

UVEREJNENÉ: 11.4.2013

LEKÁRSKE LISTY

10. vedecká konferencia na Zámku v Topoľčiankach

V prostredí Chateau Topoľčianky sa 22. marca 2013 uskutočnila už 10. vedecká konferencia - Korecov memoriál, podujatie, ktoré je každý rok venované významnej osobnosti slovenskej vedy a medicíny.

Prof. MUDr. Rudolf Korec, DrSc. bol prednosta Ústavu patofyziológie LF UPJŠ, prvý ponovembrový rektor UPJŠ Košice, experimentálny diabetológ, zakladateľ Slovenskej diabetologickej spoločnosti, čestný člen EASD, IDF a viacerých domácich a zahraničných odborných spoločností. Slovenská diabetologická spoločnosť (SDS) do letného sídla I. československého prezidenta T. G. Masaryka pozýva najvýznamnejších prednášateľov z diabetológie, patofyziológie a biochémie a sú tu prezentované výsledky práce Ústavu patofyziológie LF UPJŠ v Košiciach, ktorého bol prof. Korec nielen zakladateľom, ale aj dlhoročným prednostom. Predsedníctvo Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) udeľuje každoročne Korecovu cenu, ktorá bola tento rok udelená doc. MUDr. Emilovi Martinkovi, PhD. (NEDÚ Ľubochňa). Podujatie zorganizovali SLS, SDS, Mestská nemocnica prof. MUDr. R. Koreca, DrSc. v Zlatých Moravciach a Nadácia prof. MUDr. R. Koreca, DrSc.

Účastníkov privítali manželka prof. Koreca MUDr. Marta Korecová a predseda SDS doc. MUDr. E. Martinka, PhD., ktorý v krátkosti pripomenul prínos prof. Koreca pre klinickú i experimentálnu medicínu, ale aj aktivity jeho manželky, ktorá v minulosti 12 rokov organizovala kongresy SDS v Trenčíne a teraz už 10 rokov organizuje stretnutia domácich i zahraničných osobností v Topoľčiankach. Odborný program otvoril prof. Gareth Williams (Bristol, Veľká Británia), ktorý sa vo svojej prednáške venoval histórii kiahní a preventívneho očkovania, pričom poskytol prehľad informácií z tejto oblasti od „otca“ vakcinácie Edwarda Jennera koncom 90. rokov 18. storočia až po 8. máj 1980, kedy WHO úspešne zavrhla svoj program eradikácie varioly.

Napriek úspechom vakcinácie však celosvetovo pokračujú rôzne antivakcinačné aktivity, ktoré môžu situáciu v prevencii mnohých závažných infekčných ochorení komplikovať. V ďalšej prednáške nositeľ Korecovej ceny za rok 2013 doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. vo svojej prednáške predstavil svoje vedecké, klinické a odborné-spoločenské pôsobenie v prospech medicínskeho odboru diabetológia z obdobia svojho pôsobenia, za ktoré mu bola táto cena udelená. Spomenul svoju prácu zameranú na endogénne digitálie podobné substancie (EDLS) a ich vzťah k DM, na pomaly sa rozvíjajúci autoimunitný DM u dospelých (LADA) a problematiku endotelu a fibrinolytických parametrov u pacientov s DM, pričom nezabudol poďakovať svojim kolegom, ktorí s ním v tomto období spolupracovali.

Súčasťou prednášky bola aj prezentácia aktivít po odchode do NEDÚ v Ľubochni, kde sa zaslúžil o nové terapeutické prístupy v liečbe diabetickej nohy (larvoterapia, liečba pomocou aktívneho podtlaku, liečba apligrafom, mesh plastika a iné), ako aj štandardy liečby inzulínom a inzulínovými pumpami. Založil prvé oftalmologické reading centrum na Slovensku, centrum pre diabeticke nohy, pre tehotné pacientky s diabetom. Autorsky a spoluautorsky sa podieľal na napísaní viacerých celoštátnych učebníc v odboroch diabetológia, endokrinológia a genetika, ako aj Metodických listov

racionalnej farmakoterapie MZ SR. V posledných rokoch spolu s kolegami z SDS vypracoval Národný diabetologický program, register diabetu, konkrétne úlohy pre zlepšenie výsledkov starostlivosti Spomienka na prof. Koreca (vľavo) z Diabetologických dní v Trenčíne v roku 2006 - na snímke spolu s manželkou a prof. Mokáňom a štandardizáciu diagnostickoterapeutických postupov a ich uhrádzanie zdravotnými poisťovňami.

Patogenéza DM

Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc. (III. interná klinika 1. LF UK a VFN v Prahe) sa vo svojej prednáške venoval súčasnému pohľadu na patogenézu DM. V rámci základného vnímania DM 1. a 2. typu sa pri DM1 považuje za podstatnú v patofyziológii autoimunitná insulitída vedúca k zániku syntézy inzulínu, zatiaľ čo pri DM2 ide o poruchu sekrécie inzulínu a inzulínovú rezistenciu, ale pri následnej apoptóze B-buniek dochádza tiež až k zániku syntézy inzulínu. Pri rozvoji DM2 sa podieľajú viaceré mechanizmy zo strany životného štýlu, ale pri významnej účasti genetických faktorov (schéma 1). Významnú úlohu tu zohrávajú pri nedostatočnom pohybe a nadbytočnom príjme jedla metabolické zmeny a lipotoxicita pri nahromatení voľných mastných kyselín v plazme (VMK), akcelerácia oxidačného stresu a faktorov zápalu. Pri následnom zlyhaní ochranných systémov má význam genetická dispozícia. Dopad vývoja inzulínovej rezistencie je uvedený v schéme 2, biochemický pohľad na patogenézu DM2 s typickým prechodom lipotoxicity do glukotoxicity je v schéme 3. Ukazuje sa, že pri DM1 a DM2 sa líšia len vyvolávajúce činitele (zápalové procesy - IL-1beta/TNFalfa + IFNgama versus VMK, predovšetkým palmitát), Nasledujúca kaskáda procesov a faktorov (NO/ER stres, DP5, Mcl-1, Bcl-XL, PUMA, Bax, mitochondriálna permeabilizácia, uvoľnenie cytochrómu C, aktivácia kaspáz a apoptóza B-buniek) je už potom zhodná. V poslednom čase sa pozornosť pri DM venuje molekulám mikroRNA (miRNA) ako regulátorom bunkových funkcií. Ide o malé nekódujúce RNA molekuly (21 - 23 nukleotidov), ktoré ovplyvňujú génovú expresiu účinkom na stabilitu a degradáciu mRNA. Sú dokázateľné v plazme i sére, preto môžu byť ich zvýšené hladiny využité na včasnú detekciu rizika DM2 ešte pred jeho vznikom a ich inhibíciou je možné zabrániť apoptóze B-buniek. Perspektívy v terapii DM zahŕňajú blokátory KATP kanálov, inhibítory voľných kyslíkových radikálov (ROS), zametače radikálov, enzýmové mimetiká, ako aj ovplyvnenie regulácie prostredníctvom miRNA.

