

Advanced Technologies & Treatments for Diabetes 2024, Florencia – sumár z kongresu

Peter Novodvorský^{1,2,3}

¹Metabolické centrum s.r.o., Trenčín

²Centrum diabetologie IKEM, Praha

³Department of Oncology and Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

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

Doručené do redakcie | Received 7. 4. 2024

Výročný kongres zameraný na pokroky v technológiách a terapeutických možnostiach v manažmente diabetu – Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) sa definitívne stáva jedným z najvýznamnejších kongresov v našom odbore. Je to dané nielen tým, že práve v týchto oblastiach diabetológie dochádza v súčasnosti k najväčším pokrokom a inováciám, ktoré pochopiteľne priťahujú pozornosť zdravotníckych profesionálov a patientskej komunity, ale aj perfektnou organizáciou a logistikou kongresu. Z môjho pohľadu má v tomto smere výročný kongres EASD čo dobiehať. Za výbornú organizáciu podujatia vďačíme celému organizačnému tímu ATTD na čele s overenou dvojicou hlavných organizátorov, ktorí v posledných rokoch úspešne budujú renomé kongresu, profesorami Moshe Filip (Izrael) a Tadej Battelino (Slovinsko). Konferenciu navštívilo viac ako 5 000 účastníkov z 95 krajín sveta a program bol rozdelený do 4 dní. Úvodnú prednášku prezentovala prof. **Melanie Davies** z Veľkej Británie a mala názov **A new era in the management of T2DM and obesity – Scanning what's on the horizon**, teda voľne preložené ako Nová éra v manažmente diabetu 2. typu a obezity – prehľad toho, čo nás čaká v najbližšej dobe. Keď by som mal hlavný poznatok z tejto úvodnej a tak trochu aj slávnostnej prednášky zhrnúť do jednej vety, tak by som povedal, že nás v najbližšom období čaká doslova explózia nových molekúl – duálnych a triple-agonistov GLP1, GIP a glukagónu v rôznych kombináciách a ako aj v kombinácii s analógmi amylnu. Do roku 2030 očakávame výsledky približne 20 klinických štúdií fázy 2 alebo 3 z tejto oblasti, a to nielen od zavedených farmaceutických firiem, ale aj od relatívne nových „hráčov“ na tomto poli.

Pri referovaní o ďalších „highlightoch“ kongresu by som rád začal novinkami v manažmente diabetu 1. typu (DM1T) v gravidite. Len pred pár mesiacmi som v reporte z kongresu EASD 2023 informoval o klinickej štúdií **AiDAPT** (Automated Insulin Delivery in Women

with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes) [1]. Táto štúdia preukázala benefity použitia AHCL-systémov využívajúcich algoritmus CamAPS FX v porovnaní s kontrolnou skupinou (IIT alebo inzulínová pumpa) u gravidných žien s DM1T, pričom CGM-technológiu používali ženy v oboch skupinách štúdie. Ženy, ktoré používali CamAPS FX, dosiahli významné zvýšenie času stráveného v cieľových hodnotách intersticiálnej glukózy pre graviditu (3,9–7,8 mmol/l) o približne 11 % bez zvýšenia výskytu hypoglykémie alebo zvýšenia dennej dávky inzulínu. Tieto výsledky následne viedli k schváleniu tohoto AHCL-systému (ako prvého vôbec) pre použitie v gravidite u žien s DM1T (ostatné AHCL-systémy sa v súčasnosti používajú v gravidite len ako „off-label“ liečba, na čo je potrebné pacientky upozorňovať!). Na tohtoročnom kongrese ATTD boli prezentované výsledky štúdie **CRISTAL** (Closed-Loop Insulin Delivery in Pregnant Women with Type 1 Diabetes), ktorá skúmala efektivitu a bezpečnosť AHCL-systému Medtronic Minimed 780G v gravidných žien s DM1T. Podobne ako AiDAPT, aj táto štúdia porovnávala AHCL systém s kontrolnou skupinou, v ktorej boli tehotné ženy nastavené na IIT alebo inzulínovú pumpu a všetky účastníčky štúdie používali CGM technológiu. Štúdia CRISTAL preukázala noninferioritu, teda bezpečnosť systému Minimed 780G v gravidite pri DM1T, avšak nepreukázala jeho superioritu. Celkový čas strávený v cieľových hodnotách glukózy pre graviditu (3,9–7,8 mmol/l) pri MiniMed 780G vs kontrolná skupina bol $66,5 \pm 10,0$ vs $63,2 \pm 12,4$ %; $p = 0,17$. Použitie Minimed 780G ale viedlo k významne lepším hodnotám TIR (3,9–7,8 mmol/l), v noci ($75,1 \pm 13,1$ vs $67,2 \pm 14,6$ %; $p = 0,0026$), k redukcii TBR počas celej gravidity ($2,5 \pm 2,8$ vs $4,1 \pm 3,4$ %; $p = 0,002$), ku zlepšeniu glykemickej variability a aj k zlepšeniu spokojnosti pacientiek s terapiou. Autori práce v prezentácii konštatovali, že súčasný algoritmus MiniMed 780G má ešte rezervy čo sa týka adaptácie na rýchlo sa meniacu inzulínovú senzitivitu v rôznych štádiách

