

6
2017/156

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Kam míří technologie v diabetologii? Grunberger G.

Hyperlipoproteinemie a (nejen) ateroskleróza:
střípky z historie i současnosti
Češka R.

Glykemická variabilita
a mikrovaskulární komplikace diabetu
Prázný M. et al.

Nové směrování chirurgické léčby obezity
a některých metabolických onemocnění
Fried M.

Postavení farmakoterapie v současné péči o obézní
Sucharda P.

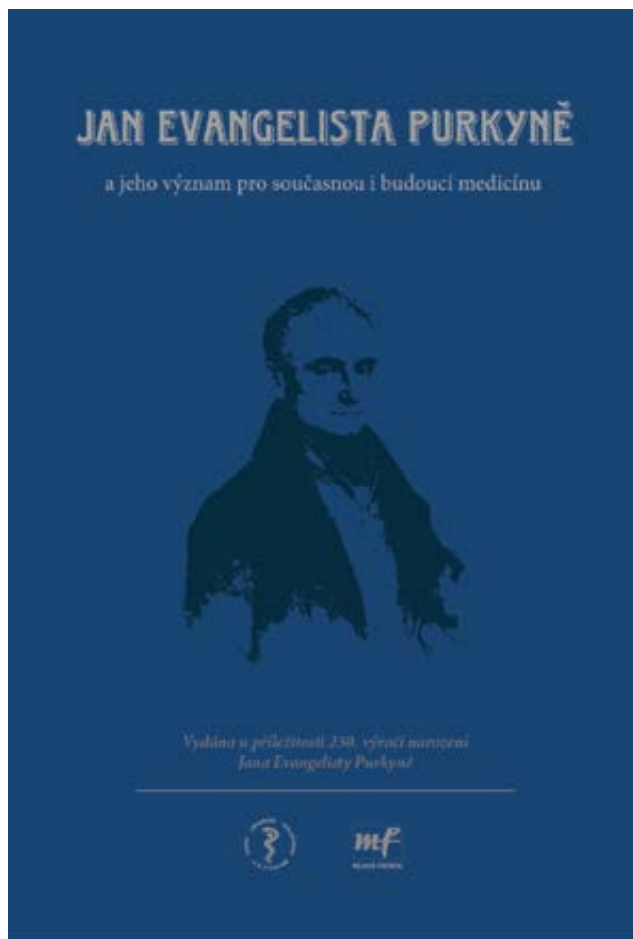
Incidence diabetu z pohledu dávek
systému sociálního zabezpečení
Čeledová L., Čevela R.

Tzv. protikuřácký zákon a poskytovatelé zdravotních služeb
Uhrek P.

Biomarkery v onkologii: nové horizonty a výzvy
v diagnostice a léčbě onkologických onemocnění
Kinkorová J.

Představujeme publikaci

Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu



Chystaná publikace je vydávána k připomenutí 230. výročí narození slavného českého lékaře a vědce Jana Evangelisty Purkyně (18. prosince 1787 Libochovice – 28. července 1869 Praha). Jan Evangelista Purkyně patří k ve světě nejznámějším Čechům a jeho objevy ovlivnily řadu lékařských oborů. V závěru života se pak jako vlastenec podílel významnou měrou na vzniku moderní české společnosti. Publikace je připravena téměř 40 autory z řad historiků, lékařů zabývajících se dlouhodobě osobností Jana Evangelisty Purkyně a známých představitelů nejvýznamnějších lékařských oborů. Publikace přináší příspěvky ke třem tématům:

1. Historický pohled na osobnost Jana Evangelisty Purkyně a purkyňovské tradice.
2. Purkyňovy objevy a koncepce ve vztahu k dnešku.
3. Co nás čeká aneb jak se budou medicína a přírodní vědy vyvíjet do konce tohoto století.

Kniha tak vychází z purkyňovských tradic a shrnuje, co Purkyně objevil a jak se medicína vyvinula od doby Purkyňovy a kam dále směřuje.

**Editoři: Štěpán Svačina, Jan Škrha,
Tomáš Trč**

Doporučená cena 550 Kč

Při objednání na **kniha.cz** sleva 10%

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a symposií

mf
MLADÁ FRONTA

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny (KARIM) 2. LF UK FN M a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Kancelář WHO v ČR
Rytířská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
Klinika dětské a dospělé ortopedie
a traumatologie 2. LF UK a FN M
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Editorial

Škrha J. Kam směřuje diabetologie? 292

Přehledové články

Grunberger G. Kam míří technologie v diabetologii? 298

Češka R. Hyperlipoproteinémie a (nejen) ateroskleróza: střípky z historie i současnosti 303

Prázný M. et al. Glykemická variabilita a mikrovaskulární komplikace diabetu 308

Fried M. Nové směrování chirurgické léčby obezity a některých metabolických onemocnění 314

Sucharda P. Postavení farmakoterapie v současné péči o obézní 319

Analýza

Čeledová L., Čevela R. Incidence diabetu z pohledu dávek systému sociálního zabezpečení 323

Právo

Uherek P. Tzv. protikuřácký zákon a poskytovatelé zdravotních služeb 328

Odborné akce

Kinkorová J. Biomarkery v onkologii: nové horizonty a výzvy v diagnostice a léčbě onkologických onemocnění (44. kongres ISOBM) 331

Dějiny lékařství

Jindra J. Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství v letech 1940–1960 335

Osobní zprávy 338

Aktuality 343

CONTENTS

Editorial

Škrha J. Quo vadis diabetic medicine? 292

Review articles

Grunberger G. Quo vadis diabetes technology? 293

Češka R. Hyperlipoproteinemias and (not only) atherosclerosis: fragments from history and present 303

Prázný M. et al. Glycemic variability and microvascular complications of diabetes 308

Fried M. New trends in bariatric and metabolic surgery 314

Sucharda P. Status of pharmacotherapy in current care of obese 319

Analysis

Čeledová L., Čevela R. Incidence of diabetes from the perspective of social security benefits 323

Law

Uherek P. Anti-smoking act and the health care providers 328

Conference news

Kinkorová J. Biomarkers in oncology: new horizons and challenges in diagnostics and therapy of oncological diseases (44th ISOBM congress) 331

History of medicine

Jindra J. Nobel prizes in physiology or medicine in the years 1940–1960 335

Personal news 338

News 343

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2017

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Redaktor:
Mgr. Martin Čermák

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk
Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: +420 224 266 223
e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk
Email: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8× ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 22. 11. 2017.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

že po endokrinologii následuje problematika diabetu a metabolických chorob, druhé velké téma mého domovského pracoviště, není úplná náhoda. 14. listopad je Světovým dnem diabetu a kromě toho se sluší připomenout životní výročí přednosty, zvláště když je předsedou redakční rady. Co z tohoto čísla dělá vydání průlomové, je však něco jiného. Když měl na jaře na našem klinickém semináři přednášku o nových technologiích v diabetologii profesor George (Jiří) Grunberger, poprosil jsem ho, zda by mohl článkem na toto téma přispět do Časopisu lékařů českých. Byl tak laskav a text připravil. A já se rozhodl, že tak trochu navážu na starší snahy publikovat v ČLČ články v angličtině. To v současné době ani neodpovídá zaměření časopisu, ani není z řady důvodů reálné. Ale pokud získáme text od zahraničního přispěvatele (a mohu již nyní slíbit, že to není letos naposledy), uveřejníme ho v původním i v českém znění.

Prof. George Grunberger, MD, FACP, FACE, je velmi významnou postavou americké a světové diabetologie. Jako dospívající emigroval se svými rodiči a bratrem do USA, v New Yorku navštěvoval střední školu, poté vystudoval nejprve biochemii a pak i medicínu. Působí jednak jako ředitel institutu, který nese jeho jméno, jednak jako profesor vnitřního lékařství, molekulární medicíny a genetiky na *Wayne State University School of Medicine* v Detroitu, jako profesor vnitřního lékařství na *Oakland University William Beaumont School of Medicine* v Rochesteru a také jako hostující profesor 1. lékařské fakulty UK. Je bývalým prezidentem Americké asociace klinických endokrinologů (*American Association of Clinical Endocrinologists*) a zvoleným prezidentem *American College of Endocrinology*.

Prahu navštěvuje profesor Grunberger pravidelně, jeho přednášky jsou velice živé a poutavé (jeho čeština je perfektní), a je mi proto ctí, že mohu jejich obsah alespoň zprostředkovaně poskytnout i čtenářům Časopisu lékařů českých.

Petr Sucharda

Kam směřuje diabetologie?

V současném světě dochází ke stále novým změnám, takže nám připadá, že čas ubíhá stále rychleji. Nejinak je tomu i na poli medicíny. Jedním z příkladů je vývoj v diabetologii. Zatímco před více než čtvrt stoletím byl diabetes předmětem zájmu hlavně diabetologů, dnes se se jím zabývá mnoho profesí, dokonce i mimo samotnou medicínu. Je předmětem velmi intenzivního bádání, což je podmíněno nejen jeho epidemickým výskytem na kontinentech, kde dříve problémem nebyl. Pro diabetes totiž nepochybně platí výrok G. B. Shawa: „*Science never solves a problem without creating ten more.*“ O tom se přesvědčí jak výzkumný pracovník v laboratoři při studiu patogeneze či genetické podstaty choroby, tak i praktický diabetolog, který se snaží uplatnit všeobecné znalosti z léčby, a přitom poznává mnohotvárnost tohoto onemocnění.

Můžeme si proto klást otázku: „Kam směřujeme?“ Poznali jsme mechanismy působení inzulínu, podle charakteru poruchy jsme roztrídili diabetes do několika skupin, snažíme se podle toho zvolit adekvátní léčbu. Přesto zůstáváme stále vzdáleni od cíle. Odhalujeme nové geny podílející se na vzniku diabetu 2. typu a při pohledu na molekulární podstatu rozvoje tohoto typu diabetu zjišťujeme, že uvnitř beta-buňky produkující inzulín probíhají stejné reakce jako u diabetu 1. typu. Jenom spouštěcí mechanismus je jiný. Povede to k nové klasifikaci diabetu, o níž se začíná více hovořit v posledních dvou letech?

Také terapie zažívá obrovský rozvoj. Jsme již na prahu spuštění tzv. uzavřeného okruhu, v němž kontinuální monitorování glykemie umožňuje zpětnovazebně dávat signál

pro řízení regulovaného dávkování inzulínu pumpou. I zde ovšem narážíme na překážky a otazníky nejen nad podáváním inzulínu, ale též glukagonu. Řada úspěchů se připisuje technologiím, nicméně biologie přináší nové problémy. Zatím moc nerozumíme úloze střevního mikrobiomu a zřejmě není ani způsob, jak ho případně budeme moci ovlivnit. Jistě se však i tato oblast brzy více objasní.

Proto se zraky mnoha lékařů upínají k farmakoterapii, která v posledních deseti letech skutečně akcelerovala. A dochází i k názorové změně – cesta směřuje od dosavadního glukocentrismu ke kardiocentrické prognóze diabetika. Jinými slovy – na nové antidiabetikum se nepohlíží jen prizmatem kompenzace diabetu, ale rovněž z hlediska jeho schopnosti příznivě ovlivnit kardiovaskulární systém a tím zlepšit současný i budoucí život diabetika. Důležitými faktory při volbě toho kterého léku jsou jak terapeutické cíle, tak také prognóza diabetika. Medicína založená na důkazech odsunula subjektivní pocity lékařů, ale zároveň nastartovala i potřebu individualizovat léčbu, tedy dokázat navrhnout terapii šitou na míru pro daného pacienta. Personalizovaná medicína by měla být charakteristikou i současné diabetologie.

Žijeme v rychle ubíhající době, nicméně jsme vděční za to, co nového jsme se v medicíně dověděli během krátkého období. To nám umožňuje uspořádat si vlastní názory a současně se více přiblížit jak k poznání diabetu, tak také dalších onemocnění.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Quo vadis diabetes technology?

George Grunberger



Chairman, Grunberger Diabetes Institute (Bloomfield Hills, Michigan, USA)
 Clinical Professor, Internal Medicine and Molecular Medicine & Genetics,
 Wayne State University School of Medicine (Detroit, Michigan, USA)
 Professor, Internal Medicine, Oakland University William Beaumont School of Medicine
 (Rochester, Michigan, USA)
 Visiting Professor, Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University
 (Prague, Czech Republic)
 Past President, American Association of Clinical Endocrinologists
 President Elect, American College of Endocrinology
 e-mail: grunberger@gdi-pc.com

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 293–297

SUMMARY

Management of patients with diabetes mellitus who require intensive insulin therapy has changed dramatically. From urine and then whole blood glucose monitoring patients can now wear personal continuous glucose monitors; from using multiple insulin injections they can now deliver subcutaneous insulin continuously using ever-more sophisticated insulin pumps. With the current integration of continuous glucose monitoring and insulin pumps a new era is arriving when “smart” insulin pumps can automate insulin delivery to assure more stable glycemic control while minimizing episodes of

hypoglycemia. This review briefly summarizes results of key research studies demonstrating feasibility of the technology. It also discusses patient selection and potential challenges faced by attempting to incorporate diabetes technology into daily clinical practice. Finally, an overview of integrated systems in current and planned clinical trials is presented.

KEYWORDS

diabetes technology, insulin pumps, continuous glucose monitoring, automated insulin delivery, patient education

INTRODUCTION

With the recent breakneck speed with which diabetes technology has advanced, one can indeed ask: “Where are you going?” Can this progress advance and improve care of our patients with diabetes? If so, how and when? And will every patient with diabetes mellitus benefit? If it is to be applied widely, who will teach the clinicians and patients clinical applications of this technology? And, who will pay for the education efforts and the technology itself? What data are needed to persuade the payers (insurance companies, governments, employers and other purchasers of health insurance, and patients themselves)? We can ask many such relevant questions. Before diving more deeply into the subject matter. And, in a way, it is a good problem to have, to be able even to contemplate there is a perhaps better and safer way to active the glycemic goals for our patients with diabetes. One would hope that these efforts would eventually result in prevention or delay of those dreaded and expensive long-term diabetic complications. It is those, rather than the current hyperglycemic levels, which cost us all (as patients, relatives, taxpayers) dearly in terms of quality of life, longevity and money.

DIABETES COMPENSATION IN PATIENTS TREATED WITH AN INSULIN PUMP

The opportunity to more closely monitor, and then respond to, changing glucose levels in real time in people living with diabetes offers the potential for improving glucose control safely. Continuous glucose monitoring (CGM) devices generally offer real-time display and features that allow patients to respond to changing glucose levels as they

occur. In real-world settings, however, patients may not understand, interpret, and respond appropriately to data they view. This presents an important challenge for integrating insulin infusion pumps and CGM into practice for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Adoption of these technologies has been slow: currently, CGM is used by approximately 15% of people with T1DM and fewer with T2DM [1].

Previous results (STAR 3 [Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction phase 3 trial], 2012 [2]) demonstrated improved glucose control with a system of combined continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pump and a CGM system (sensor-augmented pump) therapy in patients with T1D. This system includes threshold-suspend functionality [3], which may increase the performance and frequency of CGM use in adult and pediatric patients.

Newer developments (such as in the marketed predictive low-glucose suspend as in MiniMed 640C system or hybrid closed loop option in MiniMed 670G system) offer evidence of further progress, allowing for even greater patient safety, by suspending insulin infusion before hypoglycemia occurs. [4]. A meta-analysis in 2012 of 10 trials supported the superiority of CGM over self-monitoring of blood glucose (SMBG) and sensor-augmented pump devices over multiple daily injections (MDI) plus SMBG in terms of glycated hemoglobin (hemoglobin A1C, or A1C) reduction, without increased risk of hypoglycemia [5]. A consensus statement in the same year [6] recommended clinicians consider CGM in children and adolescents with T1DM, particularly the following patients:

- performing frequent blood glucose monitoring,
- repeated and/or severe hypoglycemic episodes,
- hypoglycemia unawareness, especially in young children,

- nocturnal hypoglycemia,
- wide glucose excursions, regardless of A1C,
- suboptimal glycemic control, with A1C exceeding the target range,
- tight glycemic control, A1C levels <7%, in patients who wish to maintain target glycemic control while limiting hypoglycemia risk.