V závere prof. Škrha uviedol, že priebeh zlyhania B-bunky ako kľúčového hráča v rozvoji DM je pri oboch typoch DM prakticky zhodný. Moderné trendy terapie povedú k ochrane B-buniek pred apoptózou, pričom účinná terapia bude musieť okrem farmakoterapie zahŕňať režimové a diétne opatrenia. Prevencia DM vyžaduje správny životný štýl od najútlejšieho veku.

História a pokroky v inzulínoterapii

MUDr. Alena Adamiková, PhD. (Diabetologické centrum, Zlín) predniesla prednášku prof. MUDr. Jaroslava Rybku, DrSc., ktorý sa nemohol podujatia zúčastniť. Históriu začala obdobím „temnej minulosti“ a diétnych režimov (Ebers Papyrus, 1500 p.n.l. v Egypte), pokračovala francúzskym lekárom Bouchardatom odporúčajúcim v liečbe DM alkalizáciu, britským generálom Rollom, ktorý odporúčal lieky znižujúce chuť do jedla až po rok 1922 kedy prvé podanie inzulínu zachránilo život 13-ročnému diabetikovi v ketoacidotickej kóme. Terapia inzulínom má v histórii viaceré míľniky - v roku 1922 licencia Eli Lilly, 1923 podaný inzulín i v Československu, 1926 výroba inzulínu v Ústí nad Labem, 1926 kryštalizácia, 1936 PZI inzulín, 1971 monokomponentný inzulín chromatograficky čistený, 1979 biosyntetický inzulín vyrobený pomocou E. coli (firma Eli Lilly od roku 1983), 1989 lispro - krátkodobý pôsobiaci analóg, 1999 - aspart vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v Saccharomyces

cerevisiae, 2000 - glargín, 2004 - detemir, glulizín, 2012 - degludec. Významné míľniky boli aj vývoj inzulinovej pumpy (Hoechst + Disetronic 1984), inzulinových pier (1985 Novopen, 1986 Optipen), transplantácie a vývoj beta-buniek.

Výskum ukázal, že pri terapii DM má podstatný význam včasná iniciácia liečby, pretože dlhodobé vysoké hladiny HbA1c si neskôr vyžadujú intenzifikáciu liečby a neskoro liečený DM je spojený s podstatne vyšším výskytom komplikácií (graf). Celková mortalita mužov i žien s DM1 a DM2 je pritom podobná a podstatne vyššia ako u mužov a žien bez DM (graf 2). Výskyt KV ochorení je tiež významne vyšší u diabetikov ako u osôb bez DM (tab.), pričom riziko stúpa s každým zvýšením HbA1c o 1 % (HR 1,08).

Štúdie DCCT a EDIC (2005) dokázali, že inenzívna inzulinová terapia viedla v porovnaní so štandardnou liečbou k významnému zníženiu hodnôt HbA1c a neskôr k redukcii mikrovaskulárnych komplikácií, aj keď už rozdiely v hodnotách HbA1c neboli významné. Kumulatívna incidencia preddefinovaných KV ukazovateľov bola v intenzívne liečenom ramene znížená až o 42 % a kumulatívna incidencia prvého výskytu nefatálnych IM, CMP alebo úmrtí na KV ochorenie o 57 %. V štúdiu UKPDS (2008) intenzívna liečba kombináciou inzulínu s derivátom sulfonylurey vs štandardná liečba pri DM2 viedla k významnému poklesu hodnôt HbA1c, ktoré sa pri sledovaní ďalších 10 rokov vyrovnali, ale v intervale prvých 10 rokov sa zaznamenalo významné zníženie výskytu infarktu myokardu a náhlej smrti. Štúdia ORIGIN (2012) sledovala, či substitučná liečba inzulínom glargín k cieľovým hodnotám glykémie nalačno < 5,3 mmol/l zníži KV morbiditu a mortalitu u pacientov s prediabetom alebo včasným DM. Výsledky ukázali, že pri intenzívnej liečbe inzulínom glargín sa dosiahli lepšie hodnoty glykémie nalačno i HbA1c (hodnoty počas 7 rokov trvalo pod 6,5 %) ako pri štandardnej terapii, pričom výskyt hypoglykémii bol minimálny - 43 % pacientov nemalo počas cca 6,2 roka žiadnu hypoglykémiiu napriek dosiahnutej euglykémii (len 1 závažná hypoglykémia/100 pacientov/ rok), teda absolútne riziko bolo porovnateľné ako napr. v štúdiu ADVANCE. Intenzívna terapia nemala žiadny vplyv na KV morbiditu alebo mortalitu a ukázalo sa, že pacienti s kratším trvaním DM viac profitujú z inenzívnej kontroly glykémie a majú menšie riziko hypoglykémii. Navyše inenzívna liečba inzulínom glargín viedla k redukcii vývoja nového DM až o 28 %. Na štúdiu ORIGIN nadviaže 2-ročné sledovanie ORIGINALE (2012 - 2014), ktoré bude sledovať ako primárny cieľ KV účinky intervencie po aktívnej liečebnej perióde (úmrtie z KV príčin, nefatálny IM alebo nefatálna CMP, úmrtie z KV príčin, nefatálny IM alebo nefatálna CMP + revaskularizačný výkon alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie) a ako sekundárne ciele vplyv na mikrovaskulárne príhody (klinicky závažné ochorenie očí a obličiek), výskyt onkologických ochorení, vznik nového DM a celkovú mortalitu. Súhrn výsledkov štúdií s intenzívnou terapiou DM je v tab. 2. V štúdiu ACCORD sa pozorovalo zvýšenie mortality, preto bola zastavená. V štúdiu ORIGIN neboli zistené významné zmeny, preto sa očakávajú výsledky nadväzujúcej štúdie ORIGINALE v roku 2014 po 2-ročnom sledovaní.

