

# Nowości *European Association for the Study of Diabetes* 2012

## News from European Association for the Study of Diabetes 2012

Czterdziesta ósma Doroczna Konferencja Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*), w której miałam przyjemność uczestniczyć, odbył się w dniach 1–5 października 2012 w Berlinie. Jak zwykle doskonale zorganizowana konferencja miała miejsce w budynkach Międzynarodowych Tagów, które w trudem mieściły tysiące uczestników. Wypełniony program naukowy powodował ciągle rozterki, którą z równoległych sesji wybrać. Tematyka zjazdu była niezwykle bogata — osobne secesje poświęcono terapii, w tym nowymi preparatami insuliny, lekami inkretynowymi — zarówno analogami GLP-1, jak i inhibitorami DPP-4, mechanizmom działania insuliny w organizmie, genetyce, powikłaniom cukrzycy, w tym hipoglikemii, edukacji, leczeniu otyłości, itp. Dodatkową atrakcją były niewątpliwie stoiska firm farmaceutycznych, szczególnie te, na których pokazywano nowe urządzenia, pompy osobiste, systemy ciągłego monitorowania glikemii. Wielkim zainteresowaniem cieszył się symulator hipoglikemii — urządzenie, w którym przerażony uczestnik kierował samochodem w warunkach symulowanego pogłębiającego się niedocukrzenia.

Poniżej przedstawiono wyniki kilku interesujących prezentacji.

### **Zinman B. i wsp. Effect of insulin deglutecon on glycaemic control and nocturnal hypoglycaemia compared with insulin glargine (a 1-year trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes (abstrakt 39)**

Deglutecon jest ultradługodziałającą insuliną o czasie półtrwania około 25 godzin i stałym profilu działania ponad 42 godzin. W tej pracy porównano roczną terapię degluteconem i glarginą u osób z cukrzycą typu 2 do tej pory nieleczonych insuliną. W badaniu obserwowano 1030 osób w wieku 59,1 roku ze średnim czasem trwania cukrzycy 9,2 roku i wartością hemoglobiny glikowanej 8,2%. Dawki obu insulin były zwiększane do osiągnięcia przez pacjentów normoglikemii na czczo (3,9–4,9 mmol/l). Po roku leczenia w obu grupach obserwowano podobne wyrównanie metaboliczne (HbA<sub>1c</sub> spadło o 1,06% w grupie leczonej degluteconem, a 1,19% w grupie leczonej glarginą). Obserwowano również podobną ilość hipoglikemii. W grupie leczonej degluteconem obserwowano niższą częstotliwość ciężkich ( $p = 0,02$ ) i nocnych hipoglikemii ( $p = 0,04$ ). Pacjenci w obu grupach otrzymywali podobne dawki insuliny (0,59 vs. 0,60 j./kg mc.), w obu grupach obserwowano też po-

**Magdalena Kujawska-Łuczak**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### **Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Magdalena Kujawska-Łuczak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia  
Tętniczego UM  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
e-mail: magaluczak@wp.pl

Copyright © 2013 Via Medica  
ISSN 2081–2450

dobny przyrost masy ciała. Badacze konkludują, że oba preparaty powodowały podobne długotrwałe korzyści metaboliczne, w niższym ryzykiem nocnych hipoglikemii w grupie leczonej insuliną deglutec.

**DeVries J.H. i wsp. Two phase 3 trials of 3-times weekly insulin deglutec versus once-daily insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes (abstrakt 38)**

W badaniach wzięło udział 927 pacjentów, w wieku 57,7 roku. Zostali zrandomizowani 1:1 do grupy otrzymujących deglutec lub glarginę. Deglutec w tych badaniach podawano rzadziej — 3 × tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przed śniadaniem (badanie 1) lub wieczorem (badanie 2). Glarginę podawano 1 x dziennie. W obu grupach obserwowano spadek hemoglobiny glikowanej: o 1,0–1,1% w grupie otrzymującej deglutec i 1,4% w grupie otrzymującej glarginę. Średnie zużycie deglutec wyniosło 50–51 j. dziennie, a glarginy — 56–62. Średnia częstość hipoglikemii była podobna w obu grupach w badaniu 1, jednak częstość nocnych niedocukrzeń była wyższa w grupie otrzymującej deglutec (OD 2,12). W badaniu 2 (deglutec wieczorem) częstość hipoglikemii była wyższa w grupie otrzymującej deglutec (OD 1,58). We wnioskach na podstawie powyższych doniesień badacze rekomendują podawanie deglutec zgodnie z oczekiwaniami — jeden raz na dobę.

