

55. výroční kongres European Association for the Study of Diabetes

16.–20. 9. 2019, Barcelona, Španielsko

Peter Novodvorský

MUDr. Marta Korecová, metabolické centrum s.r.o., Trenčín

Honorary Clinical Lecturer, The Medical School, University of Sheffield, UK

✉ MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP | p.novodvorský@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie | Received 7. 10. 2019

V poradí 55. výroční kongres Európskej asociácie pre štúdium diabetu (55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes – EASD) sa uskutočnil 16.–20. septembra 2019 v Barcelone. Toto podujatie tradične doprevádzalo veľké množstvo sprievodných podujatí a firemných sympózií. V nasledujúcom texte sú uvedené z môjho pohľadu najvýznamnejšie a najzaujímavejšie výsledky štúdií a informácie, ktoré odzneli v hlavnom programe kongresu a ktoré sú relevantné pre klinickú prax diabetológa. O týchto štúdiách budeme v najbližšom období ešte veľa počuť a viaceré z nich svojim významom presahujú diabetológiu a sú relevantné aj pre iné klinické odbory, najmä pre kardiológiu a nefrológiu.

Úvodom je treba spomenúť laureátov **výročných cien udeľovaných EASD za ich prínos pre výskum na poli diabetu**. Prezentácie laureátov týchto cien bývajú veľmi inšpiratívne a hojne navštevované a patria každoročne k tomu najlepšiemu, čo kongres EASD ponúka. Cenu prof. Clauda Bernarda (Claude Bernard Lectureship) získal prof. Steven Kahn (University of Washington, Seattle, USA), ktorého vedecké práce prispeli k poznaniu kritickej úlohy dysfunkcie B-buniek pankreasu v etiopatogenéze diabetes mellitus a role amyloidu ako aj iných, jeho tímom identifikovaných proteínov v týchto procesoch. Cenu prof. Camilla Golgiho (Camillo Golgi Prize) získal prof. Rayaz Malik (Weil Cornell Medicine, Katar), ktorý veľkú časť svojej kariéry strávil na University of Manchester vo Veľkej Británii, za jeho prínos vo výskume diabetickej polyneuropatie. Cenu Alberta Renolda (Albert Renold Lectureship), ktorá sa udeľuje za prínos vo výskume Langernahnsových ostrovčekov, získal prof. Timo Otonkoski (University of Helsinki, Fínsko) za svoj výskum rastu a funkčnej maturácie Langernahnsových ostrovčekov ako aj za výskum kongenitálneho hyperinzulinizmu a neonatálneho diabetu. Cenu prof. Minkowského (Minkowski Prize) udeľovanú výskumníkovi z Európy získal prof. Filip L. Knop (University of Copenhagen, Dánsko), za

výskum interakcií pečene a čreva pri regulácii sekrécie pankreatického glukagónu. Napokon cena EASD-Novo-Nordisk Foundation Diabetes Prize for Excellence, ktorú spoločne udeľujú EASD a spoločnosť NovoNordisk, bola udelená prof. Danielovi Druckerovi z Kanady. Prof. Drucker ako prvý popísal mechanizmy pôsobenia peptidu glucagon-like peptide 1 (GLP1) ešte v roku 1987 a jeho práce sa napokon stali základom pre vývoj celej skupiny nových antidiabetických liekov, agonistov GLP1-receptorov.

Zo samotných prezentácií výsledkov veľkých randomizovaných štúdií je treba spomenúť štúdiu **CRE-DENCE** (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), ktorej výsledky už boli premiérovane prezentované na 79. ročníku Scientific Sessions of American Diabetes Association (ADA) v júni tohoto roku v San Franciscu a ktorá už medzi časom bola publikovaná v New England Journal of Medicine [1]. Keďže jej význam je mimoriadny, tak pre diabetológiu ako aj pre nefrológiu a kardiológiu, bola tejto štúdií venovaná samostatná sekcia aj na kongrese EASD. Štúdia skúmala efekt SGLT2 inhibítora kanagliflozínu vs placebo u pacientov s diabetom 2. typu, prítomným chronickým renálnym zlyhaním 2. a 3. stupňa (estimated glomerular filtration rate – eGFR 30 až < 90 ml/min/1,73m², tj. 0,5 až < 1,5 ml/s/1,73 m²) a makroalbuminúriou (albumin to creatinine ratio – ACR) > 300 až 5 000 mg/g, tj. > 34 až 565 mg/mmol) na primárny renálny endpoint definovaný ako kompozit terminálneho renálneho zlyhania, zdvojnásobenia hladiny kreatinínu v sére, alebo úmrtia z renálnych alebo kardiovaskulárnych (KV) príčin. Všetci pacienti už užívali blokátory renín-angiotenzínového systému. Štúdia musela byť ukončená predčasne, keďže sa u celkovo sledovaných 4 401 pacientov s mediánovou dĺžkou sledovania len 2,62 rokov preukázalo až 30% zníženie incidencie primárneho endpointu v skupine pacientov užívajú-

cich kanagliflozín (hazard ratio 0,70; 95% CI 0,59–0,6; $p = 0,00001$). Kanagliflozín je tak po ACE inhibítoroch a sartanoch len tretím liekom, ktorý má dokázanú schopnosť spomalenia progresie diabetickej nefropatie. Zvýšené riziko amputácií DK pri kanagliflozínovej zaregistrovaný v štúdií CANVAS [2], sa v štúdií CRE-DENCE nepotvrdilo.