Hypoglykémia a KV systém

Prof. MUDr. Peter Galajda, CSc. (I. interná klinika, UN Martin) predniesol prednášku prof. MUDr. Mariána Mokáňa, DrSc., FRCP Edinn, ktorý sa podujatia nemohol zúčastniť. Ako uviedol, v klinickej praxi pre hypoglykémiiu stále platí definícia z roku 1938 (Whippleho trias): laboratórne nízka glykémia; klinické symptómy hypoglykémie; vymiznutie symptómov po podaní glukózy. V klinických štúdiách sú v súčasnosti udávané rôzne prahy pre hypoglykémiiu, pretože môžu zahŕňať aktiváciu kontraregulačných hormónov, ako aj rôzny prah pre autonómne a neuroglykopenické symptómy.

Symptómy hypoglykémie sú adrenergne (varovné, spájané s KV rizikom v dôsledku zvýšenej sympatikotónie) a neuroglykopenické (predstavujú riziko pre CNS, predovšetkým závažná hypoglykémia, sú asociované s kognitívnymi poruchami). Závažná hypoglykémia je definovaná ako epizóda, pri ktorej pacient nie je schopný postarať sa sám o seba, vyžaduje asistenciu inej osoby, prípadne hospitalizáciu. U diabetikov 1. typu pomerne veľké percento tvoria asymptomatické epizódy (cca 47 %), podobná situácia je aj pri DM2.

Príčinou hypoglykémie môžu byť: nadmerné dávky inzulínov a preparátov sulfonylurey; inadekvátny alebo oneskorený príjem potravy; náhla alebo prolongovaná záťaž. Incidencia ťažkej hypoglykémie v skupine intenzívne liečených pacientov bola približne 3krát vyššia ako pri štandardnej liečbe. Prečo sa treba báť hypoglykémie? Pretože môže ohrozovať KV dôsledkami a poškodením CNS. Už pred 20 rokmi bolo jasné, že hypoglykémia je celoživotná skutočnosťou pre diabetikov a platí to aj v súčasnosti, pretože prežívajú 1 až 2 epizódy symptomatickej hypoglykémie za týždeň, 10 až 25 % pacientov prežije najmenej 1 epizódu ťažkej hypoglykémie za rok a 4 % úmrtí jedincov s DM1 sa prisudzuje práve hypoglykémii. Aj v súčasnosti máme obavy z hypoglykémie, pretože môže mať vzťah k riziku náhlej smrti, nebezpečné sú hlavne opakované hypoglykémie so stresovou aktiváciou sympatiko-adrenergneho systému (adrenergna fáza). Hypoglykémia je považovaná za nový rizikový faktor alebo marker KV mortality. Čo sa týka intenzívnej liečby DM, výsledky štúdií DCCT/EDIC pri DM1 a metaanalýzy megaštúdií pri DM2 potvrdili, že viac intenzívna voči menej intenzívnej liečbe redukuje KV komplikácie, znižuje KV mortalitu pri DM1 a nezvyšuje KV mortalitu pri DM2. Najrizikovejšie pri intenzifikácii liečby sú vyšší vek (nad 65 rokov) a prítomnosť komorbidít (KV ochorenia). Intenzívna liečba, samozrejme, zvyšuje riziko hypoglykémii. Dodnes doznieva memento štúdie ACCORD (2008), v ktorej glykemické rameno muselo byť zastavené o 18 mesiacov skôr ako sa plánovalo, pretože intenzívna kontrola glykémie pri DM2 akýmkoľvek spôsobom s cieľom dosiahnuť HbA1c pod 6 % viedla k zvýšeniu KV mortality a uvažovalo sa o vzťahu k potvrdeným častejším hypoglykémiam. V štúdiách sa ukázalo, že aj u nediabetických pacientov, je stresová hyperglykémia nepriaznivým prognostickým faktorom pre pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a hospitalizovaných na JIS, ale intenzívna liečba inzulínom mala kontroverzný vplyv na zlepšenie mortality, pretože viedla k zvýšenému výskytu hypoglykémie, s možným negatívnym vplyvom na KV mortalitu. Počas hypoglykémie dochádza k aktivácii sympatoadrenergneho systému, aktivácii systému RAS (možná predispozícia k závažnej hypoglykémii pri DD alebo génu pre ACE so zvýšenou produkciou angiotenzínu II) a zvýšenej produkcii zápalových cytokínov (IL-6, TNF α) s aktiváciou leukocytov. Hypoglykémia sa spája so zvýšením frekvencie srdca (za 15 - 20 minút sa zvyšuje na cca 100 úderov/minútu), so zvýšením sTK a poklesom dTK, rozšírením pulzového tlaku, zvýšením kardiálneho výdaja a poklesom periférneho cievneho odporu. Pri krátkom trvaní hypoglykémie a zdravom myokarde ide zväčša len o krátkotrvajúce zmeny, bez ovplyvnenia celkovej funkcie. U pacientov s koronárnym ochorením však môžu vzniknúť arytmie, ischemia myokardu, angína pectoris, tichá myokardiálna ischemia až infarkt myokardu. Hypoglykémia vedie k zvýšenému riziku malígnych komorových tachyarytmií, typické je predĺženie QT intervalu v dôsledku zvýšeného množstva intracelulárneho Ca s predĺžením akčného potenciálu a depolarizácie a inhibícia K⁺-repolarizačných kanálov s redukciou repolarizačnej rezervy myokardiálnych buniek. Pri hypoglykémii dochádza k bifázickému poklesu hladiny kálie (skorá fáza do 15 minút súvisí s priamou stimuláciou inzulínom s intracelulárnym presunom K⁺, neskorá fáza koreluje so sekréciou adrenalínu a je možné ju inhibovať betaadrenergnou blokádou). Hypokáliémia (navodená hyperinzulinémiou a zvýšenou sekréciou katecholamínov) sa spája s potenciálnymi abnormalitami repolarizácie, s predĺžením QT,