gravidity. Výsledky štúdií AiDAPT a CRISTAL ale jasne naznačujú, čo sa bude považovať za zlatý štandard v manažmente DM1T počas gravidity – budú to systémy AHCL.

Silnú prezenciu a značnú pozornosť si vyslúžili prednášky na tému **včasnej prevencie rozvoja DM1T**. Prof. **Desmond Schatz** (USA) diskutoval pokroky v tejto problematike. Po monoklonálnej anti-CD3 protilátke teplizumab, ktorá už má schválenú indikáciu pre prevenciu rozvoja 3. štádia DM1T (klinický diabetes) u vysokorizikových príbuzných pacientov s DM1T v 2. štádiu DM1T (asymptomatickí jedinci s pozitívou minimálne 2 protilátok proti betabunkám pankreasu a dysglykémiou) je potrebné venovať pozornosť aj látke abatacept, ktorá spôsobuje blokáciu aktivácie cytotoxických T-lymfocytov (cytotoxic T-lymphocyte associated protein Ig – CTLA4Ig). Abatacept má už dnes klinické použitie pri iných autoimúnnych ochoreniach (juvenilná artritída, reumatoidná artritída). Nasadenie abataceptu u rizikových jedincov pre vznik DM1T síce nevedlo k signifikantnému predĺženiu času do vzniku glukózovej intolerancie, ale viedlo ku zvýšeniu koncentrácie C-peptidu po OGTT a redukovalo množstvo špecifických subpopulácií lymfocytov dôležitých pri autoimúnnej deštrukcii B-buniek, čo túto molekulu predurčuje k ďalšiemu klinickému skúšanju. Imunomodulačné terapie pri prevencii, resp. spomalení progresie rozvoja DM1T sú, ako sa zdá, už za dverami. Nie je preto prekvapujúce, že boli už pred časom založené medzinárodné panely expertov pre tvorbu usmernení týkajúcich sa screeningu rizikových jedincov a následného ďalšieho postupu, ako napr. iniciatíva Juvenile Diabetes Research Foundation (**JDRF**). V tejto súvislosti bola ešte diskutovaná štúdia **CLVer**, ktorá bola medziasom publikovaná v časopise JAMA, ale priznám sa, že na ATTD kongrese som o nej počul prvýkrát [2]. Táto štúdia poukázala na benefit podávania blokátora Ca²⁺-kanálov verapamilu pre zachovanie sekrečnej funkcie B-buniek pankreasu u novodiagnostikovaných (po 1 roku) pediatrických pacientov s DM1T. Primárnym endopointom štúdie bola plocha pod krivkou koncentrácie C-peptidu po stimulačnom mixed-meal teste. Mechanizmus účinku sa vysvetľuje cez schopnosť blokátorov Ca²⁺-kanálov redukovať nadmernú expresiu tzv. tioredoxín interagujúceho proteínu, ktorý v preklinických štúdiách indukoval apoptózu B-buniek a sprostredkoval glukotoxicitou indukovaný zánik B-buniek [2]. Tému DM1T uzavriem prezentáciou od prof. **Satish Garg** (USA), ktorý diskutoval veľmi sľubné dáta inkretínových molekúl, najmä semaglutidu a retatrutidu, pre redukciu telesnej hmotnosti a zlepšenie glykemickej kompenzácie pri DM1T.

Ďalšou veľkou témou kongresu je jednoznačný nástup **technológie CGM v manažmente diabetu 2. typu** (DM2T), a to bez ohľadu na typ terapie, t. j. aj u pacientov bez inzulínovej terapie. Diskutovať početné prezentácie a výsledky štúdií (prospektívnych aj retrospektívnych) by bolo nad rámec tohoto článku. S presadením sa CGM-technológie pre použitie aj mimo DM1T a postupným zlacňovaním výroby CGM na trh prichádza mnoho nových CGM-senzorov, pričom viaceré z nich pochádzajú z Ázie, konkrétne z Číny. Nezaostávajú ani tradiční výrobcovia zdravotníckych pomôcok v diabetológii. Za všetkých spomeniem firmu Roche, ktorá predstavila Accu-Chek SmartGuide CGM-systém, v ktorom má byť integrovaný software umožňujúci predikciu vývoja CGM-krivky na dobu 2 hodín cez deň a až 7 hodín v noci. CGM má udávanú hodnotu MARD 9,2 % a sám som zvedavý na viac dát ohľadom praktického využitia takéhoto prediktívneho systému.