Výsledky inej multicentrickej štúdie **DAPA-HF** (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction), na ktorej sa podieľal aj tím z V. internej kliniky LF UK a UN Bratislava pod vedením prof. Dukáta, boli zas premiérovou prezentované na európskom kardiologickom kongrese ESC v Paríži len niekoľko týždňov pred kongresom EASD a takisto už boli publikované v New England Journal of Medicine [3]. Štúdia skúmala efekt SGLT2 inhibítora dapagliflozínu vs placebo (plus štandardná terapia kardiálneho zlyhania u oboch skupín) u pacientov s diabetom, ako aj bez diabetu a kardiálnym zlyhaním (NYHA II-IV) s redukovanou ejekčnou frakciou ($EF < 40\%$) na kompozitný endpoint zložený zo zhoršenia kardiálneho zlyhania alebo KV-úmrť. U celkovo sledovaných 4 744 pacientov s mediánovou dĺžkou sledovania len 18,2 mesiaca bola incidencia primárneho endpointu u pacientov užívajúcich dapagliflozín 16,3 % a 21,2 % u pacientov užívajúcich placebo (hazard ratio 0,74; 95%CI 0,65–0,85; $p < 0,001$). Táto štúdia tak ako prvá dokázala benefit SGLT2 inhibítorov u pacientov s kardiálnym zlyhaním so zníženou EF bez ohľadu na prítomnosť diabetu. Dá sa teda očakávať, že SGLT2 inhibítory si nájdu pevné miesto v terapii kardiálneho zlyhania so zhoršenou EF a budú v budúcnosti často predpisovanými liekmi aj u kolegov kardiológov.

Ďalšou štúdiou zaoberajúcou sa dapagliflozínom a kardiálnym zlyhaním bola štúdia **DEFINE HF** (Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with HF with Reduced Ejection Fraction). Táto 12-týždňová dvojito zaslepená štúdia ukázala, že podávanie dapagliflozínu po dobu 12 týždňov vs placebo u pacientov s kardiálnym zlyhaním ($EF < 40\%$) nevedlo k redukcii natriuretického peptidu NT-proBNP, ale viedlo ku zlepšeniu symptomatiky reflektovanej zlepšením skóre vo validovanom dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Štúdia bola publikovaná v Circulation [4].

Štúdia **CAROLINA** (Cardiovascular Outcome study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) porovnávala KV-bezpečnosť (3-bodový MACE) derivátu sulfonylurey glimepiridu s DPP4 inhibítorom linagliptínom u pacientov s diabetom 2. typu a zvýšeným KV-rizikom. Štúdia zaujala svojou robustnosťou (6 033 pacientov zo 43 krajín a 600 centier), ako aj svojou dĺžkou (mediánový follow-up 6,3 roka). CAROLINA

zistila porovnateľný KV-bezpečnostný profil u oboch preparátov (a nie horší ako pri iných skupinách liekov) a tak sa historické dáta, ktoré naznačovali zvýšené KV-riziko derivátu sulfonylurey tolbutamidu nepotvrdili u glimepiridu. V následnom komentári k výsledkom štúdie, ktorý si pripravil prof. Philip Home, odznelo, že tieto dáta môžu byť s veľkou dávkou istoty extrapolované aj na ostatné deriváty sulfonylurey, ktoré sú momentálne na trhu. CAROLINA tak isto priniesla robustné dáta, ktoré dokazujú, že u pacientov, ktorí užívali linagliptín, nedošlo k zvýšenému výskytu akútnej alebo chronickej pankreatitídy ani k zvýšeniu výskytu pankreatických malignít a tieto dáta môžu byť takisto s veľkou dávkou istoty extrapolované na ostatné inhibítory DPP4, ako uviedol prof. Home. U oboch ramien štúdie došlo na konci sledovaného obdobia k poklesu telesnej hmotnosti (po prvotnom náraste telesnej hmotnosti pri glimepiride) a ako sa dalo očakávať, tento pokles hmotnosti bol väčší u pacientov užívajúcich linagliptín.