QTc, plochými až invertovanými vlnami T, pozitivitou vlny U, depresiami ST a sklonom ku komorovým extrasystolám.

Pri hypoglykémii vzniká protrombotický stav, pretože vedie k stresovej aktivácii doštičiek (cez alfa-receptory), zvýšeniu uvoľnenia vWF z endotelových buniek podporujúceho adhéziu a včasnú aktiváciu doštičiek, aktivácii koagulačného systému pôsobením zápalových cytokínov a dôsledkom je zvýšené riziko ischémie myokardu. Dochádza k zmenám mikrocirkulácie, zmene plazmatickej viskozity a kapilárnej perfúzie, zvýšeniu aktivity koagulačných faktorov, aktivácii doštičiek a neutrofilov, ako aj zvýšeniu aktivity voľných radikálov. Hypoglykémia podmieňuje aj endotelovú dysfunkciu, pretože 2,5-krát zvyšuje uvoľnenie VEGF z endotelu, ktorý je považovaný za nový kontraregulačný lokálny hormón. Vedie tiež k vazodilatácii mozgových arteriol so zvýšením prietoku krvi v oblasti hemato-encefalickej bariéry, zvýšenému vychytávaniu glukózy indukciou tvorby GLUT-1 a pri opakovanej hypoglykémii sa redukuje odpoveď VEGF a naopak zvýšene produkuje endotelín-1 s vazokonstrikčným účinkom.

Hypoglykémia má aj vzťah k náhlej smrti. V štúdiu z roku 1991 s 22 diabetikmi, ktorí boli nájdení mŕtvi v posteli (vo veku 12 - 43 rokov, liečení humánnym inzulínom), bola dôvodom úmrtia protrahovaná nočná hypoglykémia s kardiálnou alebo respiračnou zástavou. Pritom väčšina z nich sa cítila pred uložením na lôžko dobre. 14 z nich však už malo anamnézu závažných nočných hypoglykémii.

Podľa ďalších štúdií až 43 % všetkých epizód a 55 % ťažkých epizód prebehne počas noci. Aj väčšina asymptomatických hypoglykémii sa vyskytne počas noci a vo včasných ranných hodinách (kontraregulačná hormonálna odpoveď počas spánku je menej dôrazná, varovné príznaky počas spánku sú oslabené alebo chýbajú). Zvyčajne ide o dlhšie trvanie hypoglykémii a náhle úmrtie pacienta s DM1 počas noci pravdepodobne súvisí s hypoglykémiou a ňou indukovaným arytmogénnym terénom. Je známe, že vo všeobecnej populácii i u diabetikov je najčastejšou príčinou smrti kardiálna arytmia vo vzťahu ku koronárnej chorobe srdca. U diabetikov je výskyt častejší a sú prítomné iné prídavné faktory, ktoré vedú k predčasnej a pokročilej ICHS komplikovanej autonómnou neuropatiou. Pri DM1 aj DM2 sa hypoglykémia spája s poruchami elektrickej aktivity srdca, s arytmiami počas hypoglykémie a ich vymiznutím po úprave glykémie. Závbery zhrnul prof. Galajda do niekoľkých bodov:

frekvencia úmrtí následkom hypoglykémie je podhodnotená; nočná hypoglykémia postihuje 30 až 56 % pacientov každú noc; väčšina náhlych úmrtí u mladých pacientov s DM1 zostáva nevysvetliteľná (ventrikulárna arytmia pri zvýšení plazmatického adrenalínu, pokles hladiny draslíka, skorá autonómna neuropatia s autonómnou instabilitou - prolongácia QT intervalu). Teda stále sme v dobe, keď sa treba obávať hypoglykémie.

Patofyziológia kognitívnych porúch pri diabetes mellitus

Ako uviedol doc. MUDr. Roman Beňačka, CSc., mim. prof. (Ústav patologickej fyziológie UPJŠ LF, Košice), vzťah medzi DM a kognitívnou dysfunkciou bol predpokladaný už v 30. rokoch 20. storočia. V posledných desaťročiach sa objavil celý rad dôkazov, že mozog nie je len významne inzulín-responzívny, ale že je aj významným konzumentom glukózy a dlhodobý DM (typu 1 i 2) má evidentné dôsledky na morfológiu i funkciu mozgu. Svedčia o tom klinické korelačné štúdie v prácach za posledných 20 rokov (napr. Rotterdamská štúdia), ale aj definovanie charakteristík diabetickej encefalopatie ako koncového orgánového poškodenia pri DM1 i DM2 v minulej dekáde. Následne

dochádza k snahe o potenciálne modality včasnej diagnostiky (psychologické, psychiatrické, neurologické, zobrazovacie, elektrofyziologické techniky prevencie, event. liečby týchto dôsledkov.