**Skyler J.S. i wsp. Human hyaluronidase + rapid analogue insulin (RAI) improves post-prandial glycemic control in type 1 diabetes compared to insulin lispro alone (abstrakt 41)**

W tym badaniu zastosowano rekombinowaną ludzką hialuronidazę, jak substancję przyspieszającą absorpcję i działanie insuliny okołoposiłkowej, jak również zmniejszającą poposiłkowe wahania glikemii i ograniczające ryzyko niedocukrzeń. U 117 osób w średnim wieku 43 lat zastosowano 12-tygodniowe leczenie analogiem szybko działają-

cym (lispro lub aspart) w połączeniu z zrekombinowaną hialuronidazą. W badaniu tym jako komparator zastosowano analog szybko działający — lispro. W grupie stosującej analog z hialuronidazą obserwowano mniejsze poposiłkowe wahania glikemii, mniejszą częstość hipoglikemii (o 5%), stosowano nieco mniejszą dawkę (trend 54 v. 56 j.). Liczba działań niepożądanych była podobna w obu grupach. Stosowanie ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy wydaje się obiecującą metodą zmniejszającą poposiłkowe wahania glikemii.

**Astrup A. i wsp. Weight loss and improvements in cardiometabolic outcomes with extended-release phentermine/topiramate treatment in overweight/obese subjects with type 2 diabetes (abstrakt 695)**

**Rossner S. i wsp. Effects of extended-release phentermine/topiramate on weight loss and blood pressure in obese subjects with type 2 diabetes mellitus (abstrakt 696)**

Badacze przeprowadzili analizę *post-hoc* danych, pochodzących z badania CONQUER. W pierwszym doniesieniu wykazano, że u pacjentów stosujących wysokie i niskie dawki fenterminy/topiramatu (Qsymia) obserwowano obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,4% w porównaniu z 0,1-procentowym spadkiem u osób leczonych placebo. W badaniu wzięło udział 2486 osób z nadwagą i otyłością, u 388 z nich stwierdzono cukrzycę. Średnia wieku badanych wyniosła 52 lata, 67% pacjentów stanowiły kobiety. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup, w których podawano niskie (7,5/46 mg; 67 osób) i wysokie dawki fenterminy/topiramatu (15/92 mg; 164 osoby) oraz placebo (157 osób).

Dodatkowo u pacjentów stosujących placebo obserwowano 1,9-procentowy spadek masy ciała, u osób stosujących niskie dawki fenterminy/topiramatu obserwowano spadek o 6,8%, a u osób stosujących wysokie dawki leku spadek masy ciała wyniósł 8,8% (p < 0,0001 w stosunku do placebo).

W drugim badaniu stwierdzono, że w trakcie 56 tygodni w grupie leczonej fenterminą/topiramatem rzadziej dodawano kolejny lek przeciwcukrzycowy w celu osiągnięcia wyrównania cukrzycy w stosunku do grupy leczonej placebo (0,6%% pacjentów w grupie leczonej wysoką dawką fenterminy/topiramatu, 1,5% w grupie leczonej niską dawką i 12,1% w grupie otrzymującej placebo).

Z drugiej strony, pacjenci stosujący aktywny lek częściej przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych: 19% osób w grupie leczonej wysoką dawką fenterminy/topiramatu, 9% w grupie leczonej niską dawką i 8% w grupie placebo. Najczęstsze objawy niepożądane to infekcje górnych dróg oddechowych, zaparcia i przeczulica skóry. Nie obserwowano różnic, jeśli chodzi o częstość wystąpienia epizodów hipoglikemii.

