

Zaznělo na kongresu American Diabetes Association

MUDr. Marek Honka

Interní a diabetologická ambulance, Hlučín

Ernest N. Morial Convention Center v New Orleans, které v roce 2005 významně pomohlo obětím hurikánu Katrina, bylo od 10. do 14. června 2016 místem konání 76. ročníku vědeckého zasedání American Diabetes Association. Největší odborný kongres, zaměřený na diabetes mellitus ze všech úhlů pohledu, si udržuje vedoucí místo na vzdělávacím poli, a není tedy překvapením, že se více než 16 tisíc účastníků z 50 amerických států a dalších 114 zemí celého světa mohlo seznámit s 2500 originálními pracemi v oblasti základního výzkumu, prevence, diagnostiky a léčby diabetu a jeho komplikací. Je velmi pozitivní skutečností, že ani letos nechyběly originální práce z ČR, v nichž přední pracovníci naší země prezentovala výsledky svého výzkumu. Pětidenní odborný program zahrnoval vzdělávací sympozia, debaty, „state of the art“ přednášky, ústní i posterová sdělení a navíc byly prezentovány výsledky dvou zásadních klinických studií – LEADER a nové analýzy z EMPA-REG OUTCOME.

Na jednom z prvních sympozií, věnovaném znalostem o metforminu, byl zmíněn jeho kumulativní farmakologický účinek prostřednictvím několika mechanismů (kromě ovlivnění buněčného metabolismu se uplatňují i stimulační účinky na produkci glukózy a změny účinku žlučových kyselin, které působí zásahem do tvorby inkretinů). Ve vztahu k dlouhodobé kontroverzi, zda lze používat metformin i u osob s renální insuficiencí, posunula i FDA na základě současných dat hranici jeho použití na hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) $\geq 0,5$ ml/s (což je ve shodě se stanoviskem EMEA).

Sympozium věnované zdrojům pro náhradu β -buněk demonstrovalo značný posun základ-

ního výzkumu v této oblasti. Využitím znalostí vývojové biologie při vývoji β -buněk je nyní dosaženo výrazné zlepšení jejich diferenciace a potenciální propojení s novou technologií „gene-editing“ by mohlo znamenat zásadní zvrat v léčbě diabetu 1. typu.

Již druhý den kongresu byly prezentovány určité patofyziologické souvislosti, které by mohly poodhalit „tajemství“ mimořádně pozitivního účinku empagliflozinu na kardiovaskulární příhody ve studii EMPA-REG OUTCOME. Nicméně organizátoři kongresu ponechali účastníky v napětí až do posledního dne, protože účinkům empagliflozinu na mikrovaskulární komplikace diabetu a systematické analýze mechanismů jeho kardiovaskulárního působení v této studii vyhradili blok na závěr jako zlatý hřeb kongresu. Celkový účinek empagliflozinu na kardiovaskulární příhody (snížení četnosti o 14 % ve srovnání se standardní léčbou) byl odvozen od zásadního příznivého vlivu na snížení kardiovaskulární mortality (snížení četnosti o 38 % ve srovnání se standardní léčbou), který byl podmíněn změnou neurohumorálních faktorů a detekován krátce po zahájení terapie empagliflozinem. Pokles intravaskulárního objemu působením empagliflozinu se projeví vzestupem hematokritu (cca o 3 %), což odpovídá poklesu objemu plazmy (o cca 7 %). Tato změna významně snižuje preload, ale zároveň zvyšuje kapacitu přenosu kyslíku do tkání, což může příznivě ovlivnit zásobení tkáně myokardu kyslíkem.

Zásadním sdělením byly nicméně výsledky účinku empagliflozinu na mikrovaskulární komplikace diabetu, především v oblasti ledvin,

které byly téhož dne publikovány v New England Journal of Medicine.

Sledované renální parametry ve studii EMPA-REG OUTCOME zahrnovaly nový vznik či zhoršení nefropatie (progresi do stadia makroalbuminurie, zvýšení sérového kreatininu na dvojnásobek původní hladiny, zahájení náhrady ledvinných funkcí, či úmrtí z ledvinných příčin. Prezentované výsledky svědčily o příznivém vlivu empagliflozinu ve smyslu snížení četnosti nově vzniklé či zhoršující se nefropatie (12,7 %) u empagliflozinu vs. (18,8 %) ve skupině placeba (HR 0,61; 95% CI 0,53–0,70; $P < 0,001$). Zvýšení sérového kreatininu na dvojnásobek původní hladiny bylo zjištěno u 1,5 % osob ve větvi léčené empagliflozinem a u 2,6 % osob ve větvi placeba se signifikantním poklesem relativního rizika o 44 %. Podobně i náhrada renálních funkcí byla nutná u 0,3 % osob léčených empagliflozinem a 0,6 % osob ve skupině placeba, což představuje 55% snížení relativního rizika ve skupině léčené empagliflozinem. Z hlediska bezpečnosti léčby bylo zjištěno, že profil nežádoucích účinků empagliflozinu u osob s poruchou ledvinných funkcí je velmi podobný výsledkům zjištěným u celé studované populace.