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recommends that CGM be considered for all insulin-using patients, regardless of diabetes type given the ever-present risk of hypoglycemia [7]. Insulin pump usage is, of course individual patient's choice but is recommended for consideration in patients already undergoing intensive insulin therapy whether for T1DM or T2DM (i.e. for those patients who currently perform at least 4 insulin injections and 4 SMBG measurements daily) [8]. Integration of CGM and CSII may be considered in patients already on CSII or who are appropriate for initiating CSII.

Several devices that integrate insulin infusion pumps and CGM currently on the US market include the following:

- Medtronic/MiniMed insulin pump/integrated systems (MiniMed 630G and 670G insulin pump systems, MiniMed 530G with Enlite sensor, MiniMed Paradigm® REAL-Time Revel™ System) and their proprietary CGM sensors (iPRO, including the iPRO2 professional CGM sensor, Enlite, and Guardian® Sensor 3) [9];
- Tandem's t:slim X2™ insulin pump integrated with Dexcom CGM sensor (either G4® Platinum or G5® Mobile CGM) [10];
- Animas® Vibe® system integrated with Dexcom CGM sensor (G4® Platinum CGM) [11];

Medtronic/MiniMed pumps from 530G onward have carried integration to the next step with a threshold-suspend feature that automatically holds insulin delivery for up to 2 hours once blood glucose level decreases below the threshold, if a patient does not respond to an alert/alarm. MiniMed 670G is a hybrid closed-loop system that automatically integrates CGM and insulin pump delivery striving to maintain glucose level at 120 mg/dL overnight and between meals. There are no longer fixed basal rates; rather the "brain" inside the pump directs the device to send insulin boluses and when needed to maintain the pre-set glucose value. Patients, however, must still enter the carbohydrate content before meals to deliver the necessary meal bolus [9]. Recent results suggest that closed-loop control with CGM and insulin pump improves glycemic control [12,13].

Personal CGM should ideally be considered in all patients with T1DM, in particular those with a history of severe hypoglycemia, hypoglycemia unawareness and to assist in the correction of hyperglycemia in patients not at goal [7,14-17]. Of note, usage and persistence of usage of CGM is lower in pediatric patients [18,19]. The benefits of CGM in patients with T2DM have not been investigated to the same degree [20,21]. For patients with T2DM, in addition to those on intensive insulin therapy one could consider CGM for those on basal insulin or sulfonylurea therapy, and especially in those patients with hypoglycemia unawareness, elderly, living alone, or with advanced renal disease, i.e. those who would be considered more vulnerable. Use in this setting is based on individual clinical judgment, as data continue to emerge. CGM is not recommended in patients at low risk of

hypoglycemia (those on lifestyle modification alone or on non-hypoglycemic medications). Of note, CGM may provide useful information to adjust insulin dosing and serve as a teaching tool in women with gestational diabetes [22,23].

A NEED FOR CAUTION

While offering the advantages to more closely monitor glucose and to assure safety of insulin delivery, CGM technology still has limitations, notably variable accuracy in the first hours of sensor use, lead-lag phenomenon with rapid glucose changes, and larger absolute relative differences in the hypoglycemic range [7,24-26]. The accuracy of these devices has been rapidly improving. When expressed in terms of Mean Absolute Relative Difference (MARD), for example, ten years ago Dexcom STS system (which had 3-day duration) had MARD of 26% while the current G5 Mobile sensor (with its 7-day patient use) has MARD about 9%. For comparison, for finger stick capillary glucose monitoring, the ISO 2013 require that 95% of blood glucose results should be: within ± 0.83 mmol/L of laboratory results at concentrations of under 5.6 mmol/L (within ± 15 mg/dl of laboratory results at concentrations of under 100 mg/dL); within $\pm 20\%$ of laboratory results at concentrations of 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or more.

Advances in CGM and pump technology have also made use of these devices more complex. Some patients have difficulty knowing how to respond to unexplained hyper- or hypoglycemic events or unexpected pump and/or CGM error messages or alarms. These also present diagnostic and therapeutic challenges to physicians and other clinicians involved in diabetes management. Occurrences such as these could pose serious clinical safety concerns in patients who have not been carefully selected for CGM and CSII or who have not been adequately trained [8]. Proper patient selection and adequate patient education and training in using devices are critical.

Certain comorbid conditions may increase risks associated with intensive insulin therapy, whether delivered by CSII or MDI. Chronic renal failure serves as a prime example of such a condition. In addition, patient mental status (for example, due to depression, mood disorders, cognitive dysfunction, and excessive sedation due to medication) may affect ability to safely use an insulin pump [8].

IDENTIFYING APPROPRIATE CANDIDATES

Appropriate candidates for pump therapy include:

- patients with T1DM who are not at glycemic goal, despite adherence to maximum MDI, in particular:
 - those with erratic and wide glycemic excursions (including recurrent DKA),
 - frequent severe hypoglycemia and/or hypoglycemia unawareness,
 - significant "dawn phenomenon," extreme insulin sensitivity;
- T1DM special populations (including preconception, pregnancy, children, adolescents, and competitive athletes);
- patients with T1DM who feel CSII would help achieve and maintain glycemic targets;
- select patients with insulin-requiring T2DM with any or all of the following:
 - C-peptide positivity with suboptimal control on maximal basal/bolus injections,
 - substantial "dawn phenomenon",

- erratic lifestyle (e.g. frequent long-distance travel, shift work, and unpredictable schedules),
- severe insulin resistance;
- Select patients with other DM types (e.g. postpancreatotomy) [8].

Importantly, patients who are unable or unwilling to perform MDI, frequent SMBG, and carbohydrate counting, lack motivation to achieve tighter glucose control or have a history of nonadherence, have a history of serious psychological or psychiatric conditions, or have either substantial reservations or unrealistic expectations about pump therapy are not good candidates for pump therapy [8].

All patients who are candidates for CSII are also, by definition, already candidates for CGM. CGM is recommended in all insulin-using patients, regardless of diabetes type, as well as patients with hypoglycemia unawareness and those at risk of hypoglycemia (e.g. elderly patients, those with renal impairment, and athletes) [7].

Use of CGM with integrated pump requires self-management from patients. The ideal candidate must be willing and able to carry out tasks associated with using the system, self-monitor and react to data collected, and maintain frequent contact with the health care team [8]. Intensive education is needed and patients must be willing to complete the necessary training. Family support, particularly with pediatric patients, is paramount to success. The increased burden on patients and their families, as well as health-economic and ethical concerns, must be considered carefully, and this strategy may not be ideal for all patients [27,28].

PHYSICIAN AND PATIENT EDUCATION

Optimal use of CSII and CGM technology depends on clinicians and patients understanding the collection and interpretation of collected information and then acting on that data in a meaningful way. Merely monitoring and recording glycemic values without a plan for acting on those data will not result in better management.

All CGM users must receive education to understand sensor insertion, calibration, and real-time data interpretation. Pediatric users and their caretakers may need additional education, including more in-depth training as well as more frequent follow-up, to successfully adopt this technology [25]. Adoption of standardized data sets in all downloadable CGM reports may enable improved understanding of these data, allowing both patients and physicians to become more confident in using them in daily practice. Wider adoption of CGM in the clinical setting [7] may, in turn, lead to improved glucose management resulting in a lower risk for acute and chronic diabetic complications.

Patients must also receive education on the meaning of pump alerts and alarms, on the need for backup supplies in case of pump or infusion set failure, on adjustments of pump settings, and on handling of various emergency situations. Periodic re-education and retraining is necessary, and new education and training is needed any time patients change or upgrade devices [8].

INTEGRATING INFUSION PUMPS AND CGM

Studies of sensor-augmented pumps have shown consistent improvements in clinical outcomes, including increased

rates of users achieving glycemic target, shorter time to achieving target, increased time within target range, lower incidences of hypo- and hyperglycemia, and reduced incidence of nocturnal hypoglycemia (see Table for summary of key results). [2, 4, 13, 29, 31-33]. It is expected that integrated CSII/CGM devices, by improving glycemic control and reducing hypoglycemic event, will improve life expectancy and delay diabetes-related complications in people with T1DM, compared with MDI [31, 34].

Advances in integrated infusion pump and CGM technology has now led to fully automated insulin delivery systems. Results of a randomized, crossover study showed this strategy improved glycemic control in the home setting [29]. A meta-analysis revealed that automated insulin delivery (“artificial pancreas”) systems uniformly improved glucose control in patients with T1DM in outpatient settings [30], suggesting this approach may be increasingly important in the real-world setting. In addition, a randomized, crossover trial showed that use of bihormonal (insulin and glucagon) “bionic pancreas” improved glycemic control and reduced hypoglycemia over conventional insulin pump therapy in pediatric patients with T1DM [33].

A review of registries and databases comparing two newer devices with MDI or CSII plus either SMBG or CGM showed that both integrated and stand-alone systems were effective in maintaining glycemic control and reducing hypoglycemic events. Currently, integrated systems may be less cost-effective, as stand-alone systems are initially less expensive but appear to be no less effective [35].

Closed loop, or automated insulin delivery, systems consistently demonstrate improved glucose control. A systematic review showed uniformly improved glucose control in the outpatient setting [30]. A randomized, crossover study of a closed-loop system overnight versus a sensor-augmented pump with low-glucose suspend function in adults and adolescents showed that both approaches were effective, with no statistically significant difference in primary outcome (time within target range) for the whole group. However, among adults, use of the closed-loop system improved time within target range, and reduced both the time above and below target and reduced glycemic variability. Further, it increased treatment satisfaction [32].

Economic analyses have shown added costs associated with integrated CSII and CGM, but with improved quality of life and life expectancy, as well as lower rates of complications. Analyses in the UK, Sweden, and France showed that use of a suspend function may be cost-effective compared with CSII plus SMBG in patients with T1DM [36-38] although there has been no comparable analysis for the US as of yet.

The ideal approach to integrate CSII and CGM in the clinical setting is still under investigation. Data from a randomized trial suggest that use of CGM prior to initiating CSII may improve glycemic control and patient satisfaction in patients with T1DM using sensor-augmented pumps [39]. A key aspect of successful glycemic control with CGM, however, is patients’ ability to understand and respond to the data they receive in real time. Recent results show there is variation in how patients adjust insulin therapy. Nonetheless, CGM users do rely on glucose rate of change arrows on their devices to adjust insulin delivery [40].

The integration of insulin pumps and CGM is a rapidly developing area with several upgrades of existing systems and new systems likely to enter the fray (see Table for an overview

Tab. 1 Overview of the automated insulin delivery systems in development (updated in July 2017) (source: www.closeconcerns.com)

Automated insulin delivery

Competitive landscape (July 2017)

Company	Product	Timeline
Medtronic	MiniMed 670G/Guardian Sensor 3 hybrid closed loop	International approval expected in Summer 2017
Tandem	Predictive low glucose suspend algorithm integrated into t:slim X2 pump with Dexcom G5 CGM Hypoglycemia-Hyperglycemia Minimizer with Dexcom G6 CGM and TypeZero algorithm integrated into t:slim X2 pump (includes automatic correction boluses)	Launch expected in early 2018
Diabeloop	Diabeloop System	EU filing and launch expected in 2018
Insulet	OmniPod Horizon	Launch in 2019
Bigfoot Biomedical	Smartloop automated insulin delivery service	US pivotal trial with next-generation FreeStyle Libre expected to start in 2018
Beta Bionics	Bionic Pancreas iLet device (insulin-only and bihormonal)	Possible launch of insulin only in 2019

Automated insulin delivery (cont'd)

Competitive landscape (July 2017)

Company	Product	Timeline
Cellnovo	Cellnovo patch pump with integrated TypeZero inControl AP algorithm	EU launch expected 2018
Roche/Senseonics/TypeZero	Roche Accu-Chek Insight pump	To be evaluated at three EU sites
Animas	Hypoglycemia-Hyperglycemia Minimizer with Dexcom CGM	Launch previously expected in late 2018/early 2019
Cambridge	Medtronic's MiniMed 640G/Enlite 3 + Android phone	Commercialization plans unknown
Inreda	Bihormonal pump	CE Mark received for company's quality system in October 2016

of the pipeline). Only time will tell which products, if any, are able to produce data of satisfactory quality to convince the regulators, clinicians and ultimately the patients that they are worth the investment of time and money. The major challenge in this field of technology is both the automation of as many processes as feasible and convincing the consumers that their use will bring significant improvements in their quality of life.

Abbreviations

A1C	glycated hemoglobin
BGM	blood glucose monitoring
CE	European conformity
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion
CGM	continuous glucose monitoring
MDI	multiple daily injections
SAP	sensor-augmented pump
SMBC	self-monitoring of blood glucose
STAR3	Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction phase 3 trial
T1DM	type 1 diabetes mellitus
T2DM	type 2 diabetes mellitus

References

1. Miller K, Foster N, Tamborlane W et al. Continuous glucose monitoring in T1D patients using injections of insulin: a report from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: A-27. Abstract 069.
2. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-320.
3. US Food and Drug Administration. MiniMed 530G FDA Approval Letter. Accessed 2013. Available at: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/p120010a.pdf
4. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F et al. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care* 2015; 38: 1197-1204.
5. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336-347.
6. Phillip M, Danne T, Shalitin S et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 215-228.
7. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H et al.; Consensus Conference Writing Committee. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016; 22: 1008-1021.
8. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of

- Endocrinology Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract* 2014; 20: 463–489.
- 9. Medtronic.** For diabetes healthcare professionals' products. Available at: <http://professional.medtronicdiabetes.com/products/>
- 10. Tandem Diabetes Care.** Products. Available at: www.tandemdiabetes.com/products
- 11. Animas.** The Animas®Vibe® Insulin Pump & CGM System. Available at: www.animas.com/diabetes-insulin-pump-and-blood-glucose-meter/animas-vibe-insulin-pump
- 12. Rodbard D.** Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(S3): S25–S37.
- 13. Haidar A, Legault L, Messier V et al.** Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 17–26.
- 14. American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl. 1): S1–S94.
- 15. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS et al.** Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2968–2979.
- 16. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* 2015; 21(Suppl. 1): 1–87.
- 17. Joslin Diabetes Center, Joslin Clinic.** Clinical guideline for adults with diabetes. 2014. Available at: www.joslin.org/docs/Adult_guideline_update_thru_10-23-14_2.pdf
- 18. Sperling M, Tamborlane W, Battelino T et al.** Diabetes mellitus. In: Sperling ME (ed.). *Pediatric Endocrinology* (4th ed.). Saunders Elsevier, Philadelphia, 2014: 846–900.
- 19. Nidel S, Traynor M, Tamborlane WV et al.** Developing parent expertise: a framework to guide parental care following diagnosis of Type 1 diabetes in a young child. *J Health Serv Res Policy* 2013; 18: 70–76.
- 20. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M et al.** Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 32–38.
- 21. Tildesley HD, Wright AM, Chan JH et al.** A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2013; 37: 305–308.
- 22. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU et al.** The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877–1883.
- 23. Yu F, Lv L, Liang Z et al.** Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4674–4682.
- 24. Davey RJ, Low C, Jones TW, Fournier PA.** Contribution of an intrinsic lag of continuous glucose monitoring systems to differences in measured and actual glucose concentrations changing at variable rates in vitro. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1393–1399.
- 25. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endocr Pract* 2016; 22: 231–261.
- 26. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD.** Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 177–186.
- 27. Acerini C.** The rise of technology in diabetes care. Not all that is new is necessarily better. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 168–173.
- 28. Barnard K, Crabtree V, Adolfsson P et al.** Impact of type 1 diabetes technology on family members/significant others of people with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10: 824–830.
- 29. Forlenza GP, Deshpande S, Ly TT et al.** Application of zone model predictive control artificial pancreas during extended use of infusion set and sensor: a randomized crossover-controlled home-use trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1096–1102.
- 30. Weisman A, Bai JW, Cardinez M et al.** Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 501–512.
- 31. Gu W, Liu Y, Chen Y et al.** Multicentre randomized controlled trial with sensor-augmented pump vs multiple daily injections in hospitalized patients with type 2 diabetes in China: time to reach target glucose. *Diabetes Metab* 2017; 43: 359–363.
- 32. Sharifi A, De Bock MI, Jayawardene D et al.** Glycemia, treatment satisfaction, cognition, and sleep quality in adults and adolescents with type 1 diabetes when using a closed-loop system overnight versus sensor-augmented pump with low-glucose suspend function: a randomized crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 772–783.
- 33. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C et al.** Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 233–243.
- 34. Gomez AM, Alfonso-Cristancho R, Orozco JJ et al.** Clinical and economic benefits of integrated pump/CGM technology therapy in patients with type 1 diabetes in Colombia. *Endocrinol Nutr* 2016; 63: 466–474.
- 35. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R et al.** Integrated sensor-augmented pump therapy systems (the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system) for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20: v-xxxi, 1–251.
- 36. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine WJ et al.** Long-term health economic benefits of sensor augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a U.K. perspective. *J Med Econ* 2016; 19: 236–242.
- 37. Roze S, Saunders R, Brandt AS et al.** Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2015; 32: 618–626.
- 38. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W et al.** Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy with low glucose suspend versus standard insulin pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in France. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 75–84.
- 39. Moreno-Fernandez J, Gómez FJ, Gálvez Moreno MA, Castaño JP.** Clinical efficacy of two different methods to initiate sensor-augmented insulin pumps: a randomized controlled trial. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4171789.
- 40. Pettus J, Edelman SV.** Differences in use of glucose rate of change (ROC) arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 and type 2 diabetes who use continuous glucose monitoring (CGM). *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10: 1087–1093.