Prof. **Boris Kovatchev**, bulharský rodák pôsobiaci na University of Virginia v USA, patrí k dlhoročným lídrom v oblasti programovania algoritmov pre inzulínové pumpy. Prof. Kovatchev prezentoval dáta o benefitoch zapojenia umelej inteligencie (AI) vo forme tzv. neuronálnej siete (neural network), ktorá sa nielen adaptuje, ale aj sama učí (!), do algoritmu a fungovania plne uzavretého okruhu (fully closed loop system). Takýto systém už nepotrebuje informácie od pacienta o množstve skonzumovaných sacharidov a spotrebuje len 1/6 výpočtovej sily potrebnej na dosiahnutie podobne dobrých výsledkov bez zapojenia AI. Práca s názvom **Neural-Net Artificial Pancreas: A Randomized Crossover Trial of a First-in-Class Automated Insulin Delivery Algorithm** bola následne publikovaná v Diabetes Technology & Therapeutics [3]. V abstrakte spomínaného článku sa tak môžeme dočítať nasledovné: „dvere pre vstup umelej inteligencie a metód strojového učenia (machine learning) do oblasti inzulínových púmp a automatického dávkovania inzulínu sú týmto pádom naplno otvorené...“

Niekoľko prednáškových blokov bolo venovaných téme **nových parametrov glykemickej kontroly a cieľových hodnôt pre už zavedené parametre**. V prvom rade je to návrh pre širšie použitie parametra time in tight range (TITR), teda času stráveného v pásme 3,9–7,8 mmol/l aj u negravidnej diabetickej populácie, keďže tento parameter sa v súčasnosti uplatňuje práve v gravidite. Argumenty pre jeho použitie sa viac opierajú o fyziologické hodnoty glykémie, pretože práve hodnota 7,8 mmol/l je horná hranica normy pre fyziologický OGTT v 2 hodinách. Takéto návrhy by však neboli nič platné, pokiaľ by už neexistovali spôsoby ako tieto výborné hodnoty dosiahnuť, a tými sú práve

AHCL-systémy. So sprísnením TIR, resp. zavedením TITR, musí ísť ale ruka v ruke aj zlepšenie glykemickej variability, inak celkom logicky hrozí riziko hypoglykémie. Odznali návrhy na zníženie cieľovej hodnoty pre glykemicnú variabilitu (% CV) zo súčasných 36 % na 32 %, tak uvidíme, čo sa z týchto návrhov dostane aj do terapeutických odporúčaní, aj keď je pravda, že TITR v nich už figuruje, minimálne čo sa klinických štúdií týka [4].

Na kongrese boli tiež prezentované dáta o silnej korelácii TIR s rizikom rozvoja mikroangiopatických komplikácií, hlavne diabetickej retinopatie. Znamená to, že už to nie je len HbA_{1c}, ktorý koreluje s rizikom rozvoja diabetickej komplikácií. Doteraz bol práve HbA_{1c} v tomto smere nenahraditeľný najmä z hľadiska argumentácie pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a zdravotné poisťovne.

Zo Slovenska bola prezentovaná len jedna práca, a to konkrétne poster s názvom **Effects of CGM/FGM initiation and subsequent intermittent use variable**

duration on glucose control in adults with type 1 diabetes od kolektívu autorov Novodvorský P, Jelínková N, Korecová M, Kadlecová K, Mráz M, Haluzík M. Ďalší ročník kongresu ATTD sa uskutoční v Amsterdame v čase od 19. do 22. marca 2025.

Literatúra

1. Lee TT, Collett C, Bergford S et al. Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(17): 1566–1578. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2303911>>.
2. Forlenza GP, McVean J, Beck RW et al. Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(12): 990–999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.2064>>.
3. Kovatchev BP, Frasquet AC, Pryor EC et al. Neural-Net Artificial Pancreas: A Randomized Crossover Trial of a First-in-Class Automated Insulin Delivery Algorithm. *Diabetes Technol Ther* 2024. *Diabetes Technol Ther* 2024. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2023.0469>>.
4. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(1): 42–57. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00319-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00319-9)>.