Aká je vlastne úloha inzulínu a inzulínových peptidov v mozgu? Inzulínové receptory sa nachádzajú v mnohých štruktúrach mozgu, najvýznamnejšie sú v oblasti bulbus olfactorius, cortex, hippocampus, amygdala, nucl. suprachiasmaticus, nucl. periventricularis, receptory pre IGF1 sú v neocortexe, plexus chorioideus, thalame (hippocampus, cerebellum), hypothalame, bulbus olfactorius, medulle a pre IGF2 v neocortexe, plexus chorioideus, bulbus olfactorius a cerebelle. Inzulín a IGF1 prechádzajú do cerebrospinálneho moku úmerne ich koncentrácii v krvi, IGF2 je syntetizovaný v epiteli plexus chorioideus. Pri DM2 môže dôjsť k vývoju centrálnej inzulínovej rezistencie. Peptidy ovplyvňujú nielen rast a metabolizmus neurónov, ale aj astroglie, teda podporných štruktúr mozgu. Inzulín v mozgu slúži ako rastový faktor, prometabolický faktor (metabolizmus glukózy, nárazové vychytávanie glukózy v určitých oblastiach, kotransmitter), IGF1 je autokrinný, parakrinný rastový faktor a kotransmitter (rast a dentritické vetvenie a synaptogenéza neurónov, postnatálne prežívanie neurónov a glie - má efekt anabolický, anti-apoptotický), IGF2 má úlohy v neurogenéze, pri postnatálnom prežívaní, v hipokampálnej oblasti (uvažuje sa o využití v liečbe PTSD, Alzheimerovej choroby). Inzulín má v mozgu výrazný mitogénny účinok a vplyv na kaskádu dôležitú pre prežívanie neurónov. Významná je aj úloha transportérov glukózy GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, GLUT5 a GLUT8, ktoré sa podieľajú na vstupe glukózy do neurónov. Je zrejmé, že neuróny v určitých oblastiach mozgu sú inzulín-senzitívne. Inzulín a inzulínu podobné peptidy sa podieľajú na modulácii neuronálnej excitability expresiou iónových kanálov, modulácii aktivity kanálov fosforyláciou a defosforyláciou cez PI3K a ERK, modulácii inotropných receptorov GABA, Glut, glycín, ovplyvňujú syntézu a uvoľňovanie transmiterov a ich receptorov. Sumárne možno povedať, že inzulín a inzulínu podobné peptidy majú v mozgu: metabotropnú úlohu (kontrola príjmu potravy, spolu s leptínom); neurotrofné účinky (rastový faktor pre neuróny a neurogliu); kognitívne funkcie (distribúcia v oblastiach súvisiacich s pamäťou, kogníciou - hipokampus, hyperinzulinémia vedie ku kumulácii beta-amyloidu v senilných plakoch, s poškodením pamäte). Diabetická encefalopatia a kognitívne poruchy. V rámci kognitívnych porúch pri DM1 možno pozorovať signifikantné zmeny (zníženie mentálnej flexibility, oslabenie psychomotorického tempa, poruchy pozornosti, spomalenie informačného spracovania, poruchu vizuálnej konštrukcie), ale i ďalšie zmeny (mierne oslabenie inteligencie, problém rozhodovania a riešenia, zúženie slovníka, exekutívne funkcie, poruchy pamäte a učenia nie sú natoľko výrazné, spomalenie motorických prejavov, oslabenie svalovej sily, oslabenie vizuálnej percepcie, somatosenzorické poruchy, deficit je interindividuálne nekonzistentný, určitý stupeň oslabenia sa objavuje už v mladosti). Kognitívne poruchy pri DM2 zahŕňajú signifikantné zmeny (poruchy pamäte a učenia, verbálne prejavy - plynulosť, bohatosť reči, slovníka, exekutívne funkcie), ale aj ďalšie zmeny (pracovná pamäť, rozpomätávanie, poruchy pozornosti, komplexné motorické procesy, rýchlosť spracovania, depresia, deficit je interindividuálne stabilnejší, objavuje sa už po 10 - 15 rokoch trvania ochorenia, oproti DM1 je deficit stredne ťažký; má konzistentnejšiu štruktúru, je vyššie riziko demencie vo veku nad 65 rokov, pričom rôzne etnické skupiny majú rôzne prepojenie medzi DM2 a poruchou kognície). Diabetická encefalopatia sa prejavuje neurorádiologickými i elektrofyziologickými zmenami. Patomechanizmy kognitívnych porúch pri diabete sú zobrazené na schéme 4.

Efekty hyperglykémie a sekundárne navodených alterácií v mozgu pri DM sa uplatňujú cez polyolovú cestu vedúcu k neurodegenerácii, hexozamínovú cestu s glykozyláciou proteínov, transkripčných faktorov, lipidov a podobne, orgánové a tkanivové poškodenie tvorbou ROS (najmä superoxidu)

cestou neenzýmovej glykácie proteínov, tvorbou koncových produktov pokročilej glykácie (AGEs), alteráciu v membránových procesoch, zmeny na úrovni transmitterov (napr. podanie inzulínu zvráti pokles hladiny acetylcholinu, serotonínu a dopamínu a nárast noradrenalínu) a aktiváciu procesov závislých na signálnej ceste PKC. Efekt hypoglykémie v mozgu pri diabete vyplýva z faktu, že mozog preferuje pre efektívny výkon miernu hyperglykémiu. Hypoglykemické epizódy (nokturnálne, spánkové ataky hypoglykémie) nemajú trvalejšie dôsledky na kogníciu, ale napr. u potkanov môže viesť ťažká hypoglykémia (cca 1,5 mmol/l, 30 min) k vzniku difúznej atrofie mozgu, s úbytkom neurónov a relatívnym zachovaním neuroglie. Autopsie u ľudí po náhlej hypoglykémii dokázali multifokálnu laminárnu nekrózu a gliózu frontálnej kôry, postihnuté boli bazálne gangliá ako aj hippocampus (najvulnerabilnejšie oblasti mozgu pri hypoglykémii). Pacienti s DM majú 2- až 6-krát vyššie riziko ischemickej NCMP trombotickej genézy a autopsie pri celoživotnom DM potvrdili demyelinizácie a degeneratívne zmeny v rôznych kortikálnych oblastiach, mikroangiopatiu približne v podobnom rozsahu ako pri Alzheimerovej chorobe. Sumárny patomechanizmus diabetickej encefalopatie pri DM1 je v schéme 5.