Kam míří technologie v diabetologii?

George Grunberger

Grunberger Diabetes Institute, Bloomfield Hills, Michigan, USA
e-mail: grunberger@gdi-pc.com

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 298–302

SOUHRN

Přístup k diabetikům vyžadujícím intenzivní inzulínovou léčbu se dramaticky změnil. Místo vyšetřování moči a glykemie v žilní krvi osobní glykemické senzory, místo aplikace inzulínu víckrát denně kontinuální podkožní podávání pomocí stále složitějších inzulínových pump. Integrace kontinuálního monitorování glykemií s inzulínovými pumpami před námi otevírá novou dobu, kdy jsou chytré inzulínové pumpy schopny automatizovat aplikaci inzulínu, zabezpečit stabilnější kompenzaci diabetu a současně omezit hypoglykemie.

Tento přehled v krátkosti shrnuje výsledky zásadních výzkumných prací a dokládá možnosti těchto technologií. Diskutuje výběr vhodných nemocných a možné problémy při zavádění technologií v diabetologii do každodenní klinické praxe. Závěrem podává přehled integrovaných systémů v probíhajících i plánovaných klinických studiích.

KLÍČOVÁ SLOVA

technologie v diabetologii, inzulínové pumpy, kontinuální monitorování glykemií, automatizované podávání inzulínu, edukace

ÚVOD

Závratná rychlost, kterou se vyvíjejí technologie v diabetologii, nás staví před otázku: Kam nás vedou? Přinese tento pokrok výhody pro nemocné s diabetem a lepší péči, kterou jim poskytujeme? Pokud ano, jak a kdy? A může být přínosem pro každého diabetika? Pokud se nové postupy mohutně rozšíří, kdo naučí kliniky i nemocné s těmito technologiemi zacházet? A kdo zaplatí náročnou edukaci a samotnou techniku? Jaká fakta budou zapotřebí, aby přesvědčila plátce (zdravotní pojišťovny, vládu, zaměstnavatele a pacienty samotné)? Právem si můžeme klást řadu takových otázek, než se zabereme hlouběji do problematiky. A přitom je správné se zamýšlet i nad tím, že to snad přinese možnost být náročnější při stanovování cílů kompenzace našich nemocných. Je možné doufat, že takové úsilí povede k prevenci nebo oddálení obávaných a drahých chronických komplikací diabetu. Ty jsou tím, co nás všechny – více než hyperglykemie – příliš zatěžuje jak ohledně kvality a délky života, tak nákladů.

KOMPENZACE DIABETU INZULINOVÝMI PUMPAMI

Schopnost dokonaleji v reálném čase sledovat měnící se koncentrace glukózy a také na ně lépe reagovat přináší možnost bezpečně zlepšovat kompenzaci diabetu. Zařízení pro kontinuální monitorování glykemií (CGM) zobrazují měnící se hodnoty glykemií a umožňují nemocným reagovat na ně v čase, kdy k nim dochází. V praxi však nemocní nemusejí chápat a interpretovat údaje, které vidí, a správně na ně reagovat. To představuje zásadní úkol na cestě k zavedení inzulínových pump a CGM do léčebné praxe pro pacienty jak s prvním, tak druhým typem diabetu. Přijímání těchto technologií je pomalé: CGM používá asi 15 % diabetiků 1. typu (DM1) a ještě méně nemocných s diabetem 2. typu (DM2) (1).

Studie STAR3 ukázala před 5 lety lepší kompenzaci diabetu při použití kombinace nepřetržitě podkožní inzulínové infuze (CSII) pumpou a CGM (tzv. *sensor-augmented pump*) u diabetiků 1. typu (2). Tento systém zahrnoval funkci nastavení prahu pro pozastavení podávání inzulínu, což mohlo zvýšit

účinnost i frekvenci používání CGM u dospělých i dětských pacientů.

Novější přístroje (jako již dostupný MiniMed 640G s predikcí pozastavení podávání inzulínu při nízké glykemii nebo MiniMed 670G s možností hybridního uzavřeného okruhu) jsou pro pacienty ještě bezpečnější, neboť mohou pozastavit podání inzulínu ještě před nástupem hypoglykemie (4). Podle metaanalýzy 10 studií, publikované v roce 2012, lze dosáhnout používáním CGM nižších koncentrací glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) než selfmonitoringem glykemií, stejně jako se dosahuje lepších výsledků použitím pump podporovaných senzory než intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIR) v kombinaci se selfmonitoringem, a to bez vyššího rizika hypoglykemie (5). Konsenzus ze stejného roku (6) doporučil zvážit používání CGM u dětí a adolescentů s DM1, zvláště u nemocných, kteří:

- provádějí časté měření glykemie,
- mají opakované či závažné hypoglykemie,
- nevnímají přicházející hypoglykemie (zejména malé děti),
- zažívají noční hypoglykemie,
- mají velké výkyvy glykemií, bez ohledu na hodnoty HbA_{1c},
- jsou nedostatečně kompenzovaní při hodnotách HbA_{1c} mimo cílové rozmezí,
- udržují glykemie ve stanoveném rozmezí, mají HbA_{1c} < 70 mmol/mol a přejí si udržet takovou kompenzaci při omezení rizika hypoglykemií.

Americká asociace klinických endokrinologů (AACE) doporučuje zvážit CGM u všech nemocných, aplikujících inzulín bez ohledu na typ diabetu, pokud měli či mají riziko hypoglykemie (7). Používání inzulínové pumpy je samozřejmě individuální volbou pacienta, ale mělo by být zváženo u nemocných s DM1 i DM2 v intenzifikovaném inzulínovém režimu (tedy u těch diabetiků, kteří již aplikují inzulín alespoň 4× denně a měří si glykemie glukometrem 4× denně) (8). Integrace CGM a IIR má být zvážena u pacientů léčených CSII nebo vhodných pro zahájení CSII.

Na trhu v USA jsou již některá zařízení, integrující inzulínové infuzní pumpy a CGM:

- integrované systémy Medtronic/MiniMed (inzulinové pumpy MiniMed 630G a 670G, MiniMed 530G se senzorem Enlite, MiniMed paradigm® REAL-Time Revel™) a k nim vhodné CGM senzory (iPRO, zahrnující profesionální CGM senzor iPRO2, Enlite a Guardian® Sensor 3) (9);
- inzulinová pumpa Tandem's t:slim X2 integrovaná s CGM senzorem Dexcom (buď G4® Platinum nebo G5® Mobile) (10);
- systém Animas® Vibe® integrovaný s CGM senzorem Dexcom (G4® Platinum CGM) (11).

Pumpy Medtronic/MiniMed od typu 530G výše mohou být integrovány s funkcí pozastavení, která automaticky zastaví podávání inzulínu až na 2 hodiny, pokud glykemie klesne pod prahovou hodnotu a pacient nereaguje na upozornění či alarm. MiniMed 670G je hybridní uzavřený systém, který automaticky spojuje CGM a aplikaci inzulínu pumpou s cílem udržovat glykémii na hodnotě 6,7 mmol/l během noci a mezi jídly. Nepoužívá neměnnou bazální dávku; „mozek“ uvnitř pumpy řídí podávání inzulínových bolusů podle potřeby, aby byla udržena nastavená glykemie. Pacienti však musejí stále před jídlem zadávat množství cukrů (sacharidů), aby byl podán přiměřený preprandiální bolus (9). Současné výsledky ukazují, že uzavřený okruh CGM a inzulinové pumpy zlepšuje kompenzaci diabetu (12, 13).

Osobní CGM by mělo být ideálně zvažováno pro všechny nemocné s DM1, zvláště pro pacienty se závažnými hypoglykemiemi v anamnéze, bez vnímání přicházející hypoglykemie a při potřebě korigovat hyperglykemie v případech, kdy nejsou dosahovány cílové hodnoty (7, 14–17). Používání a délka používání CGM jsou nižší u pediatrických pacientů (18, 19). Přínos CGM pro pacienty s DM2 dosud nebyl v takové míře zkoumán (20, 21).

Kromě diabetiků 2. typu s intenzifikovanou inzulinovou léčbou by bylo možné zvážit použití CGM i u nemocných s bazálním inzulínem nebo při léčbě sulfonylureovými přípravky a zvláště u těch, kteří si nejsou vědomi hypoglykemií, v pokročilém věku, žijících osaměle nebo s pokročilým postižením ledvin, tedy všech více ohrožených. V těchto případech je nutné individuální posouzení s ohledem na dostupné informace.

CGM není vhodné pro nemocné s malým rizikem hypoglykemií (při úpravě režimu bez medikace nebo při předepisování léčivých přípravků bez rizika hypoglykemie). Podstatné je, že CGM poskytuje potřebné informace pro úpravu dávkování inzulínu a slouží jako edukační pomůcka ženám s gestačním diabetem (22, 23).

JE TŘEBA OPATRNOSTI

Jakkoli technologie CGM poskytuje výhodu lepšího sledování glykemií a bezpečnějšího podávání inzulínu, má také svá omezení, zejména proměnlivou přesnost v prvních hodinách používání, fenomén zpoždění (*lag phenomenon*) při rychlých změnách glykemie a větší absolutní relativní rozdíl v hypoglykemickém rozmezí (17, 24–26). Přesnost se však rychle zlepšuje. Před 10 lety měl systém Dexcom STS (s 3denní výdrží) hodnotu MARD (*mean absolute relative difference*) 26 %, zatímco u současného senzoru G5 Mobile (7denní) je to kolem 9 %. Pro srovnání: norma ISO 2013 vyžaduje pro monitorování glykemií z kapilární krve, aby 95 % laboratorních výsledků bylo v rozmezí $\pm 0,83$ mmol/l pro glykemie $< 5,6$ mmol/l a ± 20 % při koncentracích $\geq 5,6$ mmol/l.

Pokroky v kontinuálním monitorování glykemií a v technologii pump umožnily komplexnější používání těchto přístrojů. Někteří pacienti těžko rozumí pro ně nepochopitelným hyper- a hypoglykemiím nebo nečekaným hlášením či alarmům CGM a pump. To také představuje pro lékaře a další zdravotníky diagnostické a terapeutické problémy. Takové situace mohou v nemocných, kteří nebyli pečlivě vybráni pro používání CGM a CSII nebo přiměřeně edukováni, vyvolávat vážné obavy o vlastní bezpečnost (8). Pečlivý výběr pacientů a přiměřená edukace a zkušenosti s používáním zařízení jsou tedy zásadní.

Některá provázející onemocnění mohou zvyšovat rizika spojená s inzulinovou léčbou, ať již kontinuální infuzí nebo v intenzifikovaném režimu. V první řadě je to chronické selhání ledvin, ale kromě toho i pacientův duševní stav (v důsledku deprese, kognitivní dysfunkce nebo nadměrné sedace), který může ovlivnit schopnost bezpečně používat inzulinovou pumpu (8).

VYHLEDÁNÍ VHODNÝCH KANDIDÁTŮ

Vhodnými kandidáty pro léčbu pumpou mohou být:

- nemocní s DM, kteří nedosahují glykemických cílů přes dodržování četných aplikací inzulínu, a to zvláště:
 - s nepředvídatelnými a značnými výkyvy glykemií (vč. recidivující diabetické ketoacidózy),
 - s četnými těžkými hypoglykemiemi a/nebo hypoglykemiemi bez varování,
 - s významným fenoménem svítání (*dawn phenomenon*), s extrémní citlivostí k inzulínu;
- zvláštní populace nemocných s DM (období před početím, těhotenství, děti, adolescenti a výkonní sportovci);
- diabetici 1. typu, kteří věří, že jim CSII pomůže dosáhnout a udržet glykemické cíle
- vybraní diabetici 2. typu vyžadující inzulín, kteří splňují některé nebo všechny následující body:
 - pozitivní C-peptid při nedostatečné kompenzaci přes maximální bazální a bolusové dávky,
 - významný *dawn* fenomén,
 - nepravidelný životní styl (časté dlouhé cestování, práce na směny, nepředvídatelný časový harmonogram),
 - těžká inzulinová rezistence;
- vybraní pacienti s jinými typy diabetu (např. po pankreatomii) (8).

Dobrymi kandidáty pro léčbu pumpou nejsou nemocní, kteří nejsou schopni nebo nechtějí aplikovat inzulín vícekrát denně, měřit si často glykémii glukometrem, počítat sacharidy, nemají motivaci pro důslednou kompenzaci diabetu nebo v minulosti nedodržovali režimová a další opatření, mají vážné psychické problémy v anamnéze, případně mají závažné výhrady nebo nerealistická očekávání ohledně léčby pumpou (8).

Všichni nemocní, kteří připadají v úvahu pro CSII, jsou z definice i kandidáty CGM. To je doporučeno pro všechny diabetiky léčené inzulínem bez ohledu na typ diabetu, stejně tak pro nemocné bez příznaků nástupu hypoglykemie a s rizikem hypoglykemie (staří nemocní, s poškozením ledvin, sportovci) (7).

Používání CGM s integrovanou pumpou vyžaduje aktivní přístup nemocného. Musí si být vědom nároků systému a musí být schopen je zvládnout, provádět selfmonitoring, reagovat na získané údaje a udržovat časté kontakty se zdravotnickým týmem (8). Je potřebná intenzivní edukace

Tab. 1 Přehled automatických systémů pro podávání inzulínu ve vývoji (podle: <https://diatribe.org/automated-insulin-delivery>)

Výrobce	Typ	Harmonogram
Medtronic	MiniMed 670G/Guardian Sensor 3 – hybridní s uzavřeným okruhem, automatizuje podávání bazálního inzulínu (vyžaduje bolusy před jídlem)	Schválen FDA, na trh v USA uváděn od podzimu 2017
Tandem	t:slim X2 pump se zabudovaným prediktivním systémem pozastavení infuze inzulínu při nízké glykemii (se senzorem Dexcom G5) t:slim X2 pump se zabudovaným algoritmem minimalizace hypoglykemií a hyperglykemií (se senzorem Dexcom G6 CGM (zahrnuje automatickou korekci bolusů))	Uvedení na trh očekáváno v létě 2018
Diabeloop	Diabeloop system	Uvedení na evropský trh 2018
Insulet	OmniPod Horizon	Uvedení na trh 2019
Bigfoot Biomedical	Aplikace pro chytré telefony, inzulínová pumpa Asante, CGM senzor Abbott's FreeStyle Libre	Uvedení na trh možné 2020
Beta Bionics	Bionic Pancreas iLet device: duální pumpa hybridní nebo s uzavřeným okruhem; buď pouze inzulín, nebo inzulín + glukagon	Uvedení na trh možné 2019 (pouze inzulín)
Cellnovo	Náplastová pumpa Cellnovo s integrovaným algoritmem TypeZero inControl AP; pravděpodobně Dexcom CGM	Uvedení na evropský trh 2018
Roche, Senseonics, TypeZero	Má využívat 180denní CGM senzor Senseonics, pumpu Roche Accu-Chek Insight a algoritmus TypeZero	Vyvíjena na 3 místech v EU
Animas	Minimalizace hypo- a hyperglykemií se senzorem Dexcom	Uvedení na trh na přelomu 2018/2019
Cambridge	Medtronic MiniMed 640G/Enlite 3 + Android telefon	
Inreda	Bihormonální pumpa	

a pacient musí absolvovat potřebný zácvik. Podpora rodiny, zvláště u dětských pacientů, je pro úspěch zásadní. Je potřeba pečlivě zvážit zvýšenou zátěž nemocných a jejich rodin stejně jako zdravotně ekonomické a etické dopady, což nemusí být ideální pro všechny pacienty (27, 28).