Štúdia **SUSTAIN 8** porovnávala efekt injekčne podávaného semaglutidu s SGLT2 inhibítorom kanagliflozínom po dobu 52 týždňov u pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom 2. typu na monoterapii metformínom na redukcii HbA_{1c} a redukcii telesnej hmotnosti. Semaglutid vyšiel z tohoto porovnania lepšie, keďže pri semaglutide došlo za sledované obdobie k priemernej redukcii HbA_{1c} o 1,5 % oproti počiatčným hodnotám vs 1,0 % pri kanagliflozínovej a takisto aj ku väčšej redukcii telesnej hmotnosti (5,3 kg pri semaglutide vs 4,2 kg pri kanagliflozínovej). Štúdia bola publikovaná v Lancet Diabetes and Endocrinology [5].

Štúdia **VERIFY** (Vildagliptin Efficacy in Combination with Metformin for Early Treatment of type 2 diabetes) ukázala, že včasné podanie kombinácie metformínu a inhibítora DPP4 vildagliptínu viedlo u pacientov s nedávno daignostikovaným diabetom 2. typu v porovnaní s pacientami, ktorým bol podávaný len metformín, k oneskoreniu nárastu HbA_{1c} nad hodnoty 7,0 % o 26 mesiacov (doba k detekcii HbA_{1c} > 7,0 % u pacientov s metformínom a vildagliptínom 62 mesiacov vs 36 mesiacov u pacientov na monoterapii metformínom). Táto kombinácia takisto viedla k oneskoreniu indikácie pre zahájenie terapie inzulínom. Štúdia bola publikovaná v časopise Lancet [6].

Poslednou štúdiou, ktorej sa budem podrobnejšie venovať, je štúdia **CONCLUDE** (A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine 300 Units/mL in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Treated With Basal Insulin with or without Oral Antidiabetic Drugs). Ako už názov napovedá, štúdia porovnávala inzulín degludek U200 (Tresiba) a inzulín glargín U300 (Toujeo) u pacientov s diabetom 2. typu neadekvátne liečených

inými bazálnymi inzulínmi s alebo bez terapie perorálnymi antidiabetikami. Ako primárny endpoint bolo stanovené množstvo závažných hypoglykémii, alebo symptomatických hypoglykémii potvrdených selfmonitoringom ($< 3,1$ mmol/l) počas udržiavaceho obdobia s naplánovanou dĺžkou 36 mesiacov (testované na superioritu inzulínu degludek U200 vs inzulín glargín U300). Sekundárne endpointy zahŕňali celkové množstvo inzulínu na konci štúdie, ako aj množstvo nočných hypoglykémii, celkové množstvo hypoglykémii počas celej dĺžky trvania štúdie a množstvo závažných hypoglykémii počas udržiavacej fázy štúdie. Počas trvania štúdie sa vyskytli závažné problémy s presnosťou glukomerov a udržiavacia fáza štúdie tak musela byť predĺžená až na max. 72 týždňov. Primárny endpoint sa v tejto štúdií nepodarilo dosiahnuť, tj. pacienti, ktorým bol podávaný inzulín degludek U200, nevykázali počas udržiavacej fázy štatisticky nižšie množstvo hypoglykémii (definícia viď hore) v porovnaní s pacientami na inzulíne glargín U300. Následne boli odprezentované dáta pre sekundárne endpointy, ktoré však v dôsledku chýbajúcej štatistickej významnosti primárneho endpointu musia byť interpretované len ako hypotézy generujúce exploratívne dáta, ako aj vyplynulo z nasledujúcej živej diskusie. V týchto vykázal inzulín degludek nižší výskyt nočných hypoglykémii, nižší výskyt závažných hypoglykémii a väčší prírastok v porovnaní s inzulínom glargín U300.

Okrem takmer 300 ústnych prezentácií bolo počas kongresu prezentovaných vo forme posterov takmer 1 200 abstraktov. Všetky sú, ako už tradične, voľne k dispozícii na webových stránkach EASD v sekcii Virtual Meeting: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html>.

Literatúra

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
3. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
4. Nassif ME, Windsor S, Tang F et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 2019; 140(18): 1463–1476. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929>.
5. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(11): 834–844. Dostupné z DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0).
6. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019. pii: S0140-6736(19)32131-2. Dostupné z DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).

IV. česko-slovenská multidisciplinárna diabetologická konferencia: Ako sa odporúčania prenášajú do klinickej praxe

18.–19. 10. 2019, Tatranská Lomnica

Vladimír Uličiansky
Via medica, s.r.o., Košice

✉ **MUDr. Vladimír Uličiansky** | vladouli@centrum.sk
Doručené do redakcie | Received 30. 10. 2019

Október sa stal tradičným mesiacom konania česko-slovenských multidisciplinárnych diabetologických konferencií. Miestom konania 1. česko-slovenskej multidisciplinárnej konferencie v dňoch 21.–22. 10. 2016 bola Praha. Cieľom tohto stretnutia bolo priniesť nové

odborné informácie v starostlivosti o diabetes mellitus z pohľadu viacerých špecializácií.

2. česko-slovenská multidisciplinárna konferencia sa konala v dňoch 20.–21. 10. 2017 v Bratislave. Hlavná téma mala praktické zameranie „Konzílium v reálnej praxi: Pacient v centre záujmu“.