Oblasti histologických zmien pri Alzheimerovej chorobe nezriedka korelujú s DM2 - postihnutie dlhodobej procedurálnej pamäti (enthorhinálna/perienthorinálna parahippocampálna kôra, hippocampus), jazyka (temporoparietálna kôra), myslenia (asociatívna kôra frontálna a parietálna) a osobnosti (frontopolárna, frontobazálna oblasť). V Rotterdamskej štúdií sa zo 6370 diabetických pacientov starších ako 65 rokov počas 2 rokov u 126 vyvinula demencia, u 89 Alzheimerova choroba. Riziko vzniku Alzheimerovej choroby je pri DM2 1,5- až 2-krát vyššie, pričom pacienti liečení inzulínom mali riziko 4-krát vyššie. Post mortem zistená neurodegenerácia pri Alzheimerovej chorobe (Braakove štádiá) koreluje s poklesom inzulínu v mozgu. Prof. Beňačka následne poskytol prehľad možných mechanizmov abnormálneho cerebrálneho účinku inzulínu pri Alzheimerovej chorobe a špecifický mechanizmus encefalopatie pri DM2 podobnej ako pri Alzheimerovej chorobe, ako aj možnosť perspektívy využitia intranasálnej aplikácie inzulínu. Ako uviedol na záver, diabetickej encefalopatie sa čoraz pevnejšie zaraďuje do zoznamu ďalších systémových komplikácií diabetu. Jej súčasťou sú okrem celého radu iných zmien aj kognitívne poruchy, ktoré sa pri DM1 a DM2 mierne líšia. Významnou súčasťou klinického obrazu DM2 s inzulínovou rezistenciou v staršom veku je akcelerácia progresívneho kognitívneho deficitu podobného Alzheimerovej chorobe. Alzheimerova choroba má viacero podobných patogenetických znakov s DM, napr. vznik tzv. „centrálnej inzulínovej rezistencie“. Detailné pochopenie mechanizmov, ktorými DM ovplyvňuje mozgové procesy a efektívny spôsob liečby čakajú na objasnenie.

Prvé výsledky štúdie ORIGIN

Súčasťou odborného programu podujatia bola aj prednáška doc. MUDr. Emila Martinku, PhD. (NEDÚ Ľubochňa) venovaná výsledkom klinickej štúdie ORIGIN. Ako uviedol, tieto výsledky boli v minulom roku očakávané s veľkým napätím, pretože keď bola štúdia pred desiatimi rokmi dizajnovaná, bola postavená zásadná otázka, či mierna hyperglykémia v prediabetických štádiách zvyšuje riziko kardiovaskulárnej morbidít a mortality a či jej ovplyvnenie liečbou inzulínom dokáže toto riziko znížiť. Bolo to v čase, keď sa považovalo za potrebné čo najviac znižovať hodnoty glykémii a HbA1c, ale následne niektoré štúdie, napr. ACCORD, ADVANCE a VADT, ukázali, že prílišné znižovanie glykémii a HbA1c môže zvyšovať morbiditu aj mortalitu a pripisovalo sa to nežiaducemu efektu hypoglykémii. V tomto období bol tiež diskutovaný potenciálny karcinogénny efekt inzulínu glargínu a všeobecne možný nežiaduci kardiovaskulárny efekt inzulínu a hyperinzulinémie. Je známe, že

glykémia nalačno (FPG) > 5,6 mmol/l je nezávislý rizikový faktor KV ochorení a tento stav signalizuje nedostatok bazálneho inzulínu. Štúdia Origin mala tiež za cieľ zistiť, či včasná liečba inzulínom glargín u pacientov so zvýšenou glykémiou nalačno (IFG) a intoleranciou glukózy (IGT) môže spomaliť progresiu do diabetes mellitus. Jedným z cieľov bolo aj zistiť, či sú n-3 mastné kyseliny kardioprotektívne, ale tejto časti štúdie sa v prednáške doc. Martinka bližšie nevenoval.

Čo sa týka dizajnu, išlo o medzinárodnú randomizovanú, dvojito zaslepenú multicentrickú štúdiu (40 krajín, 573 centier, z toho v SR 8 centier a v ČR cca 20 centier) so zahrnutím 12 537 pacientov s IGF/IGT alebo novozisteným DM2 alebo krátkotrvajúcim DM2 plus všetci museli mať prítomné KV ochorenie alebo vysoké KV riziko (veľa KV rizikových faktorov). Štúdia mala 2x2 faktoriálny dizajn, pacienti predtým neboli liečení inzulínom a tu boli rozdelení na rameno s podávaním titrovaných dávok inzulínu glargín s cieľom dosiahnuť FPG < 5,3 mmol/l alebo rameno so štandardnou liečbou (vrátane inzulínu s výnimkou inzulínu glargín). Prvý spoločný ko-primárny end-point bol kompozitný cieľ zahŕňajúci úmrtia z KV príčin, nefatálny IM alebo nefatálnu CMP, druhý spoločný ko-primárny endpoint bol kompozitný cieľ (úmrtia z KV príčin, nefatálny IM, nefatálna CMP, revaskularizačný výkon a hospitalizácia pre zlyhanie srdca), sekundárne end-pointy zahŕňali mikrovaskulárne komplikácie, podiel progresie z IGT/IFG do DM2 a mortalitu zo všetkých príčin. Medián trvania sledovania bol 6,2 roka (5,8 - 6,7). Status sledovaných primárnych koncových výsledkov (endpointov) bol k dispozícii od 12 443 účastníkov (99 %). Vstupné charakteristiky (pohlavie, vek, charakteristiky DM, KV riziko) medzi sledovanými ramenami boli veľmi podobné, v porovnaní s inými podobnými štúdiami išlo o pacientov s vysokým KV rizikom (podobným ako v štúdii ProActive, zatiaľ čo v štúdiách UKPDS, ADOPT a DREAM bolo KV riziko nízke a v štúdiách NAVIGATOR, ADVANCE, ACCORD a VADT bolo stredné).