ŠKOLENÍ LÉKAŘŮ A EDUKACE PACIENTŮ

Optimální využití technologií CSII a CGM závisí na tom, jak lékaři i pacienti porozumí získávání a vyhodnocování informací a jak aktivně a smysluplně poté budou s těmito daty pracovat. Pouhé monitorování a zaznamenávání hodnot glykemií bez představy jak na data reagovat nevede k nejlepším výsledkům.

Všichni uživatelé CGM musejí být proškoleni tak, aby porozuměli zavádění senzorů, kalibraci a interpretaci údajů v reálném čase. Dětské pacienti a ti, kdo o ně pečují, mohou k úspěšnému zvládnutí této technologie vyžadovat další detailní nácvik a také častější sledování (25). Zavedení standardizované zprávy (datového výstupu) pro všechny systémy pro kontinuální monitorování glukózy (CGM), které umožňují stažení a analýzu dat, usnadňuje hlubší porozumění těmto datům a dovoluje jak pacientům, tak lékařům být si mnohem jistější v využívání těchto údajů v denním životě. Širší přijetí CGM v klinických podmínkách (7) může naopak vést ke zlepšené kompenzaci a tím k nižšímu riziku akutních i chronických diabetických komplikací.

Pacienti také musejí být poučeni o významu hlášení a alarmů pump, o potřebě rezervních pomůcek pro případ selhání pumpy nebo infuzních setů, o úpravě nastavení pumpy a o postupech při různých naléhavých situacích. Nezbytné jsou opakující se edukace i tréninky, a kdykoli nemocný změní přístroj nebo přejde na vyšší model, je třeba provést nová školení a nácviky (8).

INTEGRACE INFUZNÍCH PUMP A CGM

Studie s kombinací pumpy a senzoru shodně ukázaly zlepšení v klinických výstupech zahrnujících vyšší podíl uživatelů dosahujících glykemické cíle, kratší dobu k dosažení cílových hodnot, nižší výskyt hypo- i hyperglykemií a nižší výskyt nočních hypoglykemií (2, 4, 13, 29, 31–33). Lze očekávat, že integrovaná zařízení CSII/CGM ve srovnání s IIR díky zlepšené kompenzaci a snížení hypoglykemií prodlouží diabetikům život a oddálí diabetické komplikace u pacientů s DM1 (31, 34).

Pokrok v propojení infuzních pump a technologií CGM v současnosti vyústil v plně automatickou aplikaci inzulínu. Výsledky randomizované zkřížené studie ukázaly, že tato strategie zlepšila kompenzaci diabetiků v domácím prostředí (29). Metaanalýza prokázala, že všechny systémy pro automatizované podávání inzulínu („umělá slinivka“) zlepšují kompenzaci diabetiků 1. typu v ambulantní péči (30), z čehož lze usuzovat, že tento přístup bude čím dál důležitější v běžné praxi. Navíc podle randomizované zkřížené studie bihormonální (inzulín a glukagon) „bionický pankreas“ zlepšil glykemie a snížil výskyt hypoglykemií nad úroveň konvenční léčby inzulínovou pumpou u dětí s DM1 (33).

Přehled registrů a databází, srovnávajících dva novější přístroje s IIR nebo CSII plus buď selfmonitoring, nebo CGM ukázal, že jak integrovaný, tak samostatný systém byly efektivní v udržení kompenzace a omezení hypoglykemií. V současnosti mohou být integrované systémy méně nákladově efektivní, zatímco samostatné systémy jsou na počátku méně nákladné, nezdaří se však být méně účinné (35).

Systémy pro automatické dávkování inzulínu jednoznačně prokazují zlepšenou kompenzaci. Systematická zpracování studií jednotně ukazují zlepšenou kompenzaci v ambulantních podmínkách (30). Randomizovaná zkřížená studie srovnávající systém s uzavřeným okruhem a pumpou

s podporou senzoru a funkcí pozastavení při nízké glykemii ukázala, že oba systémy jsou účinné, bez statisticky významného rozdílu v primárním výsledku (čas v cílovém rozmezí) pro celou skupinu. U dospělých však používání systému s uzavřeným okruhem prodloužilo čas v cílovém rozmezí, zkrátilo čas nad i pod cílem a snížilo glykemickou variabilitu. Dále zvýšilo spokojenost s léčbou (32).

Ekonomické hodnocení ukázalo zvýšené náklady při použití integrované technologie CSII a CGM, ale se zlepšením kvality života a délky dožití stejně jako snížením počtu komplikací. Analýzy z Velké Británie, Švédska a Francie svědčí pro srovnatelnou nákladovou efektivitu pro funkci pozastavení podávání inzulínu s CSII plus selfmonitoring u nemocných s DM1 (36–38), ačkoli podobná srovnávací analýza dosud není v USA dostupná.

Ideální způsob spojení CSII a CGM v klinických podmínkách je stále předmětem výzkumu. Výsledky randomizované studie naznačují, že používání CGM před zahájením CSII může zlepšit kompenzaci diabetu a spokojenost pacientů s DM1 používajících pumpu se senzorem (39). Rozhodujícím faktorem úspěšné kompenzace pomocí CGM je však pacientova schopnost rozumět údajům, které dostává, a v reálném čase na ně reagovat. Současné výzkumy ukazují rozdíly v přístupu pacientů k úpravám inzulínoterapie. Nicméně uživatelé CGM se při dávkování inzulínu spoléhají na šipky změny na svých přístrojích (40).

Integrace inzulínových pump a CGM je rychle se rozvíjející oblast s opakovanými vylepšeními stávajících systémů a novými systémy přichystanými ke vstupu do soutěže (tab. 1). Čas ukáže, který produkt, pokud vůbec nějaký, bude schopen předložit údaje dostatečné kvality přesvědčivé pro úřady, kliniky a konečně i pro pacienty ochotné vynaložit čas a peníze. Hlavní cíle na tomto poli technologií jsou automatizovat co možná největší počet procesů a současně přesvědčit spotřebitele, že používání přinese významné zlepšení kvality jejich života.

přeložil MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Seznam zkratk

HbA_{1c}	glykovaný hemoglobin
CGM	kontinuální monitorování glykemií (<i>continuous glucose monitoring</i>)
CSII	nepřetržitá podkožní inzulínová infuze (<i>continuous subcutaneous insulin infusion</i>)
DM1	diabetes mellitus 1. typu
DM2	diabetes mellitus 2. typu
IIR	intenzifikovaný inzulínový režim
STAR3	<i>Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction phase 3 trial</i>

Literatura

1. Miller K, Foster N, Tamborlane W et al. Continuous glucose monitoring in T1D patients using injections of insulin: a report from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: A-27. Abstract 069.
2. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311–320.
3. US Food and Drug Administration. MiniMed 530G FDA Approval Letter. Accessed 2013. Dostupné na: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/pl120010a.pdf
4. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F et al. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care* 2015; 38: 1197–1204.

5. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336–347.
6. Phillip M, Danne T, Shalitin S et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 215–228.
7. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H et al.; Consensus Conference Writing Committee. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016; 22: 1008–1021.
8. Grunberger G, Abelseh JM, Bailey TS et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract* 2014; 20: 463–489.
9. Medtronic. For diabetes healthcare professionals' products. Dostupné na: <http://professional.medtronicdiabetes.com/products/>
10. Tandem Diabetes Care. Products. Dostupné na: www.tandemdiabetes.com/products
11. Animas. The Animas®Vibe® Insulin Pump & CGM System. Dostupné na: www.animas.com/diabetes-insulin-pump-and-blood-glucose-meter/animas-vibe-insulin-pump
12. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(S3): S25–S37.
13. Haidar A, Legault L, Messier V et al. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 17–26.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl. 1): S1–S94.
15. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2968–2979.
16. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* 2015; 21(Suppl. 1): 1–87.
17. Joslin Diabetes Center, Joslin Clinic. Clinical guideline for adults with diabetes. 2014. Dostupné na: www.joslin.org/docs/Adult_guideline_update_thru_10-23-14_2.pdf
18. Sperling M, Tamborlane W, Battelino T et al. Diabetes mellitus. In: Sperling ME (ed.). *Pediatric Endocrinology* (4th ed.). Saunders Elsevier, Philadelphia, 2014: 846–900.
19. Nield S, Traynor M, Tamborlane WV et al. Developing parent expertise: a framework to guide parental care following diagnosis of Type 1 diabetes in a young child. *J Health Serv Res Policy* 2013; 18: 70–76.
20. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M et al. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 32–38.
21. Tildesley HD, Wright AM, Chan JH et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2013; 37: 305–308.
22. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877–1883.
23. Yu F, Lv L, Liang Z et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4674–4682.
24. Davey RJ, Low C, Jones TW, Fournier PA. Contribution of an intrinsic lag of continuous glucose monitoring systems to differences in measured and actual glucose concentrations changing at variable rates in vitro. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1393–1399.
25. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endocr Pract* 2016; 22: 231–261.
26. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 177–186.

27. Acerini C. The rise of technology in diabetes care. Not all that is new is necessarily better. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 168–173.

28. Barnard K, Crabtree V, Adolfsen P et al. Impact of type 1 diabetes technology on family members/significant others of people with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10: 824–830.

29. Forlenza GP, Deshpande S, Ly TT et al. Application of zone model predictive control artificial pancreas during extended use of infusion set and sensor: a randomized crossover-controlled home-use trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1096–1102.

30. Weisman A, Bai JW, Cardinez M et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 501–512.

31. Gu W, Liu Y, Chen Y et al. Multicentre randomized controlled trial with sensor-augmented pump vs multiple daily injections in hospitalized patients with type 2 diabetes in China: time to reach target glucose. *Diabetes Metab* 2017; 43: 359–363.

32. Sharifi A, De Bock MI, Jayawardene D et al. Glycemia, treatment satisfaction, cognition, and sleep quality in adults and adolescents with type 1 diabetes when using a closed-loop system overnight versus sensor-augmented pump with low-glucose suspend function: a randomized crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 772–783.

33. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 233–243.

34. Gomez AM, Alfonso-Cristancho R, Orozco JJ et al. Clinical and economic benefits of integrated pump/CGM technology therapy in patients with type 1 diabetes in Colombia. *Endocrinol Nutr* 2016; 63: 466–474.

35. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems (the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system) for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20: v-xxxi, 1–251.

36. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine WJ et al. Long-term health economic benefits of sensor augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a U.K. perspective. *J Med Econ* 2016; 19: 236–242.





37. Roze S, Saunders R, Brandt AS et al. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2015; 32: 618–626.

38. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W et al. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy with low glucose suspend versus standard insulin pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in France. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 75–84.

39. Moreno-Fernandez J, Gómez FJ, Gálvez Moreno MA, Castaño JP. Clinical efficacy of two different methods to initiate sensor-augmented insulin pumps: a randomized controlled trial. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4171789.

40. Pettus J, Edelman SV. Differences in use of glucose rate of change (ROC) arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 and type 2 diabetes who use continuous glucose monitoring (CGM). *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10: 1087–1093.

pr Lékaře.cz

-  on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
-  kurzy ohodnoceny kredity ČLK
-  kurzy napříč specializacemi
-  absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
 info@prolekare.cz
 MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
 Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Hyperlipoproteinemie a (nejen) ateroskleróza: střípky z historie i současnosti

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 303–307

SOUHRN

Příklady z historie i současnosti ukazují, jak se měnil pohled na hyperlipoproteinemie a dyslipidemie (HLP a DLP) ve druhé polovině 20. a na počátku 21. století. Cílem není podat komplexní přehled, naopak, na dílčích problémech dokumentujeme měnící se postavení a význam těchto poruch tukového metabolismu v klinické medicíně. Pozornost je věnována projevům v kardiologii a angiologii (v souvislosti s aterosklerózou), ale i v dalších oborech, jako je diabetologie, hepatologie či gastroenterologie (se zaměřením na pankreas). HLP a DLP se z oblasti výzkumu a biochemických laboratoří dostaly do centra zájmu především jako rizikové faktory aterosklerózy (AT). HLP a DLP jsou vnímány jako onemocnění masového výskytu, např. také ve spojení se složkami metabolického syndromu. Na druhé straně lze najít poruchy tukového metabolismu, jež splňují kritéria vzácných onemocnění – třeba familiární chylomikronemie (FCS) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemie.

KLÍČOVÁ SLOVA

hyperlipoproteinemie, dyslipidemie, ateroskleróza, statiny, inhibitory PCSK9, familiární hypercholesterolemie, familiární chylomikronemie

SUMMARY

Češka R. Hyperlipoproteinemias and (not only) atherosclerosis: fragments from history and present

The examples from the history, as well as the recent view, clearly demonstrate a great change in the perception of hyperlipoproteinemias and dyslipidemias (HLP and DLP) at the end of 20th and at the beginning of 21st century. Our aim is not a complex overview about HLP and DLP. We just want to describe the changing position and importance of these diseases in clinical medicine. We will touch cardiology, angiology, but also diabetology, hepatology and gastroenterology (pancreas).

HLP and DLP, which started as a research topic in laboratory became clinically interesting as risk factors of atherosclerosis. They are understood as epidemic occurrence diseases, also in connection with metabolic syndrome. However, some of them, e.g. familial chylomicronemia or homozygous familial hypercholesterolemia fulfill criteria of rare diseases.

KEYWORDS

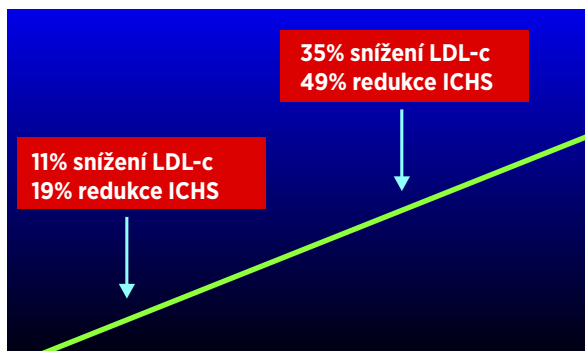
hyperlipoproteinemia, dyslipidemia, atherosclerosis, statins, PCSK9-inhibitors, familial hypercholesterolemia, familial chylomicronemia

ÚVOD

Není tomu tak dávno, řekněme několik desítek let, kdy byly HLP a DLP doménou klinické biochemie, epidemiologické studie prokazovaly rizikovitost cholesterolu z hlediska předčasné manifestace aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a klinici k této problematice zůstávali zcela chladní. Snad někteří doporučili svým pacientům omezení konzumace vajec, případně másla. Vědecké poznání v tomto směru se opíralo o více než sto let staré experimenty Aničkova, který vyvolával aterosklerózu u králíků cholesterolovým žírem. Málo se ovšem ví, že tento objev byl náhodný, respektive vznikl metodou pokus – omyl. Aničkov se domníval, že aterosklerózu způsobují bílkoviny, jen nevěděl které. A při pokusech s vajíčky (především kvůli bílku) zjistil, že skutečné riziko představuje cholesterol obsažený ve žloutku. U člověka potom popsal souvislost hypercholesterolemie a anginy pectoris Carl Müller ve 30. letech 20. století.

Skutečný zájem o problematiku lipidů v klinické praxi přinesly až první studie, které prokazovaly možnost ovlivnění aterosklerotického procesu hypolipidemickou léčbou (9, 10). Menší studie s pryskyřicemi (kolestipol a cholestyramin) prokázaly regresi aterosklerózy periferní a posléze i koronární.

Zlomový byl ovšem rok 1984 a publikace „cholestyraminové studie“, jejíž výsledky plně odpovídají i současným názorům na nezbytnost snižování LDL-c a která ostatně potvrdila i hypotézu „čím níže – tím lépe“ (alespoň pokud jde o hladiny LDL-c) (obr. 1). Pozitivní výsledky však byly zastíněny opravdu velmi špatnou tolerancí pryskyřic (často blížící se nule).

