studie zaměřené na **SGLT2-inhibitory (SGLT2i)** byly na kongresu tentokrát zastoupeny méně, jedna sekce přednášek se této skupině léků věnovala. V první studii skupiny profesora DeFronza byla sledován vliv podání **infuze beta-hydroxybutyrátu na funkci levé srdeční komory** a vychytávání glukózy myokardem. Studie vycházela z hypotézy, že právě zvýšení ketonemie při podávání SGLT2i může být zodpovědné za zlepšení srdečního selhání. Studie prokázala zlepšení funkce levé komory při podávání infuze beta-hydroxybutyrátu, které bylo více vyjádřeno při vyšší dávce.

Další studie sledovala vliv 14denního podávání **empagliflozinu v dávkách 2,5 a 5 mg denně na kompenzaci diabetu u nemocných s DM1T** léčených hybridní pumpou. Obě dávky empagliflozinu zvýšily procento času v cílovém rozmezí, čas pod cílovým rozmezím se zvýšil jen při podávání dávky 5 mg denně.

Další studie analyzovala databázi Medicare s retrospektivním srovnáním vlivu **přidání SGLT2i, DPP4i nebo GLP1-RA na hospitalizaci pro fibrilaci síní nebo diagnózu fibrilace síní** u pacientů s DM2T starších 65 let. Oba sledované parametry byly sníženy při podávání SGLT2i, přičemž rozdíl byl patrný především ve srovnání s DPP4i. Další studie vycházející tentokrát z databáze vojenských veteránů (VA Health Care System) zjistila, že pacientům v celkově vyšším riziku renálních nebo kardiovaskulárních komplikací jsou paradoxně méně předepisovány glifloziny a GLP1-RA než nemocným v nižším riziku těchto komplikací. Autoři zdůraznili, že je třeba více informovat lékaře o tom, že léčba jak SGLT2i i GLP1-RA je i u takto rizikových pacientů bezpečná.

V rámci posterových prezentací byly představeny výsledky **prespecifikované analýzy studie DAPA-CKD**, která prokázala významnou nefroprotektivitu dapagliflozinu jak u diabetiků, tak i nediabetiků. V této analýze byl sledován vliv dapagliflozinu na pokles glomerulární filtrace a další renální cíle u nemocných rozdělených podle antidiabetické medikace na počátku studie. Bylo zjištěno, že efekt dapagliflozinu na primární renální kombinovaný cíl je zcela konzistentní bez ohledu na iniciační antidiabetickou léčbu či počet podávaných antidiabetik.

Samozřejmě i na letošním kongresu ADA bylo k vidění mnoho zajímavých studií z oblasti inzulinoterapie. Představeno bylo srovnání **inzulinu BIF (Basal insulin Fc) s podáváním 1krát týdně** (výrobce Eli Lilly) **s inzulinem degludek**. Inzulin BIF má prodloužený poločas mimo jiné díky spojení s Fc-fragmentem IgG (podobně jako dulaglutid). Jeho poločas je 17 dní. V uvedené 26tý-

denní studii byly oba inzuliny titrovány 1krát týdně a cílem bylo prokázat non-inferioritu inzulínu BIF u pacientů s DM2T neuspokojivě kompenzovaných při léčbě perorálními antidiabetiky. Non-inferiorita byla ve studii potvrzena, signifikantní rozdíl nebyl ani v hladině glykemie nalačno ani v procentu času stráveném v cílovém rozmezí či výskytu hypoglykemií.

Studie rakouských autorů sledovala **délku trvání hypoglykemie a reakci kontraregulačních hormonů** u pacientů s DM2T, kterým byla hypoglykemie vyvolána kontrolovaně podáním dvoj- nebo trojnásobné dávky **inzulinu ikodek** (inzulin s podáváním 1krát týdně od firmy Novo Nordisk) či **inzulinu glargin** 100 IU/ml. Délka trvání hypoglykemie byla u obou inzulínů zcela srovnatelná, nižšího poklesu glykemie bylo dosaženo při podání inzulínu glargin. Fyziologická reakce na hypoglykémii byla, pokud jde o výskyt symptomů, u obou inzulínů srovnatelná stejně jako vzestup glukagonu. Hladina adrenalinu a kortizolu se více zvýšila při podání inzulínu ikodek, vzestup hladin růstového hormonu při hypoglykémii byl srovnatelný.

Další studie s příznačným názvem **IdegLira HIGH trial** srovnávala podávání fixní kombinace degludek/liraglutid vs intenzifikované inzulínoterapie u pacientů s velmi vysokým HbA<sub>1c</sub> (9–15 %) u nemocných s DM2T léčených perorálními antidiabetiky s nebo bez bazálního inzulínu. V obou větvích došlo k velmi významnému a srovnatelnému poklesu HbA<sub>1c</sub>. Při podávání fixní kombinace degludek/liraglutid se mírně snížila hmotnost (na rozdíl od vzestupu o 5 kg ve větvi s intenzifi-

kovanou inzulínoterapií). Nižší byl také výskyt hypoglykemie.

Zaujaly také výsledky analýzy studie **PIONEER 8**, v níž přidání **perorálního semaglutidu** k inzulínu u pacientů s DM2T vedlo nejen k významnému zlepšení kompenzace, ale také k poklesu dávek inzulínu o > 30 %.

Jak si na letošním kongresu ADA vedli **zástupci České republiky**? Celkem jsem zaznamenal 4 postery, u nichž byli prezentující z České republiky (2krát IKEM, 1krát FNKV, 1krát VFN, 1krát byl první autor z ČR působící v NIH, 1krát spoluautor z ČR – IKEM). Celkově je tak počet podobný, jako byl při loňském on-line kongresu.

Jaké jsou tedy celkové dojmy z letošního kongresu ADA? Určitě je patrný nižší počet účastníků, což může být dáno mimo jiné i tím, že kongres je hybridní a i ti, kteří jsou v New Orleans, mohou sekce pohodlně sledovat on-line například ze svého hotelového pokoje. Počty účastníků, zejména na velkých sekcích jako slavnostní přednášky, byly v řadě případů opravdu nízké. Na kongresu také nebyla prezentována žádná velká kardiovaskulární studie. Největší pozornost tak vzbudila prezentace výsledků studie SURMOUNT 1 a také první verze doporučení ADA/EASD. Jinak bylo oproti předchozím kongresům poněkud méně pozornosti věnováno inkretinové léčbě a SGLT2i. Výrazně více byla zastoupena témata týkající se technologií a především prevence a léčby obezity.

V roce 2023 se můžeme těšit na kongres EASD v jedné z nejkrásnějších lokalit – v kalifornském San Diegu. Věřme, že aktivní účast z České republiky zde bude bohatší než v roce letošním 😊.