**Russo I. i wsp. A short-term improvement of blood glucose control increases aspirin sensitivity in aspirin-resistant type 2 diabetic men (abstrakt 232)**

Korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z cukrzycą wydają się nieco mniejsze niż pozostałej populacji. Hiperglikemia poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego może pogarszać funkcję płytek krwi. Badacze z Turynu stwierdzili, że trzymiesięczna terapia u mężczyzn w wieku ponad 61 lat z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym spowodowała wydłużenie czasu krzepnięcia ze 150 s do ponad 200 s ( $p = 0,028$ ) i tym samym przekroczenie progu wyznaczającego aspirynooporność. Wyjściowa hemoglobina glikowana wynosiła 8,9%. U 27 pacjentów stwierdzono wrażliwość na kwas acetylosalicylowy, a u 10 (27%) oporność. Osoby z aspirynoopornością miały wyższe wyjściowe stężenie trombosanu, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i Apo B-100. U pacjentów zastosowano intensywne leczenie przeciwhiperglikemiczne, w skład którego wchodziły metformina, pochodne sulfonilomocznika, inhibi-

tory DPP-4 i insulina w razie potrzeby. U mężczyzn z opornością na kwas acetylosalicylowy obserwowano spadek HbA<sub>1c</sub> o 1,6% ( $p < 0,0001$ ); glikemii na czczo o 47 mg/dl ( $p < 0,001$ ); glikemii poposiłkowej o 38 mg/dl ( $p = 0,009$ ). Oporność na kwas acetylosalicylowy może ulec poprawie podczas bardziej agresywnego leczenia cukrzycy.

**Hanefeld M. i wsp. Glycaemic fluctuations and arrhythmias in type 2 diabetes with cardiovascular disease EASD 2012 (abstrakt 231)**

Markolf Hanefeld i wsp. z Politechniki Drezdeńskiej wykazali, że częstość epizodów niemych hipoglikemii może korelować z epizodami asymptomatycznych arytmii komorowych, co może tłumaczyć przypadki nagłych zgonów u pacjentów z cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca. Mimo że pacjenci nie zgłaszali arytmii, były one rejestrowane podczas ciągłego monitorowania EKG.

W badaniu wzięło udział 29 pacjentów (29 mężczyzn i 1 kobieta) z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą. Średni wiek pacjentów wynosił 68 lat, a średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> 7,3%. Pacjenci byli leczeni stabilnymi dawkami insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Pacjentów poddano jednocześnie ciągłemu monitorowaniu glikemii za pomocą urządzenia Medtronic MiniMed-Gold i ciągłemu monitorowaniu EKG za pomocą urządzenia Amedec ECGPro przez 5 dni. Hipoglikemię zdefiniowano jako stężenie glukozy poniżej 3,9 mmol/l (70 mg/dl). Większość hipoglikemii wystąpiła w nocy. Badacze wykazali, że w czasie trwania łagodnych hipoglikemii, nawet jeśli nie towarzyszyły im objawy kliniczne, występują epizody komorowych arytmii.

U 17 pacjentów wystąpiły epizody bigemini komorowych, u 10 — trigemini komorowych, a u 5 pacjentów epizody częstoskurczu komorowego. Badacze zaobserwowali, że część epizodów hipoglikemii i częstoskurczów pokrywa się w czasie i aczkolwiek nie

znaleziono prostej zależności pomiędzy parametrami zmienności glikemii a ryzykiem ciężkich arytmii, to jednak podczas dłuższych okresów hipoglikemii znaleziono więcej epizodów częstoskurczów. Badanie to wydaje się wskazywać na poważne ryzyko towarzyszące hipoglikemii u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Epizody hipoglikemii i towarzyszące im poważne arytmie komorowe mogą być odpowiedzialne za niewyjaśnione przypadki śmierci pacjentów cukrzycą w nocy.

**Riddle M.C. i wsp. Unpublished results from the ORIGIN trial**

Dane przedstawione podczas 48. EASD z badania *Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention (ORIGIN)* — redukcja zdarzeń w wyniku wstępnej interwencji z zastosowaniem insuliny glargine, wskazują na to, że po zastosowaniu tego leku prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania docelowego stężenia HbA<sub>1c</sub> jest trzykrotnie większe w porównaniu ze standardowym leczeniem w okresie 5 lat w badanej populacji. Opublikowane dane są wynikiem subanalizy badania ORIGIN. Uczestniczyło w nim ponad 12 500 osób z całego świata ze stanem przedcukrzycowym (nieprawidłową glikemią na czczo lub upośledzeniem tolerancji glukozy) lub cukrzycą typu 2 we wczesnym stadium zaawansowania (leczoną co najwyżej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym) i z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Pośród 12 537 pacjentów włączonych do badania 88% miało cukrzycę, podczas gdy pozostali stan przedcukrzycowy. Grupa ta została zrandomizowana do leczenia glarginą 1 × dziennie lub standardową terapią.