Výsledky štúdie ukázali, že čo sa týka glykemickej kontroly, podarilo sa liečbou inzulínom glargín dosiahnuť do 1 roka a dlhodobo (počas takmer 7 rokov) udržať cieľovú hodnotu glykémie nalačno (\leq 5,3 mmol/l) - graf 1. Súčasne sa dosiahol pokles hodnôt HbA1c, ktorý sa počas takmer 7 rokov pohyboval okolo hodnoty 5,9 - 6,3 % (graf 2). Rozdiel oproti ramenu so štandardnou liečbou bol síce len 0,3 %, ale cieľom štúdie nebolo len monitorovať efekt na glykémiu, ale predovšetkým zistiť prítomnosť extraglykemických účinkov inzulínu glargín. Tento výsledok poukázal v porovnaní s inými štúdiami na najnižšie hodnoty HbA1c (pokles z priemerných hodnôt 6,5 % na 6,2 % vs v štúdii UKPDS z 8 % na 7 %, v ProActive zo 7,5 % na 6,9 %, v ACCORD zo 7,5 na 6,4 %, vo VADT z 8,4 % na 6,9 % a v BARI-2D zo 7,5 % na 7,2 %), ale v nich bol aj väčší podiel pacientov s už prítomným DM. Výsledky tiež ukázali, že v skupine liečenej inzulínom glargín došlo k významnému zníženiu potreby súčasnej terapie perorálnymi antidiabetikami (PAD), zatiaľ čo v skupine liečenej štandardnou terapiou sa ich užívanie zvýšilo a v posledných rokoch sa zvýšil aj podiel pacientov liečených inzulínom (iným ako inzulín glargín). Dávky inzulínu glargín boli počas celého trvania štúdie relatívne nízke - v prvom roku priemerne 0,31 j/kg, v siedmom roku 0,41 j/kg. Napriek tomu boli veľmi efektívne. Teda najúčinnější je terapia vo včasných štádiách DM, kedy je spojená s najvyšším efektom (pri menších osciláciách glykémii) a najnižším rizikom. Efekt inzulínu glargín na glykemickú kontrolu doc. Martinka zhrnul do niekoľkých bodov: liečba inzulínom glargín umožnila dosiahnuť a dlhodobo udržať prakticky normálnu glykemickú kontrolu; použitie inzulínu glargín sa združovalo s cca 3-násobne vyššou pravdepodobnosťou dosiahnuť a udržať cieľovú hodnotu HbA1c; uvedené výsledky boli dosiahnuté pri prijateľných dávkach inzulínu glargín (0,4 j/kg); adherencia k liečbe bola vysoká (na liečbe zostalo 84 % pacientov); liečba inzulínom glargín vyžadovala nižšiu spotrebu konkomitantných

antidiabetických farmák. Určítym negatívom je, že sa nevenovala dostatočná pozornosť postprandiálnej glykémii (PPG), ktorá je hlavným patologickým znakom v prediabetických štádiách.

V ďalšej časti boli zhodnotené výsledky tejto štúdie vo vzťahu ku kardiovaskulárnym ochoreniam. Ako je známe, výskyt KV komplikácií so zhoršujúcou sa glykemickou kontrolou a s trvaním DM narastá. To však neznamená automaticky, že s úpravou glykemickej kontroly sa toto riziko znižuje. Napr. pri porovnaní viacerých štúdií sa ukázalo, že metformín, pri použití ktorého sa v porovnaní s inými liečivami dosiahol najnižší pokles HbA1c, mal najlepší KV efekt a naopak inzulín a deriváty sulfonylurey takýto efekt nemali. Dôležitým faktom z výsledkov štúdie ORIGIN je, že žiadny z ko-primárnych ani sekundárnych KV výsledkov sa významne nezmenil, ale nedošlo ani k ich zhoršeniu, teda liečba inzulínom glargín vo vzťahu ku KV morbidite a mortalite má neutrálny efekt (prvý ko-primárny end-point HR 1,02, $p = 0,63$, druhý ko-primárny endpoint HR 1,04, $p = 0,27$, sekundárny end-point HR 0,98, $p = 0,70$). Nezistili sa rozdiely ani v jednotlivých podskupinách pacientov ani pri jednotlivých komponentoch zložených end-pointov, jediný rozdiel bol vo výskyte novej angíny pectoris, ktorý bol v skupine liečenej inzulínom glargín významne nižší ako v štandardne liečenej skupine (HR 0,72, $p = 0,01$). Celková mortalita v štúdiu ORIGIN (2,57 %/rok v skupine s inzulínom glargín vs 2,60 %/rok v skupine so štandardnou liečbou) bola porovnateľná so štúdiami podobného výberu pacientov z hľadiska KV rizika, napr. podobné riziko bolo v štúdiu ProActive (2,36 v skupine liečenej pioglitazonom vs 2,45 v skupine s placebom). Nižšia mortalita v iných štúdiách (ADVANCE, ACCORD, ADDITION) bola podmienená nižším východiskovým KV rizikom zahrnutých pacientov.

Možno teda uzavrieť, že liečba inzulínom glargín mala neutrálny vplyv na KV end-pointy, nevedla k zvýšeniu/zníženiu počtu KV príhod a zvýšeniu/zníženiu celkovej mortality. Otvorená zostáva otázka možnej metabolickej pamäti, ktorá by sa mohla prejaviť v následnej štúdiu ORIGINALE. V tejto časti prednášky doc. Martinka spomenul aj podštúdiu GRACE štúdie ORIGIN, ktorá hodnotila efekt liečby inzulínom glargín na hrúbku steny arteria carotis a dokázala redukciu intima media, teda priaznivý efekt.