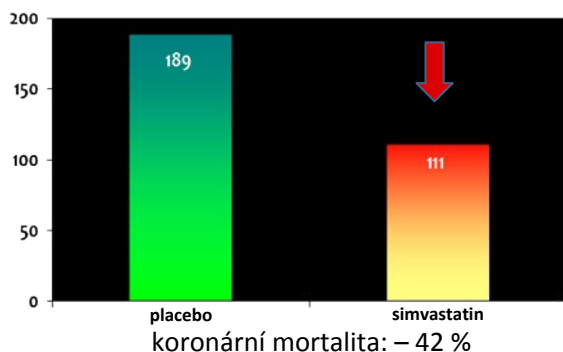


Obr. 1 Výsledky Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC – CPPT) (29)

Opravdovým přelomem pak byla o deset let později publikovaná simvastatinová studie 4S (18). Ta prokázala, že statinem lze nejen snížit výskyt KVO, ale i mortalitu na tato onemocnění, a dokonce i mortalitu celkovou (~30 %). Pokles koronární mortality o 42 % dokumentuje obr. 2. Od té doby se statiny staly základním stavebním kamenem léčby HLP a DLP a další léky je v zásadě jen více či méně úspěšně doplňovaly (16, 17).

To, jak komplexně jsou HLP a DLP vsazeny do intermediárního metabolismu, dokumentuje metabolický syndrom spojující inzulinovou rezistenci, diabetes mellitus 2. typu, hypertenzi, DLP, centrální obezitu, ale i nealkoholickou steatohepatitidu (NASH). Význam genetiky v problematice HLP/DLP můžeme dokumentovat třeba na FH, na FCS, ale také na studiu celé řady genů, které se podílejí na polygenních formách HLP a DLP.

Současnost pak patří opravdu dramatickému snižování koncentrace LDL-c a optimalizaci lipidového spektra novými léky - z hlediska mechanismu účinku dominují pokusy o ovlivnění pacientova stavu biologickou léčbou (inhibitory PCSK9) a *antisense* terapií.



Obr. 2 Pokles koronární mortality ve studii 4S se simvastatinem (18)

FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE

Familiární hypercholesterolemie (FH) je na jedné straně příkladem, který nám poskytla sama příroda ke studiu vztahů lipidového metabolismu, především LDL-c k ateroskleróze a předčasné manifestaci kardiovaskulárních onemocnění. Je však bohužel také - a to především - nejvýznamnějším klinickým syndromem, který vede k rozvoji ischemické choroby srdeční prostřednictvím vrozeně zvýšené koncentrace LDL-c (1, 2).

FH je autosomálně dominantně přenášené onemocnění, jehož příčinou je porucha funkce (snížení počtu) LDL receptorů. Ke klinickému obrazu FH vede i mutace v genu pro apolipoprotein B100, tzv. FDB (familiárně defektní apolipoprotein B100) (3). Nově byla jako příčina FH popsána mutace v genu pro proproteinconvertázu subtilisin/kesin 9 (PCSK9) (4, 26, 27). FH se vyskytuje raritně jako homozygotní (s frekvencí 1/1000 000), nebo heterozygotní, která je samozřejmě častější, s frekvencí 1/500; práce z poslední doby uvádějí dokonce hodnoty 1/200 až 1/300.

Typickým laboratorním nálezem při FH je izolované zvýšení koncentrace cholesterolu (CH) v plazmě při normální nebo jen hraničně zvýšené koncentraci TG. Průměrné koncentrace CH činí u dospělých heterozygotů 7-10 mmol/l, výjimkou však není ani nález hodnot 15 mmol/l nebo vyšší!

Hladiny CH u homozygotů se obvykle pohybují v rozmezí 15-30 mmol/l.

ICHS se u homozygotů manifestuje v útlém dětství a většina z nich umírá na akutní infarkt myokardu do 20 let. Typické jsou i kožní a především šlachové xantomy již v dětském věku. Pacienti s heterozygotní FH manifestují ICHS ve věku 30-50 let. Šlachová i kožní xantomatóza je relativně vzácná, nicméně je diagnostickým kritériem FH.

Terapie FH je obtížná. Pacienti reagují na dietní opatření poklesem CH pouze o 5 %, nejvýše o 10 %, v léčbě používáme maximální tolerované dávky statinů, často v kombinaci s ezetimibem (13, 14). Pro terapii heterozygotů máme oprávněná očekávání od léčby inhibitory PCSK9 alirocumabem (Praluent) a evolocumabem (Repatha) (5, 6).

Z praktického hlediska je velmi důležité vyhledávání vysoce rizikových nemocných s FH. Existují relativně komplexní diagnostická kritéria pro potvrzení diagnózy FH, ale pro každodenní praxi je snad můžeme zjednodušit a vyslovit podezření na FH u pacientů s LDL-c > 6 mmol/l a celkovým cholesterolem > 8 mmol/l. Vyšetření rodinných příslušníků je pak imperativem.

METABOLICKÝ SYNDROM

Metabolický syndrom (MS) je možno posuzovat z mnoha úhlů pohledu. Je to jistě nesmírně zajímavá mozaika různorodých, nicméně vzájemně se ovlivňujících onemocnění. Zahrnuje inzulinovou rezistenci, diabetes mellitus 2. typu (DM2), HLP/DLP, hypertenzi, centrální obezitu, nealkoholickou steatohepatitidu, hyperurikemii... Také jej lze vnímat jako epidemii postihující vyspělé země (v České republice se týká třetiny dospělé populace). Dnes se trochu více zaměříme na diabetickou neboli aterogenní HLP/DLP.

ATEROGENNÍ DLP

V nedávné době byla značná pozornost věnována problematice tzv. reziduálního rizika. To je z hlediska lipidů a lipoproteinů spojováno především u diabetiků a nemocných s MS s vysokou hladinou triglyceridů, nízkou koncentrací HDL-c a změnou zastoupení LDL subpopulací ve prospěch tzv. malých denzních LDL částic. V tomto kontextu byly zmiňovány zejména pozitivní výsledky subanalýz některých fibrátových studií stejně jako fakt, že fibráty v těchto studiích pozitivně ovlivňovaly rozvoj nejen makro-, ale především mikroangiopatie.

LDL-c není sice u nemocných s DM2 obvykle zvýšen dramaticky, přesto jeho zvýšení představuje významné kardiovaskulární riziko. U nemocných s DM2 a s MS jde - pokud se jedná o LDL-c - o problém nejen kvantity, ale i kvality částic. U aterogenní diabetické DLP se typicky projevuje vysoké zastoupení vysoce aterogenních malých denzních LDL částic. I když je tedy celková koncentrace LDL zvýšená jen mírně, nebo je dokonce normální, aterogenní potenciál LDL je vysoký. Není však v žádném případě sporu o tom, že pro snižování LDL-c platí i u diabetiků LDL princip: „Čím níže, tím lépe.“

Jak budeme léčit DLP u nemocných s DM2 a s MS? Samozřejmě kombinací. Základem je statin, ke kterému přidáme ezetimib či fibrát (7). U těžkých DLP a u nemocných v nejvyšším KV riziku se používá i trojkombinace hypolipidemik (11, 12). Asi je správné na tomto místě uvést, že i nejnovější léky ovlivňující plazmatické lipidy, tedy inhibitory PCSK9, byly s dobrým efektem ověřovány též u diabetiků.

FAMILIÁRNÍ CHYLOMIKRONEMIE

Familiární chylomikronemie (hyperlipoproteinemie typu I) vzniká jako deficit lipoproteinové lipázy nebo deficit apolipoproteinu C2, který je kofaktorem nutným k aktivaci tohoto enzymu. Často užívanou zkratkou pro toto onemocnění je LPLD nebo LLD (z anglického *lipoprotein lipase deficiency*).

Jedná se o vzácné onemocnění (1/1000 000), charakterizované hyperchylomikronemií a extrémně vysokými hladinami TG. CH je zvýšen, ale jen mírně, může být i zcela normální. Jen pro orientaci uvedme, že hladiny TG se pohybují mezi 10 a 50 mmol/l (ale mohou být ještě vyšší). Sérum má skutečně bez přehánění mléčný až smetanový vzhled (obr. 3).



Obr. 3 Sérum nemocného s HLP typu I

V klinickém obrazu dominuje výskyt abdominálních kolik, u vysokého procenta nemocných lze prokázat pankreatitidu, která může být i fatální. Léčba je svízelná, jedinou možností byla po dlouhá léta velmi přísná dieta. Kazuistická sdělení nyní nově uvádějí možnost využití lomitapidu. Ten snižuje syntézu chylomikronů ve střevě a současně i produkci VLDL v játrech. Problémem této účinné léčby je riziko hepatopatie, která se může rozvinout po letech léčby (steatofibróza až cirhóza).

Zcela zásadní změnu v terapii pro léčbu by mohla přinést genová terapie. Několik pacientů již genovou terapii (Glybera) podstoupilo. Výsledky jsou krátkodobě (v řádu měsíců) výborné z hlediska dosažených hladin lipidů a lipoproteinů, posléze mají hodnoty lipidů tendenci ke vzestupu. Pro nemocné je však podstatné, že ani po tomto vzestupu nedochází k recidivám pankreatitid. Genová terapie byla zatím soustředěna do několika center ve světě. (centrum pro střední Evropu bylo akreditováno na našem pracovišti). Bohužel spíše z ekonomických než medicínských důvodů byl další vývoj této terapie v Evropě ukončen.

Novou nadějí pro nemocné s deficitem LPL je volanesorsen. Tento *antisense* lék snižuje koncentraci apolipoproteinu C3, který zvyšuje triglyceridy. Ve studiích fáze II a III snižoval koncentraci triglyceridů o > 70 % u nemocných s těžkou hypertriglyceridemií, včetně pacientů s familiární chylomikronemií.

V každém případě je třeba vnímat LLD jako onemocnění, které může být pro nemocného fatální. Nechci na tomto místě porovnávat význam infarktu myokardu a akutní pankreatitidu. Je ovšem pravdou, že v současné době je akutní pankreatitida minimálně stejně závažná (možná s ještě horšími následky i mortalitou) jako infarkt myokardu, který je komplikací hypercholesterolemie. Právě proto, že akutní

pankreatitida je někdy prvním projevem LLD, je třeba po LLD aktivně pátrat.

SOUČASNÁ LÉČBA

Základem terapie HLP/DLP je vždy nefarmakologická léčba. Ta zahrnuje dietu, další režimová opatření (především zvýšení fyzické aktivity) a také opatření k zanechání kouření.

Základním pilířem farmakoterapie HLP a DLP jsou statiny. Další léky se používají převážně v kombinaci s nimi. Ke snížení LDL-c používáme ezetimib a pryskyřice (19, 24). K léčbě hypertriglyceridemických forem HLP a/nebo u nemocných s DLP charakterizovanou nízkým HDL-c využíváme fibráty v kombinaci se statiny.

NOVINKY V LÉČBĚ A VZÁCNĚ UŽÍVANÁ HYPOLIPIDEMIKA

Po dlouhá léta jsme v oblasti hypolipidemik žili v líných vodách a nezdálo se, že se v této skupině objeví nějaký nový lék. V současné době je tomu úplně jinak. Nové léky si můžeme rozdělit do několika skupin:

Největší perspektivu mají protilátky (nebo inhibitory) PCSK9 (proteinkonvertázy subtilisin/kexin 9). Ty zabraňují degradaci receptorů LDL, zvyšují jejich počet a v důsledku se zvyšuje vychytávání částic LDL z plasmu (20–23). V současné době se ve většině zemí Evropy užívají **evolocumab** a **alirocumab**, u nás dlouho doufáme, že se ke státům jako Slovensko, Německo a další připojí i naše země. Ta má s léčbou prostřednictvím PCSK9-i velké zkušenosti, v klinických studiích byla nasazena s vynikajícími výsledky u značného množství pacientů (odhadem okolo 6 tisíc).

Neschválení této léčby (i když jistě jen pro poměrně úzkou a přesně definovanou skupinu vysoce rizikových nemocných ve specializovaných centrech) v České republice je o to méně pochopitelné, že v současné době jsou již k dispozici výsledky velké dvojité slepé kontrolované studie s téměř 30 tisíci nemocných (studie FOURIER), která prokázala na to, že snížení LDL-c evolocumabem vede k redukci KV příhod (obr. 4, 5).

PCSK9 ovlivňuje inhibicí mRNA další nová molekula – **inclisiran**. Ten je, stejně jako PCSK9-i, podáván parentálně. Je však pravděpodobné, že inclisiran se bude podávat jen jednou, maximálně dvakrát ročně. Efekt (hypolipidemický účinek) je přitom impresivní (obr. 6).

Mipomersen je lékem, který blokuje syntézu apolipoproteinu B zablokováním transkripce RNA pro tento protein a také v širším slova smyslu částečně reprezentuje genovou terapii (28).

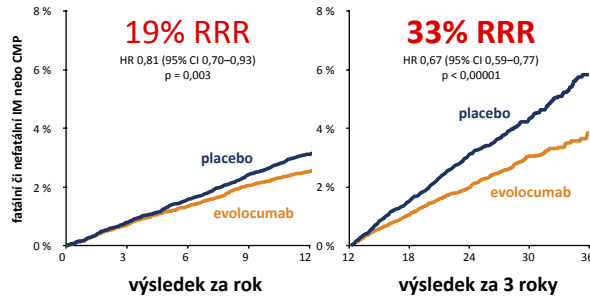
Lomitapid, schválený pro léčbu homozygotní familiární hypercholesterolemie, blokuje syntézu lipoproteinů v játrech. Současně působí na tvorbu chylomikronů a ovlivňuje tak hladiny cholesterolu i triglyceridů současně.

Volanesorsen, *antisense* apolipoprotein C3, byl zmíněn již výše při léčbě FCS. Dramaticky redukuje koncentrace triglyceridů u těžkých hypertriglyceridemií.

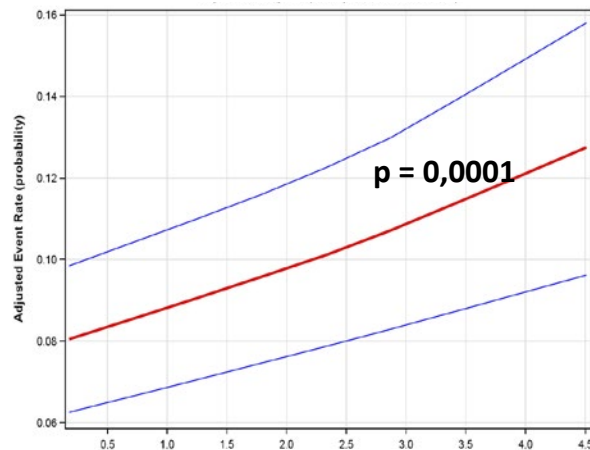
Pemafibrát představuje novou generaci fibrátů s lepší bezpečností i účinností. V současné době probíhá velká morbiditně-mortalitní klinická studie, jejíž výsledky jsou očekávány s napětím.

Co bude s inhibitory CETP, je opravdu těžké odhadnout. Tři z nich byly staženy z vývoje pro problémy s bezpečností nebo nedostatečný účinek. Na druhé straně studie REVEAL s **anacetrapibem** (30 tisíc nemocných v sekundární prevenci

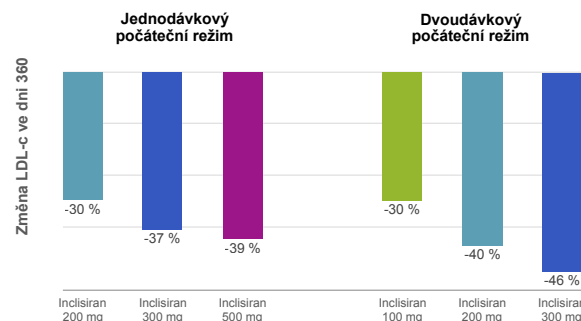
KVO) potvrdila nejen velmi pozitivní „lipidové účinky“ (tab. 1), především však došlo po 4 letech sledování ke statisticky významnému poklesu KVO o 9 %. To je více než v některých podobných studiích s dalšími hypolipidemiky, která se již běžně v praxi užívají. Výrobce se v současné době rozhoduje, zda bude uvádět přípravek na trh.



Obr. 4 Studie FOURIER s evolocumabem: fatální či nefatální IM a CMP po 12 a po 36 měsících (zdroj: Sabatine MS et al. American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session Late-Breaking Clinical Trial. Washington, D.C., 2017)



Obr. 5 Studie FOURIER závislost rizika kardiovaskulárních příhod na koncentraci LDL cholesterolu (zdroj: Giugliano RP. ESC Congress, Barcelona, 2017)



Obr. 6 Inclisiran 1x za rok a 2x za rok: redukce LDL cholesterolu ve dni 360

MÁME SE BÁT VELMI NÍZKÉHO CHOLESTEROLU?