Wynik badania wykazał, że po zastosowaniu leczenia glarginą prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania docelowego poziomu glikemii, określonego jako stężenie HbA<sub>1c</sub> < 6,5%, jest trzykrotnie większe w porównaniu ze standardowym leczeniem

u osób ze stanem przedcukrzycowym lub we wczesnej fazie cukrzycy typu 2 u osób z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego (OR [odds ratio] 2,98, 95% CI [confidence interval] 2,67 do 3,32, p < 0,001). Wyniki wskazują, że stosowanie glarginy było niezależnym predyktorem utrzymania średniego rocznego docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> < 6,5% w okresie 5 lat w porównaniu ze standardowym leczeniem. Zaobserwowano też, że niższe wyjściowe stężenie HbA<sub>1c</sub> jest czynnikiem prognostycznym osiągnięcia takiego samego docelowego stężenia HbA<sub>1c</sub>.

W dyskusji wziął udział Thomas Pieber z Uniwersytetu Medycznego w Grazu (Austria), który stwierdził: „nie wierzę w koncepcję rozpoczynania terapii insuliną w celu zapobiegania cukrzycy typu 2”. Zauważył też, że roczna śmiertelność pacjentów w badaniu ORIGIN jest około dwukrotnie wyższa niż w innych dużych badaniach, takich jak ADDITION, ADVANCE, ACCORD i PROactive, czego nie można wyjaśnić różnicami w wieku chorych, czasem trwania cukrzycy, paleniem czy obecnością nadciśnienia. Choć w badaniu ORIGIN wzięło udział aż około 60% z chorobą układu sercowo-naczyniowego, to na przykład w badaniu PROactive wszyscy chorzy mieli chorobą serca w wywiadzie, a i tak w badaniu tym obserwowano niższą śmiertelność. Zauważono też, że pacjenci leczeni insuliną narażeni są trzykrotnie częściej na wystąpienie ciężkiej hipoglikemii, przy braku istotnych korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności, czy częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.

**Abenham L. i wsp. The International Study of Insulin and Cancer DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 6137, 4–8**

Od kilku lat w prasie medycznej toczy się dyskusja, czy stosowanie insulin, szczególnie długodziałających jest obarczone zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu. Na

EASD pojawiło się interesujące doniesienie, że stosowanie glarginy nie było związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka piersi. W badaniu *case-control* ISICA, trwającym 3,2 roku, odbywającym się w 92 dużych ośrodkach w Wielkiej Brytanii, Francji i Kanadzie, nie stwierdzono różnicy w częstości wystąpienia nowotworu piersi w grupie leczonej długodziałającym analogiem insuliny — glarginą w porównaniu z osobami stosującymi analogi szybko działające — lispro (Humalog) i aspart (NovoLog). Stwierdzono 39 958 przypadków raka piersi, 6,2% tych pacjentów chorowało na cukrzycę, a 41,3% z nich wzięło udział w badaniu. Grupę tę porównano z osobami chorymi na cukrzycę, pochodzącymi z praktyk lekarzy rodzinnych, odpowiednio dobraną pod względem wieku i płci, miejsca zamieszkania. Wszystkie osoby były ankietowane przez telefon, odpowiedzi dotyczące stosowanych leków były weryfikowane na podstawie bazy recept. Nowotwór piersi rozpoznano u 775 osób w grupie badanej i 3050 w grupie kontrolnej.

Abenheim i wsp. nie stwierdzili zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi w grupach, stosujących różne insuliny:

- glargina: OR 1,04 (95% CI, 0,76–1,44),
- lispro: OR 1,23 (95% CI, 0,79–1,92),
- aspart: OR 0,95 (95% CI, 0,64–1,40),
- insulina ludzka: OR 0,81 (95% CI, 0,55–1,20).

Jedynym czynnikiem mającym wpływ na częstość wystąpienia raka piersi był czas trwania cukrzycy powyżej 10 lat. W dyskusji podkreślano jednak, że 3,2 roku obserwacji to zbyt krótki czas na ocenę ryzyka wystąpienia nowotworu.