Výsledky štúdie ORIGIN sa hodnotili aj vo vzťahu k hypoglykémii a prírastku na hmotnosti. Táto téma, hlavne vo vzťahu k liečbe inzulínom, je často diskutovaná. Hypoglykémia je častým problémom pri terapii, ktorý bráni intenzifikácii liečby a vedie k určitým obavám pacientov. Výskyt hypoglykémie bol, samozrejme, v skupine liečenej inzulínom glargín asi 3-násobne vyšší ako v skupine so štandardnou liečbou, ale aj tak išlo o minimálny výskyt (1 ťažká hypoglykémia na 100 pacient-rov). Teda toto riziko bolo z klinického hľadiska zanedbateľné a výrazne nižšie ako v iných štúdiách, ktoré sa dosiahnutými hodnotami HbA1c priblížili výsledkom štúdie ORIGIN. Je dôležité si uvedomiť, že riziko hypoglykémie nemožno hodnotiť len vo vzťahu k liečbe (inzulínom, PAD), ale treba zhodnotiť aj to, akého pacienta liečime, pretože niektorí z nich majú vyššiu tendenciu k vzniku hypoglykémie a označujú sa v niektorých prácach ako „viac chorí“. Napr. subanalýza štúdie ACCORD dokázala, že najviac prípadov ťažkej hypoglykémie sa vyskytlo u pacientov, u ktorých sa nedosiahlo splnenie kritérií intenzívnej kontroly glykémii, teda bol na nich vyvíjaný určitý tlak, ale určité mechanizmy bránili dosiahnutiu kontroly. Čo sa týka hmotnosti, priemerný prírastok bol v štúdiu ORIGIN pri liečbe inzulínom glargín len 1,5 kg (vs pokles o 0,5 kg pri štandardnej liečbe). Závety zo štúdie ORIGIN o výsledkoch vo vzťahu k hypoglykémii a obezite: riziko hypoglykémie aj prírastku na hmotnosti pri liečbe inzulínom glargín bolo relatívne nízke; hypoglykémia a prírastok na hmotnosti v danej kompozícii buď nepredstavovali zvýšené riziko, alebo eventuálne riziko bolo vyvážené inými benefitmi liečby inzulínom glargín; strach z hypoglykémie a prírastku na hmotnosti, ako dvoch

najčastejšie uvádzaných bariér inzulínoterapie sa pri inzulíne glargín obzvlášť u pacientov pri včasnej iniciácii liečby inzulínom javí ako menej opodstatnený. Čo sa týka spomalenia progresie diabetes mellitus, ukázalo sa, že pacienti, ktorí dostali v prediabetickom štádiu terapiu inzulínom glargín, mali o 28 % nižšie riziko vzniku DM ako pacienti v skupine so štandardnou terapiou (25 % vs 31 %, $p = 0,006$). Takýto efekt včasnej terapie sa prejavil aj v iných štúdiách, dokonca liečba vo včasných štádiách viedla až k remisii DM, ktorá pretrvávala po jednom roku až u polovice pacientov. Inzulín teda môže vo včasných štádiách viesť až k remisii DM, žiaľ, túto indikáciu zatiaľ v SPC (súhrnnej informácii o lieku) nemáme.

Záveru k tejto časti výsledkov štúdie: liečba inzulínom glargín redukovala incidencia diabetu u pacientov s IFG/IGT; efekt sa dostavil napriek prírastku na hmotnosti; či pokles v incidencii diabetu môže viesť k dlhodobému benefitu však nie je zatiaľ jasné a budú potrebné ďalšie štúdie a skúmanie efektu inzulínu na endokrinnú funkciu pankreasu.

Medzi posledné sledované ukazovatele v štúdiu ORIGIN patrili mikrovaskulárne komplikácie a iné sledované udalosti. Výsledky ukázali, že v tejto oblasti neboli zistené žiadne významné rozdiely (kompozitný mikrovaskulárny end-point HR 0,97, $p = 0,43$), bez rozdielu vo výskyte angíny pectoris, amputácií, KV či nekardiovaskulárnych hospitalizáciách, dopravných nehodách či fraktúrach. Veľmi očakávané boli výsledky o vzťahu k onkologickým ochoreniam a výsledky dokázali, že liečba inzulínom glargín je bez zvýšenia rizika pre všetky typy nádorových ochorení (HR 1,00, $p = 0,97$) a bez zvýšenia mortality na onkologické ochorenia (HR 0,94, $p = 0,52$).

Súhrn záverov štúdie ORIGIN ohľadom včasného použitia inzulínu: liečba inzulínom glargín je efektívna a bezpečná a umožnila dosiahnuť a dlhodobo udržať prakticky normálnu glykemickú kontrolu (bez významnejšieho rizika hypoglykémie a prírastku na hmotnosti); liečba inzulínom glargín redukovala progresiu vývoja diabetu u pacientov s IFG/IGT. KV benefit zostáva predmetom ďalších otázok a štúdií, pretože liečba inzulínom glargín mala neutrálny vplyv na KV komplikácie a nevedla k zvýšeniu/zníženiu počtu KV príhod a celkovej mortality (odpoveď môže dať štúdia ORIGINALE). Významné je zistenie, že liečba inzulínom glargín nevedla k zvýšenej incidencii onkologických ochorení.

Program odborného podujatia pokračoval prednáškami venovanými súčasnej výskumnej činnosti Ústavu patologickú fyziológiu LF UPJŠ Košice (O. Rác a spol., Košice), stresu endoplazmatického retikula a jeho úlohu v patogenéze DM2 (B. Lizák a spol., Budapešť, Miškolc, Košice) a protektívnym účinkom polyfenolov pri DM (J. Čársky a J. Zálešáková, Bratislava).