Velmi častou otázkou kladenou v souvislosti s léčbou HLP a DLP je: Jak nízkou je dost nízkou (pro LDL)? A není významné snižování cholesterolu nebezpečné, když se jedná

Tab. 1 Studie REVEAL – lipidy

Vstupně	
HDL-c	1,0
LDL-c	1,6
Vstupně	
HDL-c	+43 %
LDL-c	-26 %
ApoB	-12 %
non-HDL-c	-17 %

o látku opravdu životně důležitou? Ponechám stranou ryzí akademičnost těchto dotazů, protože ani při současné léčbě nedosahuje většina nemocných cílových hodnot (15). Současné armamentarium hypolipidemik skutečně dokáže v kontrolovaných studiích při využití všech prostředků dosáhnout hodnot LDL-c < 0,5 mmol/l.

Zde je třeba opět uvést výsledky studie FOURIER (obr. 7). Nemocní v této studii byli rozděleni do 5 skupin. Jako referenční kvintil sloužila skupina pacientů s LDL-c > 2,6 mmol/l. Další kvintily pak byly charakterizovány stále nižším LDL-c. Skupina nemocných s nejnižšími hodnotami měla LDL-c < 0,5 mmol/l. Pokles LDL-c byl provázen přímo úměrným lineárním poklesem KV příhod. Při srovnání „nejvyšší“ a „nejnižší“ skupiny dosáhl pokles KV příhod 31 %. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky nejagresivnější léčby, respektive nejvýraznějšího poklesu LDL-c.

ZÁVĚR

Problematika poruch tukového metabolismu je velmi široká a předložený text je jen malým nahlédnutím do jejich tajů. Někteří, třeba americká NLA (National Lipid Association), považují klinickou lipidologii za samostatný obor, vydávají funkční licence, zavádějí atestace. Já se domnívám, že tato problematika má své kouzlo a nachází své uplatnění právě – nebo především – proto, že je součástí velké interny a měla by její součástí zůstat. Jedině tak bude zajištěn komplexní pohled na nemocného s poruchou tukového metabolismu. Je totiž ohrožen nejen manifestací aterosklerózy, ale i hepatopatií, dekompenzací diabetu a někteří pacienti (s těžkými hypertriglyceridemiemi) akutní pankreatitidou. A to nehovoříme o sekundárních HLP u hypotyreózy, o ovlivnění tukového metabolismu hormony v průběhu života ženy, o LDL aferéze ani o mnoha dalších aspektech problematiky HLP a DLP.

Literatura

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR et al. (eds.) The metabolic and molecular bases of inherited disease, vol. 3 (8th ed.). McGraw-Hill, New York, 2001: 2863–2914.
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445–466.
- Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6919–6923.
- Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 115: 552–555.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.

- 6. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al.** Evaluation of cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633–43.
- 7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
- 8. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al.** Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–2384.
- 9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.** 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- 10. Češka R a kol.** Familiární hypercholesterolemie. *Triton*, Praha, 2015.
- 11. Sahebkar A, Watts GF.** New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2013; 35: 1082–1098.
- 12. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al.;** Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- 13. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al.** National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129–169.
- 14. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE et al.** National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015; 9(Suppl. 6): S1–S122.
- 15. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al.** Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 485–494.
- 16. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al.** Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411–1416.
- 17. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA et al.** Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 547–555.
- 18. Pedersen TR, Kjeldshus J, Berg K et al.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- 19. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
- 20. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ et al.** Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: recommendations from an expert panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 880–890.
- 21. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO et al.** The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37: 536–545.
- 22. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al.** Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 598–607.
- 23. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al.** Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–2384.
- 24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.;** IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
- 25. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF et al.** Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114: 1729–1735.
- 26. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH.** PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50(Suppl.): S172–S177.
- 27. Cohen CJ, Boerwinkle E, Mosley TH et al.** Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
- 28. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD et al.** Effect of monoclonal antibody to PCSK9 on plasma LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108–1118.
- 29. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I.** Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251(3): 351–364.

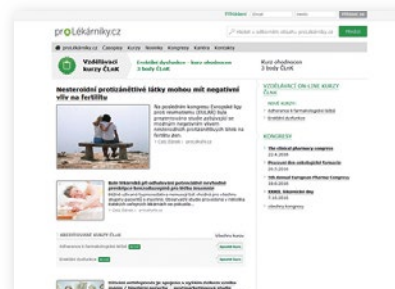
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Richard Češka, CSC., FACP, FEFIM
 3. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 1, 128 01 Praha 2
 Tel.: 224 962 946
 e-mail: richard.ceska@vfn.cz

pr  Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
 info@prolekarniky.cz
 MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
 Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Glykemická variabilita a mikrovaskulární komplikace diabetu

Martin Prázný, Jan Škrha, Jan Šoupal, Jan Škrha jr.

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 308–313

SOUHRN

Cévní komplikace diabetu vznikají jako následek neuspokojivé kompenzace diabetu v delším časovém horizontu. Kompenzaci diabetu a riziko komplikací obvykle hodnotíme podle hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, která ovšem nic nevyovídá o krátkodobém kolísání glykemie. Díky rozvíjejícím se možnostem kontinuálního monitorování glykemie máme nyní možnost podrobně hodnotit změny v koncentraci glukózy a vypočítat krátkodobou glykemickou variabilitu. V souvislosti s výzkumem krátkodobé glykemické variability je však nyní více zkoumáno i dlouhodobé kolísání kompenzace diabetu, které je hodnoceno podle variability HbA_{1c}.

Glykemická variabilita může mít vztah k oxidačnímu stresu, endotelové dysfunkci a zánětu, což jsou faktory podle současných názorů spojené s cévním poškozením. Tento přehledový článek shrnuje nedávné poznatky na poli glykemické variability a její možný vztah k mikrovaskulárním komplikacím u pacientů s diabetem 1. i 2. typu.

KLÍČOVÁ SLOVA

glykemická variabilita, variabilita HbA_{1c}, mikrovaskulární komplikace, diabetes 1. a 2. typu

SUMMARY

Prázný M., Škrha J., Šoupal J., Škrha jr. J. Glycemic variability and microvascular complications of diabetes.

Vascular complications of diabetes result from long lasting unsatisfactory glycemic control. We usually assess glycemic control based on the value of glycosylated hemoglobin HbA_{1c}. The glycosylated hemoglobin test, however, says nothing about short-term glycemic fluctuations. Recently, continuous monitoring of glycemia has enabled us an in-depth assessment of changes in glucose concentrations, called glycemic variability. Together with the research of short-term glycemic variability, also the study of long-term fluctuations in glycemic control based on HbA_{1c} variability has now intensified. Glycemic variability may be related to oxidation stress, endothelial dysfunction and inflammation, the factors traditionally associated with vascular damage. This overview summarizes the recent findings in the field of glycemic variability and its possible association with microvascular complications in patients with type 1 and type 2 diabetes.

KEYWORDS

glycemic variability, HbA_{1c} variability, microvascular complications, type 1 and type 2 diabetes mellitus

ÚVOD

Diabetes je spojen s častým výskytem cévního poškození, které vede k selhání orgánů a předčasně smrti. Obrovský dopad komplikací diabetu spustil rozsáhlý výzkum, který se v posledních letech významně zrychlil s tím, jak narůstá epidemie diabetu. Mikro- i makrovaskulární komplikace jsou u pacientů s diabetem významně urychleny následkem metabolických změn způsobených hyperglykemií. Nedávná analýza studie DCCT/EDIC potvrdila již dlouho známé pravidlo, že lepší krátkodobá a dlouhodobá kompenzace diabetu je spojena s nižším výskytem mikrovaskulárních komplikací (1).

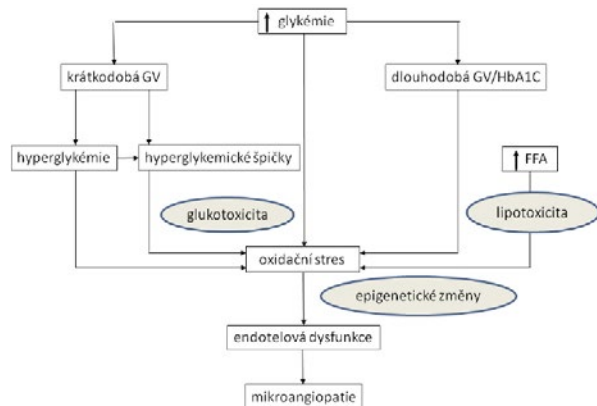
Průměrná kompenzace diabetu podle hodnoty HbA_{1c} je v současnosti hlavním parametrem, na jehož základě odhadujeme riziko diabetických komplikací. Zavedení kontinuální monitorace glukózy do klinické praxe přináší nové pohledy na hodnocení kompenzace diabetu a ukazuje, že musíme jít patrně daleko za rámec možnosti nyní běžně používaných glukometrů a HbA_{1c}. Glykemická variabilita je důležitým dynamickým parametrem kompenzace diabetu, ačkoli ještě nevíme, jak moc je klinicky významná. Následující přehled shrnuje výsledky publikací z posledních 2 let, které hodno-

tily glykemickou variabilitu ve vztahu k mikrovaskulárním komplikacím.

PATOGENEZE CÉVNÍCH KOMPLIKACÍ VE VZTAHU KE GLYKEMICKÉ VARIABILITĚ

Vysoká koncentrace glukózy vede k aktivaci oxidačního stresu. Ke zvýšené produkci superoxidového radikálu dochází zejména v mitochondriích (2). Přečasně zvýšené koncentrace glukózy mohou prostřednictvím vyšší míry oxidačního stresu způsobovat i epigenetické změny (3) (obr. 1). Endotelová dysfunkce je následkem oxidačního stresu vyvolaného vysokou intracelulární koncentrací glukózy (4, 5). Nad rámec prosté setrvalé hyperglykemie se může na rozvoji endotelové dysfunkce v cévním řečišti podílet rovněž kolísání glykemie (6, 7). Oscilující hodnoty glukózy vedou k vyšší oxidační zátěži buněk a způsobují větší poškození endotelu než pouhá setrvalá hyperglykemie (8, 9). Je zajímavé, že hypoglykemie (často spojená s vyšší mírou kolísání glukózy) může mít dokonce větší vliv na dysfunkci endotelu než samotná kolísající glykemie bez hypoglykemií (10). V experimentu

byl tento vliv ještě větší, když hypoglykemie následovala po hyperglykemii (11). Na cévním poškození se podílejí i další faktory. Kombinace lipotoxicity a glukotoxicity vedla ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku v mitochondriích a k dalšímu zhoršení funkce endotelu (12). Tento náleží je klinicky zajímavý a důležitý u pacientů s DM 2. typu, kde běžně nacházíme vyšší koncentraci volných lipidů.



Obr. 1 Schéma patogenního vlivu glykemické variability na mikrovaskulární poškození

Významnou terapeutickou výzvu představují postprandiální hyperglykemie. Ačkoli se názory na postprandiální glykemické fluktuace různí, jeden z konceptů naznačuje, že jsou patrně významnější, než se doposud soudilo. I krátká, rychle odeznívající postprandiální hyperglykemie dostačuje k aktivaci oxidačního stresu. Možný vliv postprandiální hyperglykemie na rozvoji chronických komplikací diabetu nedávno ve své práci diskutovali Ceriello et al. (13).

Glykemická variabilita má patrně významný přídavný efekt nad rámec působení setrvale vysoké glykemie, protože vede k vyšší oxidační zátěži organismu. Je považována za klíčový faktor v rozvoji endotelové dysfunkce a následných morfologických změn cévní stěny. Následně se otevírá otázka, zda je glykemická variabilita také nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj mikrovaskulárních komplikací.

PARAMETRY POUŽÍVANÉ K HODNOCENÍ GLYKEMICKÉ VARIABILITY

Pro hodnocení dlouhodobé variability glykemie je v současnosti nejlepším parametrem HbA_{1c}. Směrodatná odchylka (SD – *standard deviation*) nebo variační koeficient (CV – *coefficient of variation*) hodnot HbA_{1c} určují míru kolísání dlouhodobé kompenzace diabetu, ať už se jedná o periodické (např. sezónní) nebo jiné oscilace. Vyšší dlouhodobá variabilita kompenzace DM byla nalezena u pacientů s progredující aterosklerózou, retinopatií či nefropatií (14–16).

K hodnocení krátkodobé glykemické variability lze užít řadu parametrů. Při jejich výběru je nutné zohlednit i zdroj dat a informační význam, který poskytují. Některé parametry (např. MAGE a CONGA) jsou přímo koncipovány pro použití s daty získanými pomocí kontinuálního monitorování glukózy (CGM – *continuous glucose monitoring*) (17, 18). Vztah mezi jednotlivými parametry glykemické variability (GV) kalkulovanými z hodnot CGM byl nedávno analyzován u pacientů s DM 1. i 2. typu a byla nalezena silná korelace

mezi SD glukózy a výskytem hypoglykemií, což poukazuje na užitečnost hodnocení směrodatné odchylky v klinické praxi (19). SD a CV přináší pro běžnou klinickou praxi srozumitelnější informaci, navíc jsou to parametry, které lze jednoduše implementovat i do běžných glukometrů nebo softwaru, který s nimi pracuje.

Z klinického hlediska je důležité, že vysoké hodnoty SD a CV spolu s nízkou průměrnou glykemií naznačují vysoké riziko výskytu hypoglykemií. Současná data ukazují, že parametry krátkodobé i dlouhodobé GV je nutno dále zkoumat a že tyto parametry mohou být důležité pro výběr optimální léčebné strategie a také pro posouzení rizika chronických komplikací diabetu.

GLYKEMICKÁ VARIABILITA A HYPOGLYKEMIE

Vysoká GV zvyšuje riziko hypoglykemie zvláště tehdy, je-li průměrná glykemie blízko normálu či v normě. Pokud je kompenzace diabetu vyjádřena výbornou hodnotou HbA_{1c} spojenou s vysokou GV, může to pro pacienta představovat nebezpečnou situaci z hlediska rizika zvýšeného výskytu hypoglykemie. Riziko komplikací při nízké glykemii nemusí být založené jen na akutních následcích hypoglykemických epizod, ale může spočívat i v aktivaci mechanismů, které mohou vést až k cévním komplikacím.

Zvýšená glykemická variabilita může být také spojena s autonomní kardiovaskulární neuropatií a opakované hypoglykemické příhody představují důležitý rizikový faktor kardiovaskulárních příhod. I u pacientů s DM 1. typu je hypoglykemie významně spojená s poruchou variability srdečního rytmu, navíc i u pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění (20). V běžné klinické praxi by mělo být hodnocení rizika hypoglykemií vnímáno jako další parametr kompenzace diabetu a v případě, že je toto riziko vysoké, mělo by se zároveň neodkladně stát i terapeutickým cílem (21, 22).

Je známo, že pokles GV může vést rovněž k poklesu výskytu hypoglykemií (23). Zahrnout krátkodobou glykemickou variabilitu jako jeden z parametrů kompenzace diabetu a zároveň jako terapeutický cíl (spolu s rutinně zavedenou glykemií a HbA_{1c}) při běžné péči o pacienty s DM může být relativně jednoduché. Hlavním argumentem pro tuto změnu klinického přístupu může být i fakt, že vysoká glykemická variabilita prakticky znemožňuje (kvůli vyššímu riziku hypoglykemie) dosáhnout optimálního cílového pásma glykemie (24).

KLINICKÁ DATA

Experimentální a klinická data jasně potvrzují spojení mezi hyperglykemií a endotelovou dysfunkcí, která je považována za první krok k rozvoji chronických cévních komplikací. Význam glykemické variability v procesu rozvoje komplikací diabetu je v současnosti předmětem výzkumu. Výsledky tohoto zkoumání se však u pacientů s DM 1. a 2. typu liší a stejně tak jsou prezentována různá data při výzkumu dlouhodobé variability glykemie (HbA_{1c}) a krátkodobé glykemické variability (25). Proto jsou tyto výsledky diskutovány zvláště pro krátkodobou a dlouhodobou GV a také pro DM 1. a 2. typu. Přehled diskutovaných publikací je uveden v tab. 1.