**Lorenz M. i wsp. Wpływ liksysenatydu stosowanego raz na dobę na opróżnianie żołądka oraz jego związek z glikemią poposiłkową u pacjentów z cukrzycą typu 2 (abstrakt 808)**

Podczas EASD przedstawiono również wyniki badań fazy III GetGoal Duo 1 i GetGo-

al L2. Lyxumia (liksysenatyd) w połączeniu z insuliną bazową i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi istotnie poprawiają kontrolę glikemii.

W 28-dniowym badaniu wzięło 41 pacjentów z cukrzycą typu 2 (liksysenatyd n = 19; placebo n = 22). Liksysenatyd w dawce 20 µg raz na dobę w połączeniu, przyjmowany po śniadaniu z maksymalnie dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi powodował istotne spowolnienie szybkości opróżniania żołądka w porównaniu z placebo (p = 0,0031). Opóźnione opróżnianie żołądka było związane z niższym poposiłkowym stężeniem glukozy PPG (*postprandial plasma glucose*). W dniu 28. PPG była istotnie zredukowana po standaryzowanym śniadaniu (p < 0,0001), po obiedzie (p = 0,0004) i po kolacji (p = 0,0082). Takiej poprawy nie zaobserwowano w przypadku placebo.

**Forst i wsp. Liksysenatyd stosowany raz na dobę dodatkowo do stale dostosowywanych dawek insuliny glargine w połączeniu z lekami doustnymi w cukrzycy typu 2: badanie GetGoal-Duo 1” (abstrakt 807)**

**Aronson R. i wsp. Skuteczność i bezpieczeństwo liksysenatydu stosowanego raz na dobę w cukrzycy typu 2, niedostatecznie kontrolowanej insuliną bazalną ± metforminą: badanie GetGoal-L (abstrakt 3)**

Przedstawiono również wyniki badań GetGoal Duo 1 i GetGoal-L2, które wykazały, że liksysenatyd w skojarzeniu z insuliną bazową i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (głównie metforminą w badaniu GetGoal Duo 1, z metforminą lub bez metforminy w badaniu GetGoal-L) istotnie zmniejsza stężenie HbA<sub>1c</sub> u osób z cukrzycą typu 2, które rozpoczęły leczenie insuliną (już 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia) lub które już były leczone insuliną (średnio przez 3,1 roku). Zarówno w badaniu GetGoal Duo 1, jak i w badaniu GetGoal-L osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy, jakim była poprawa



stężenia HbA<sub>1c</sub> przy istotnej redukcji PPG. Wyniki wykazały, że liksysenatydy powodowały łagodne i przemijające nudności i wymioty. Były one najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi.

Pragnę podkreślić, że bardzo interesujące prace na Zjeździe przedstawili też Polacy. Jednym z doniesień, które spotkało się z żywą dyskusją, była praca dr Aleksandry Araszekiewicz i wsp.

**Insulin resistance is associated with macroangiopathy in type 1 diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of the disease (abstrakt 163)**

W pracy tej wykazano, że pacjenci z cukrzycą typu 1, leczeni metodą intensywnej insulinoterapii z cechami insulinooporności (wyrażonymi przez wyższą masę ciała, WHR [*w* - *ist to hip ratio*] raz szybkość tkankowego zużycia glukozy [eGDR, *estimated glucose disposal rate*]) charakteryzowali się większą grubością kompleksu *intima-media*, czyli

pośrednim markerem miażdżycy. Trudno tu wymienić wszystkie interesujące doniesienia, dlatego napiszę jeszcze tylko o innych wrażeniach ze zjazdu.

„Wisienką na torcie” zjazdu był bogaty program dodatkowy. Jego główną atrakcją stanowiła „noc muzeów” — trzy główne muzea berlińskie: *Neues Museum*, *Pergamonmuseum*, *Alte Nationalgalerie* zostały otwarte tylko dla uczestników konferencji. Wszystkie ekspozycje, w tym oczywiście ołtarz pergamoński, bramę Isztar z Babilonu, panoramę Asyżu, głowę Nefretete, salę impresjonistów dosłownie obległy tłumy zwiedzających. Innym wydarzeniem towarzyszącym zjazdowi był organizowany już po raz kolejny przez firmę NovoNordisk 5-kilometrowy bieg/marsz (*5K run/walk to change diabetes*), odbywający się w monumentalnej scenarii berlińskiego Stadionu Olimpijskiego.

Bardzo się cieszę, że udział w 48. zjeździe EASD stał się moim ważnym naukowym, i nie tylko, doświadczeniem.