Ve vztahu k příznivým výsledkům působení empagliflozinu na renální parametry se jeví jako klíčový mechanismus vazokonstrikce aferentní arterioly navozená tubuloglomerulární zpětnou vazbou vyvolanou přísunem většího množství sodíku do oblasti makula densa při inhibici kotransportéru SGLT-2 empagliflozinem. Vazokonstrikce aferentní arterioly podmíní pokles intraglomerulárního tlaku, což má ochranný efekt na strukturu a funkci glomerulu a promítlo

se do celkového průměrného rozdílu glomerulární filtrace mezi osobami léčenými empagliflozinem a placebem, který činil 4,7 ml/min. Léčba empagliflozinem tak byla spojena s pomalejší progresí diabetického onemocnění ledvin než u osob léčených placebem přidaným ke standardní léčbě a významně nižším rizikem klinicky významných renálních příhod.

Pozornost diabetologů v klinické praxi přitáhla i první odborná prezentace výsledků studie LEADER, jejímž cílem bylo posoudit kardiovaskulární účinky liraglutidu u osob s diabetem 2. typu, a proto primárním sledovaným ukazatelem byl sdružený parametr úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální mozková příhoda. V tomto projektu bylo randomizováno 9340 osob v poměru 1:1 k léčbě liraglutidem v dávce 1,8 mg denně či placebem přidaným ke standardní léčbě diabetu. Po průměrné době sledování 3,8 roku byl ve skupině

léčené liraglutidem primární sledovaný ukazatel statisticky významně méně častý [13,0%] než v kontrolní placebové skupině [14,9%] (hazard ratio, 0,87; 95% confidence interval [CI], 0,78–0,97; $P < 0,001$ pro noninferioritu; $P = 0,01$ pro superioritu). Ve skupině léčené liraglutidem také méně nemocných zemřelo z kardiovaskulárních příčin: 4,7% vs. 6,0% ve skupině léčené placebem, což bylo opět statisticky významné (hazard ratio, 0,78; 95% CI, 0,66–0,93; $P = 0,007$) a podobný rozdíl byl zaznamenán i u úmrtí z jakýchkoli příčin, kdy ve skupině léčené liraglutidem zemřelo 8,2%, zatímco ve skupině léčené placebem přidaným ke standardní léčbě 9,6% (hazard ratio, 0,85; 95% CI, 0,74–0,97; $P = 0,02$). Skutečnost, že nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby liraglutidem, byly gastrointestinální obtíže, nebyla překvapivá. Nicméně bezpečnost léčby tímto agonistou GLP-1 receptoru ve vztahu ke vzniku pankreatitid se projevila

nesignifikantně nižší incidencí jejich výskytu ve srovnání s placebem.

Vzhledem k faktu, že se na jednom odborném meetingu prezentovaly dvě studie s pozitivními výsledky ve vztahu ke snížení kardiovaskulární morbidita a mortality, dovolili si někteří řečníci již provést předběžné srovnání pozorovaných účinků. U empagliflozinu se pozitivní dopady odvozují od jím navozených hemodynamických změn, které nastupují časně po zahájení léčby, zatímco u liraglutidu byly pozorovány pozitivní účinky poněkud později a jsou pravděpodobně spojeny s modifikací progresu aterosklerózy.

Kongres tak přinesl velmi povzbudivá data o tom, že klinická diabetologie vstupuje do nové éry, kdy (slovy profesora B. Zinnmanna) nebrání jen vzniku diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie, ale má k dispozici účinné léky snižující četnost kardiovaskulárních příhod a úmrtí.

Z E-SHOPU SOLEN



doc. MUDr. Čestmír Čihálek, CSc., doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

EKG V KLINICKÉ PRAXI – 2. vydání

Publikace si klade za cíl seznámit čtenáře s širokým spektrem elektrokardiografické diagnostiky a v praktických ukázkách upozornit na úskalí v hodnocení jednotlivých EKG záznamů.

SOLEN, s.r.o., 2015, 268 s. Druhé vydání, 590 Kč

e-mail: predplatne@solen.cz, www.solen.cz



doc. MUDr. Čestmír Čihálek, CSc., MUDr. Eva Klásková, prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

VARIABILITA EKG NÁLEZŮ VE VNITŘNÍM LÉKAŘSTVÍ A PEDIATRII

Po úspěšném prvním vydání monografie EKG v klinické praxi v roce 2013 přichází na trh novinka s názvem Variabilita EKG nálezů ve vnitřním lékařství a pediatrii, která nabízí čtenářům s použitím originálních materiálů v praktických ukázkách a komentářích pohled na šířku dané problematiky.

SOLEN, s.r.o., 2015, 224 s. 590 Kč

e-mail: predplatne@solen.cz, www.solen.cz

Při zakoupení obou titulů výhodná cena **885 Kč**