1. DLOUHODOBÁ GLYKEMICKÁ VARIABILITA (VARIABILITA HbA_{1c})

Nedávno publikovaná metaanalýza hodnotila vliv dlouhodobé GV na retinopatii, nefropatii, makrovaskulární

Tab. 1 Publikace potvrzující možný význam krátkodobé a dlouhodobé glykemické variability na rozvoj cévních komplikací

Cévní komplikace	Před výkonem	Krátkodobá GV	Dlouhodobá GV
Retinopatie	T1DM	Šoupal J et al. (35) Lachin JM et al. (36) Kilpatrick ES et al. (37)	Chang Ch et al. (15) Gorst C et al. (26) Kilpatrick ES et al. (37) Hermann JM et al. (29) Hietala K et al. (30)
	T2DM	Gimeno-Orna JA et al. (38) Zoppini G et al. (39) Takao T et al. (40, 41)	Chang CH et al. (15) Hirakawa Y et al. (27)
Nefropatie	T1DM	Šoupal J et al. (35)	Gorst C et al. (26) Kilpatrick ES et al. (28) Nazim J et al. (31)
	T2DM	Jin SM et al. (43) Hou X et al. (44)	Gorst C et al. (26) Hsu CC et al. (42) Penno G et al. (33)
Neuropatie	T1DM	Šoupal J et al. (35) Bragd J et al. (45) Sharma D et al. (46) Samsom M et al. (47) Bellastella G et al. (48) Iwasaki S et al. (50)	
	T2DM	Xu F et al. (51)	Jun JE et al. (34)

příhody a mortalitu (26). Sedm studií u pacientů s DM 1. typu ukázalo asociaci variability HbA_{1c} s progresí renálního postižení a kardiovaskulárními příhodami. Analýza 13 studií u pacientů DM 2. typu (26) ukázala, že variabilita HbA_{1c} je spojená s vyšším výskytem jak renálního postižení, tak i makrovaskulárních příhod. Podobný vztah byl nalezen mezi dlouhodobou GV a makrovaskulárními komplikacemi u pacientů s DM 2. typu ve studii ADVANCE (27), zatímco pro krátkodobou GV byl ve stejné studii nalezen vztah s mikro- i makrovaskulárními komplikacemi.

Diabetická retinopatie a dlouhodobá GV

DM 1. typu

U pacientů s DM 1. typu ve studii DCCT Kilpatrick et al. (28) popsali významné zvýšení rizika retinopatie nejen s vyšší průměrnou hodnotou HbA_{1c}, ale také s jeho vyšší variabilitou. Zvýšení směrodatné odchylky HbA_{1c} o každé 1 % znamenalo více než dvojnásobné zvýšení rizika vývoje nebo progresu retinopatie. Velká německo-rakouská multicentrická analýza u 35891 pacientů pak ukázala, že variabilita HbA_{1c} je rizikovým faktorem pro diabetickou retinopatii nezávisle na průměrné kompenzaci diabetu (29).

Hietala et al. publikovali data ukazující, že riziko progresu diabetické retinopatie do stadia, kdy je nutné její laserové ošetření, závisí na variabilitě HbA_{1c} (30). Ve studii FinnDiane této autoři odhadli 5letou kumulativní incidenci laserového ošetření na 19 % pacientů v nejvyšším kvartilu dlouhodobé GV, zatímco v nejnižším kvartilu jen desetinu, což představuje o 60 % vyšší riziko. Podobně měli nemocní v nejvyšším kvartilu dlouhodobé GV zvýšené riziko proliferativní retinopatie ve srovnání s těmi s nízkou dlouhodobou GV (asi o 70 %).

DM 2. typu

U pacientů s DM 2. typu jsme nenalezli další publikace ukazující na možné spojení mezi dlouhodobou GV a retinopatií kromě již zmiňované studie ADVANCE (27). V té

byla popsána pouze významná lineární závislost SD HbA_{1c} s kombinovanými mikro- a makrovaskulárními příhodami, což jakékoli hodnocení asociace dlouhodobé GV a retinopatie velmi komplikuje.

Diabetická nefropatie a dlouhodobá GV

DM 1. typu

Podobně jako u retinopatie byl ve studii DCCT popsán také významně vyšší výskyt nefropatie se stoupající variabilitou HbA_{1c}. Pro každé zvýšení SD HbA_{1c} o 1 absolutní % riziko nefropatie stoupá o 80 % (28). U dětských pacientů s DM 1. typu byl v prospektivní studii o délce trvání 9 let nalezen významný vztah mezi rozvojem albuminurie a neuspokojivou a variabilní kompenzací DM hodnocenou podle variačního koeficientu HbA_{1c} (31).

DM 2. typu

U nemocných s DM 2. typu byla v prospektivní studii trvající 6,2 roku a zahrnující 821 pacientů nalezena progredující albuminurie u těch s vyšší dlouhodobou GV (32). SD HbA_{1c} byla nezávislým rizikovým faktorem spojeným s rozvojem albuminurie již po 2 letech sledování.

Ve velké kohortě pacientů v průřezové studii Penno et al. (33) popsali negativní ovlivnění albuminurie vysokou dlouhodobou GV nezávisle na průměrné hodnotě HbA_{1c}. Variabilita HbA_{1c} predikovala rozvoj makroalbuminurie a sníženou glomerulární filtraci u pacientů v pokročilých stádiích diabetické nefropatie.

Diabetická neuropatie a dlouhodobá GV

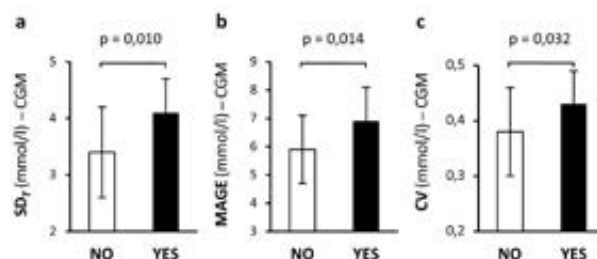
Periferní polyneuropatie a autonomní diabetická neuropatie jsou častými komplikacemi DM a nežádka se objevují již časně v jeho průběhu. Tyto komplikace však relativně často zůstávají nerozpoznané, někdy dokonce není ani proveden pokus je diagnostikovat a ani v klinických studiích obvykle neuropatie nebývá zahrnuta jako klinický cíl mezi

mikrovaskulární komplikace. Se stoupajícím zájmem o výzkum kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) jakožto potenciální komplikace přispívající k náhlé smrti ovšem můžeme v budoucnu očekávat více dat o GV a diabetické neuropatii.

Pro současný přehled jsme našli pouze jednu studii týkající se KAN a variability HbA_{1c} u pacientů s DM 2. typu; pro DM 1. typu nejsou k dispozici žádná data. V této studii byla zkoumána krátkodobá i dlouhodobá GV u 110 pacientů, variabilita HbA_{1c} ze 2 předcházejících let byla posouzena pomocí SD a CV a ukázala se významná asociace obou parametrů variability HbA_{1c} s přítomností KAN a s její závažností (34).

2. KRÁTKODOBÁ GLYKEMICKÁ VARIABILITA

Na našem pracovišti jsme zkoumali krátkodobou GV u pacientů s DM 1. typu z dat získaných při 2týdenní CGM. Zjistili jsme, že glykemická variabilita hodnocená podle SD, CV a MAGE byla u pacientů s mikroangiopatií vyšší než u pacientů bez cévních změn (obr. 2) (35).



Obr. 2 Porovnání krátkodobé glykemické variability u pacientů s DM 1. typu bez komplikací (NE, bílé sloupce) a s mikrovaskulárními komplikacemi (ANO, černé sloupce). Upraveno podle (35).

a) SD₁ - celková směrodatná odchylka koncentrace glukózy z CGM
b) MAGE - mean amplitude of glycaemic excursions
c) CV - variační koeficient

Diabetická retinopatie a krátkodobá GV

DM 1. typu

U pacientů s DM 1. typu ukazuje analýza studie DCCT, že ačkoli intenzifikovaná léčba inzulinem snížila riziko rozvoje diabetické retinopatie o 73 % ve srovnání se standardní léčbou, vyšší hodnoty HbA_{1c} a délka trvání DM vysvětlují pouze 11 % rizika diabetické retinopatie. To znamená, že musejí existovat ještě další faktory nezávislé na HbA_{1c}, které vysvětlí zbývajících 89 % (36).

Kilpatrick et al. (37) nenalezli žádné spojení mezi retinopatií a krátkodobou GV ve studii DCCT, nicméně tehdy byla GV vypočítána z 5-7bodových glykemických profilů, jež pacienti stanovovali každé 3 měsíce, což je dnes zjevně nedostačující. V naší publikované recentní observační průřezové studii u pacientů s DM 1. typu (35) měla skupina pacientů s diabetickou retinopatií významně vyšší GV počítanou z dat CGM ve srovnání s pacienty bez retinopatie. Podobně to platilo i pro ostatní mikrovaskulární komplikace.

DM 2. typu

U pacientů s DM 2. typu byla variabilita glykemie nalačno prediktorem rozvoje retinopatie ve studii, kterou provedli Gimeno-Orna et al. (38), zatímco ve studii VERONA nebyla nalezena žádná asociace glykemie nalačno s rozvojem či progresí retinopatie (39). Dvě japonské studie z jednoho pracoviště nicméně potvrdily asociaci mezi variabilitou gly-

kemie nalačno a proliferativní i neproliferativní retinopatií u nemocných s DM 2. typu (40, 41). Tyto závěry jsou v souladu se závěry práce, kterou publikovali Hsu et al. (42).

Diabetická nefropatie a krátkodobá GV

DM 1. typu

U DM 1. typu neexistuje dostatek dat týkajících se GV a diabetických komplikací. V naší již dříve zmiňované průřezové studii byla popsána vyšší krátkodobá GV (SD, CV, MAGE) u nemocných s mikroalbuminurií ve srovnání s pacienty s normální exkrecí albuminu, přestože průměrná hodnota HbA_{1c} byla v obou skupinách srovnatelná (35).

DM 2. typu

V případě DM 2. typu byla popsána významně zvýšená albuminurie u nemocných s vyšší GV hodnocenou podle SD a MAGE, nicméně při použití CV nebyl nalezen významný rozdíl. V této studii také nebyl prokázán nezávislý vztah mezi GV a albuminurií u pacientů s neuspokojivě kompenzovaným DM (43).

Postprandiální kolísání glykemie a jeho vztah ke glomerulární hyperfiltraci u pacientů s nově zjištěným diabetem převážně 2. typu ve věku nad 40 let zkoumali Hou et al. (44). Autoři našli významnou korelaci mezi glomerulární hyperfiltrací a GV pouze u dobře kompenzovaných pacientů s HbA_{1c} < 7 %, ale nikoli u osob s horší kompenzací.

Diabetická neuropatie a krátkodobá GV

DM 1. typu

V případě DM 1. typu pozorovali během 11letého sledování Bragđ et al. (45) ve své observační studii, že krátkodobá GV hodnocená z dat získaných pomocí selfmonitoringu byla prediktorem prevalence periferní neuropatie. Zároveň byla GV hraničně významným prediktorem incidence neuropatie. V naší průřezové studii u pacientů s DM 1. typu byla vyšší krátkodobá GV ve vztahu s porušeným vibračním citím (VPT) měřeným pomocí bioteziometru. Ve stejné studii byl nalezen pozitivní vztah mezi porušeným VPT a vyšší GV (35).

Autonomní diabetická neuropatie je častou a podceňovanou komplikací DM. Je známo, že prodloužené vyprazdňování žaludku může u pacientů s diabetickou gastroparézou zvýšit GV (46) a naopak akutní kolísání glykemie může u pacientů s DM 1. typu ovlivňovat motilitu žaludku (47). Zvýšená GV v pásmu hypoglykemie hodnocená podle CGM, rovněž u pacientů s DM 1. typu, byla nezávisle asociovaná s předčasnou ejakulací (48). Mechanismus tohoto jevu je nejasný, ale může být spojen se změnami v serotoninergní signalizaci (49). Jako nepřímý ukazatel kardiovaskulární autonomní neuropatie byla studována variabilita srdečního rytmu u 31 pacientů s DM. Mezi variabilitou intervalu R-R a různými parametry GV byl nalezen významný vztah jak ve dne, tak i v noci (50).

DM 2. typu

Diabetická neuropatie je velmi častou komplikací DM 2. typu a pacienti často mívají porušené vibrační cití již v době diagnózy DM, ačkoli jsou u nich hodnoty HbA_{1c} pouze mírně zvýšené. Krátkodobá GV byla zkoumána u pacientů s dobře kompenzovaným DM 2. typu (HbA_{1c} < 7 %), přičemž nemocní se známou neuropatií měli významně vyšší GV hodnocenou podle SD a MAGE ve srovnání s těmi bez neuropatie (51). V této studii byl MAGE pro diabetickou polyneuropatii nezávislým rizikovým faktorem.

V jiné studii byla u pacientů s DM 2. typu zkoumána krátkodobá GV ze 3 dnů CGM a dlouhodobá variabilita HbA_{1c} ve vztahu ke KAN. Multivariační analýza ukázala významnou

nezávislou asociací krátkodobé GV s přítomností autonomní neuropatie (34).

ZÁVĚR

Riziko mikrovaskulárních komplikací DM souvisí s kompenzací diabetu a je ovlivněno také faktory genetickými, epigenetickými a zevními vlivy. Výsledky experimentálních a klinických studií naznačují, že na mechanismech vedoucích k rozvoji cévního poškození se může podílet rovněž kolísání glykemie. Prospektivní randomizovaná klinická studie potvrzující GV jako nezávislý rizikový faktor diabetické mikroangiopatie však zatím chybí.

Z námi zpracovaného přehledu vyplývá, že existují poměrně významná data, jež potvrzují vztah mezi zvýšenou variabilitou HbA_{1c} a rozvojem a progresí diabetické retinopatie u pacientů s DM 1. typu. U pacientů s DM 2. typu dostupná data neumožňují tento nálezkou potvrdit, na druhou stranu zde některé studie naznačují možné spojení mezi retinopatií a zvýšenou variabilitou glykemie nalačno.

Několik studií ukazuje na určité spojení mezi variabilitou HbA_{1c} a diabetickou nefropatií u pacientů s DM 1. i 2. typu, a to již velmi časně v průběhu jejich sledování. U pacientů s diabetem 1. typu bylo toto spojení potvrzeno i u pediatrické populace. Data týkající se krátkodobé GV a nefropatie jsou však nedostačující a opět chybí zejména jakákoli prospektivní studie u pacientů s DM 1. typu.

Nenalezli jsme žádné studie porovnávající dlouhodobou GV a diabetickou neuropatii u pacientů s DM 1. typu. U DM 2. typu byla variabilita HbA_{1c} asociovaná s přítomností a závažností KAN. Naopak krátkodobá glykemická variabilita byla ve vztahu s různými formami diabetické neuropatie u pacientů s DM 1. i 2. typu, což naznačuje, že nervový systém může být k rychlému kolísání glykemie a k hypoglykémii obzvláště citlivý. Stejně jako v předchozích případech však nejsou k dispozici žádná prospektivní data založená na hodnocení CGM.

Významný přínos ve výzkumu krátkodobé glykemické variability budou mít prospektivní randomizované klinické studie. FLAT-SUGAR je pilotní studií, která měla za cíl porovnání dvou terapeutických strategií ke snížení krátkodobé GV u pacientů s DM 2. typu. Výsledky této pilotní studie ukázaly, že léčba agonistou receptoru pro GLP-1 snížila hmotnost a GV. Dalšími cílovými ukazateli byly kardiovaskulární rizikové faktory, albuminurie a změny na EKG (52). Tyto výsledky by měly pomoci naplánovat rozsáhlejší prospektivní studii zaměřenou na redukci GV a taková studie je z etického hlediska proveditelná, protože extrémně vysoká GV a velmi časté hypoglykemie se u moderně léčených pacientů s DM 2. typu nevyskytují příliš často. Zároveň s klinickými studiemi jsou vyvíjeny nové experimentální postupy k hodnocení důsledků glykemické variability (53).

Hodnocení krátkodobé GV a jejího možného vztahu k mikrovaskulárním komplikacím je u pacientů s DM 1. typu výrazně komplikovanější. Jakýkoli dlouhodobý výzkum vlivu krátkodobé GV u pacientů s DM 1. typu by vyžadoval design tvořený dvěma větvemi pacientů s podobnou kompenzací, ale odlišnou GV (vysokou a nízkou). Vysoká glykemická variabilita a extrémní kumulace hypoglykemií není u pacientů s DM 1. typu nijak vzácná. Protože je dnes jasné, že následky hypoglykemií mohou být fatální, může být z etických důvodů jen těžko akceptovatelné vysokou GV neinterventovat a nesnažit se snížit výskyt hypoglykemií, i kdyby měla tato intervence proběhnout pouze pomocí cílené edukace a reedukace. Je tedy

možné, že tento typ studie nebude u pacientů s diabetem 1. typu nikdy proveden.

Publikace byla podpořena grantem AZV MZ ČR č. 15-26705A a výzkumným projektem P25/LF1/2 Univerzity Karlovy v Praze.

Literatura

- Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM.** Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA_{1c} values and to retinopathy, nephropathy and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014; 63: 282–290.
- Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications – a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
- El-Osta A, Brasacchio D, Yao DC et al.** Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med* 2008; 205: 2409–2417.
- Wang L, Wang J, Fang J et al.** High glucose induces and activates Toll-like receptor 4 in endothelial cells of diabetic retinopathy. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 89.
- De Nigris V, Pujadas G, La Sala L et al.** Short-term high glucose exposure impairs insulin signaling in endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 114.
- Monnier L, Mas E, Ginot C et al.** Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681–1687.
- Zhang XG, Zhang YQ, Zhao DK et al.** Relationship between blood glucose fluctuation and macrovascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3593–3600.
- Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al.** Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349–1354.
- Schisano B, Tripathi G, McGee K et al.** Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia* 2011; 54: 1219–1226.
- Pena AS, Couper JJ, Harrington J et al.** Hypoglycemia, but not glucose variability, relates to vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 457–462.
- Ceriello A, Novials A, Ortega E et al.** Hyperglycemia following recovery from hypoglycemia worsens endothelial damage and thrombosis activation in type 1 diabetes and in healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 116–123.
- Kumar B, Kowluru A, Kowluru RA.** Lipotoxicity augments glucotoxicity-induced mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2985–2992.
- Ceriello A, Kilpatrick ES.** Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl. 2): S272–S275.
- Yang HK, Kang B, Lee SH et al.** Association between hemoglobin A1c variability and subclinical coronary atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2015; 29: 776–782.
- Chang CH, Chuang LM.** Glycated hemoglobin variability and retinopathy progression in type 1 diabetes: is month-to-month instability a better predictor? *J Diabetes Investig* 2014; 5: 149–151.
- Cheng DS, Fei Y, Liu Y et al.** HbA_{1c} variability and the risk of renal status progression in diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e115509.
- Kohner KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E.** Utility of different glycaemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes* 2015; 6: 17–29.
- Service FJ.** Glucose variability. *Diabetes* 2013; 62: 1398–1404.
- Saisho Y, Tanaka C, Tanaka K et al.** Relationships among different glycaemic variability indices obtained by continuous glucose monitoring. *Primary Care Diabetes* 2015; 9: 290–296.
- Jaiswal M, McKeon K, Comment N et al.** Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2616–2621.
- Hirsch IB.** Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 2015; 38: 1610–1614.
- Rodbard D.** Evaluating quality of glycaemic control: graphical displays of hypo- and hyper-glycemia, time in target range, and mean glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 56–62.

- 23. Niskanen L, Virkamäki A, Hansen JB, Saukkonen T.** Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: evidence from the PREDICTIVE study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: e15–e18.
- 24. Cryer PE.** Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocr Pract* 2008; 14: 750–756.
- 25. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R et al.** Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 273–284.
- 26. Gorst C, Kwak CS, Aslam S et al.** Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38: 2354–2369.
- 27. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S et al.** Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 2359–2365.
- 28. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL.** A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2198–2202.
- 29. Hermann JM, Hammes HP, Rami-Mehar B et al.** HbA_{1c} variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a German/Austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS One* 2014; 9: e91137.
- 30. Hietala K, Waden J, Forsblom C et al.** HbA_{1c} variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56: 737–745.
- 31. Nazim J, Fendler W, Starzyk J.** Metabolic control and its variability are major risk factors for microalbuminuria in children with type 1 diabetes. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 83–89.
- 32. Hsu CC, Chang HY, Huang MC et al.** HbA_{1c} variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 3163–3172.
- 33. Penno G, Solini A, Bonora E et al.** HbA_{1c} variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2013; 36: 2301–2310.
- 34. Jun JE, Jin SM, Baek J et al.** The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 70–78.
- 35. Šoupal J, Škrha Jr J, Fajmon M et al.** Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 198–203.
- 36. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM et al.** Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001.
- 37. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL.** The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1486–1490.
- 38. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM.** Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 2003; 17: 78–81.
- 39. Zoppini G, Verlato G, Targher G et al.** Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2 diabetes? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 334–339.
- 40. Takao T, Ide T, Yanagisawa H et al.** The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: 296–302.
- 41. Takao T, Ide T, Yanagisawa H et al.** The effects of fasting plasma glucose variability and time dependent glycemic control on the long-term risk of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: e40–e42.
- 42. Hsu CR, Chen YT, Sheu WHH.** Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J Diabetes Complicat* 2015; 29: 302–306.
- 43. Jin SM, Kim TH, Baek SOJ et al.** Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2015; 32: 274–279.
- 44. Hou X, Wang C, Wang S et al.** Fluctuation between fasting and 2-H postload glucose state is associated with glomerular hyperfiltration in newly diagnosed diabetes patients with HbA_{1c} < 7%. *PLoS One* 2014; 9: e111173.
- 45. Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB et al.** Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose selfmonitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34: 612–616.
- 46. Sharma D, Morrison G, Joseph F et al.** The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetologia* 2011; 54: 2768–2770.
- 47. Samsom M, Akkermans LM, Jebbink RJ et al.** Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type 1 diabetes mellitus. *Gut* 1997; 40: 641–646.
- 48. Bellastella G, Maiorino MI, Olita L et al.** Premature ejaculation is associated with glycemic control in type 1 diabetes. *J Sex Med* 2015; 12(1): 93–99.
- 49. Martín-Cora FJ, Fornal CA, Metzler CW, Jacobs BL.** Insulin induced hypoglycemia decreases single-unit activity of serotonergic medullary raphe neurons in freely moving cats: relationship to sympathetic and motor output. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 722–734.
- 50. Iwasaki S, Kozawa J, Fukui K et al.** Coefficient of variation of R-R interval closely correlates with glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-depleted patients with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2015; 109: 397–403.
- 51. Xu F, Zhao L, Su J et al.** The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA_{1c}. *Diabet Metab Syndr* 2014; 6: 139–145.
- 52. Probstfield JL, Hirsch I, O'Brien K et al.;** The FLAT-SUGAR Trial investigators. Design of FLAT-SUGAR: randomized trial of prandial insulin versus prandial GLP-1 receptor agonist together with basal insulin and metformin for high-risk type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1558–1566.
- 53. Kuricová K, Pácal L, Šoupal J et al.** Effect of glucose variability on pathways associated with glucotoxicity in diabetes: evaluation of a novel in vitro experimental approach. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 114: 1–8.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 120 00 Praha 2

Tel.: 224 966 692

e-mail: mpra@if1.cuni.cz

Nové směřování chirurgické léčby obezity a některých metabolických onemocnění

Martin Fried

OB klinika, a. s. – centrum pro léčbu obezity a metabolických onemocnění, Praha
1. chirurgická klinika – klinika hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 314–318

SOUHRN

Česká republika se díky dlouhodobé tradici úzké spolupráce obezitologů a chirurgů řadí na přední evropské příčky v poskytování vysoce kvalitní komplexní mezioborové péče nemocným obezitou a s ní souvisejících metabolických onemocnění. Největší vliv na rozvoj bariatricko-metabolické chirurgie v českých zemích měla bezesporu pražská 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze. Mezi velké úspěchy české bariatrické patří některá mezinárodní prvenství a také postavení oboru v mezinárodním kontextu. Článek tyto priority a uznání zmiňuje podrobněji.

Ve svých historických začátcích měla chirurgická léčba obezity prakticky jediný terapeutický cíl, a to zajistit výrazné váhové úbytky u vysoce obézních pacientů, u kterých nedošlo ke snížení hmotnosti konzervativní léčbou. Na začátku nového tisíciletí ovšem získávají mnohem důležitější místo indikace k chirurgickému zákroku s primárním cílem zlepšení či úplné remise některých s obezitou spojených nebo obezitou způsobených metabolických onemocnění, zejména diabetu 2. typu. Rodí se tak metabolická chirurgie, u níž je kritériem léčebného úspěchu nikoli váhová redukce, ale efektivní ovlivnění metabolického onemocnění, a to prakticky u všech stupňů obezity.

Kromě zásadního posunu bariatrické chirurgie směrem k metabolické získává v posledním desetiletí na zásadní důležitosti i hledisko šetrnosti výkonů (od miniinvazivních a laparoskopických k ještě méně invazivním výkonům), ať již z hlediska perioperační zátěže nebo důrazu na provádění anatomicky co nejšetrnějších a co nejméně nevratných zákroků. Projevuje se to zkoušením a zaváděním stále nových operačních postupů.

KLÍČOVÁ SLOVA

multidisciplinární spolupráce, obezita, bariatrická chirurgie, metabolická chirurgie

SUMMARY

Fried M. New trends in bariatric and metabolic surgery

Czech Republic may be counted among the leading European countries in regards of the level of delivered high quality multidisciplinary care in treatment of obesity and obesity related metabolic diseases. The 1st Faculty of Medicine (Charles University) and the Faculty General Hospital in Prague played the most important role in the development of bariatric and metabolic surgery in the Czech Republic. Czech bariatric surgery achieves great successes both on national and international levels. Just to mention some of them: M. Fried and M. Pešková were among the very first worldwide to implant the non-adjustable gastric banding laparoscopically in 1993, the Czech Republic was among the seven Countries to establish the International Federation for the Surgery of Obesity /IFSO/ (Fried in 1995), to organize the first IFSO World Congress in Prague (1996), to co-establish the IFSO-European Chapter in Prague (2004), to implant the first SAGB VC worldwide (Fried, Doležalová, 2007), to organize the first European Workshop on Gastric Plication (Fried, Doležalová, 2010), to co-lead development of the European Interdisciplinary Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery (Fried et al., 2013), and many others.

In the beginning of bariatric surgery, the almost only indication criterion for operation was the criterion of weight loss. On the turn of the Century metabolic surgery gradually gained importance. The most important indication criterion for metabolic operations started to be improvement and/or resolution of obesity related co-morbidities, such as type 2 diabetes mellitus. Thus, the criterion of successful treatment shifted from weight loss towards improvement and resolution of metabolic diseases regardless the body mass index. In conjunction with importance of metabolic surgery, more emphasis is given to lowering the invasiveness of so far available minimally invasive/laparoscopic approaches from the perioperative perspective as well as from the anatomically sparing/reversible surgeries.

KEYWORDS

multidisciplinary cooperation, obesity, therapy, bariatric surgery, metabolic surgery

ÚVOD

Česká republika se díky dlouhodobé a silné tradici úzké spolupráce obezitologů a chirurgů řadí na přední evropské příčky v poskytování vysoce kvalitní a komplexní mezioborové péče nemocným s obezitou a s ní souvisejícími metabolickými onemocněními.

Bez nadsázky lze konstatovat, že obor obezitologie a bariatricko-metabolické chirurgie díky mnoha předním českým odborníkům přesáhl svým věhlasem a vědeckým přínosem

nejen hranice České republiky, ale i Evropy a má své pevné místo v celosvětovém měřítku. Jak došlo k této výjimečné situaci, kterou nám mohou závidět v mnoha evropských státech?

Na rozdíl od mnoha jiných států se ve vývoji české obezitologie a bariatrické chirurgie od počátku projevovala jako zásadní a velmi přínosná úzká spolupráce mezi obezitology a chirurgy zabývajícími se operační léčbou obezity. Cílem výkonů na žaludku a zejména na tenkém střevu je omezit

množství přijímané potravy (zmenšením objemu žaludku) nebo snížit absorpci živin (zkrácením délky zažívací trubice, se kterou je potrava v kontaktu při průchodu trávicím traktem).

OD LÉČBY OBEZITY K MEZIOBOROVÉ SPOLUPRÁCI

Historicky obezitu, respektive „chorobné hromadění tuku“ popsal již koncem 19. století jeden ze zakladatelů českého vnitřního lékařství, profesor Josef Thomayer. Ve 20. letech 20. století zkoumal na lékařské fakultě pražské německé univerzity profesor Artur Biedl syndrom adipozogenitální dystrofie (později nazvaný jako Bardetův-Biedlův syndrom) a o několik let později navrhl profesor Josef Charvát na tehdejší dobu velmi moderní dietu pro léčbu obezity známou pod označením „Charvátova dieta“ (1).

Od 50. a 60. let 20. století se pak datuje úspěšná a velmi pokroková mezioborová spolupráce českých internistů a chirurgů při léčbě obezity, reprezentovaná například jmény Jiří Šonka, Marie Pešková, Ratmír Rath, Jaromír Sváček a dalšími. Na tehdejší dobu se jednalo, zejména z dnešního pohledu, o přelomovou, průkopnickou a osvědčenou mezioborovou spolupráci při komplexní léčbě obezity. Na tuto ojedinělou spolupráci navázala a dále ji prohloubila nynější generace internistů-obezitologů, endokrinologů, diabetologů a bariatrických chirurgů, kteří byli spolupracovníky a nezřídka i žáky výše zmíněných lékařů.

Střediskem výzkumu a léčby obezity se tehdy stala především 1. lékařská fakulta UK v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, a to díky 3. interní klinice (prof. Jiří Šonka, prof. Štěpán Svačina), 4. interní klinice (doc. Vojtěch Hainer, prof. Marie Kunešová) a 1. chirurgické klinice (prof. Marie Pešková, prof. Martin Fried, prof. Mojmír Kasalický) (2). Dalšími centry, jež se zabývala problematikou obezity, byly například Ostrava (prof. Rajko Doleček), 3. LF UK (prof. Vladimír Štich), později také další centra například ve fakultních nemocnicích v Motole, Hradci Králové, Plzni a Brně.

Největší vliv na rozvoj bariatricko-metabolické chirurgie v českých zemích měla bezesporu pražská 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze. Od první poloviny 80. let 20. století nejvíce – tehdy čistě bariatrických – operací prováděla profesorka Pešková na 1. chirurgické klinice. Měl jsem to štěstí být jejím žákem a účastnit se jak interdisciplinárních diskusí a obezitologických indikačních seminářů, tak i jako chirurgický sekundář asistovat při většině těchto operací. Prof. Štěpán Svačina, tehdy sekundář na 3. interní klinice, byl zase tehdejší přednostou kliniky prof. Vladimírem Pacovským přidělen k prof. Šonkovi a podílel se jak na léčbě, tak i na indikacích obézních pacientů právě k bariatrickým výkonům. Na metabolické jednotce 3. interní kliniky byl zřízen i speciální pokoj pro hospitalizace obézních, podobně jako tomu bylo na obezitologické jednotce 4. interní kliniky. Obezitologové z 1. LF UK a VFN se tak významně podíleli na tehdy průkopnické mezioborové spolupráci s bariatrickými chirurgy. Tato opravdu unikátní konstelace a mezioborová spolupráce přispěla k velmi rychlému rozvoji bariatrické chirurgie v celé zemi a k jejímu dnešnímu uznávanému a respektovanému postavení v evropském i celosvětovém měřítku.

Za zmínku stojí – alespoň na několika příkladech – ilustrativně nevšední postavení české bariatrie, která si vydobyla výjimečné uznání, jehož by s největší pravděpodobností

nebylo možné dosáhnout bez přímého přispění mnoha osobností z jiných než chirurgických specializací: prof. Šonky, prof. Svačiny, doc. Hainera, prof. Kunešové a mnoha dalších. Mezi velké úspěchy a uznání české bariatrie patří některá mezinárodní prvenství a obecné postavení české bariatrie v mezinárodním kontextu. Lze zmínit například prioritní laparoskopickou implantaci neadjustabilní gastrické bandáže (Fried, Pešková, 1993) na 1. chirurgické klinice 1. LF UK a VFN v Praze, založení *International Federation for the Surgery of Obesity* (IFSO), kde byla Česká republika mezi 7 zakládajícími členy z celého světa (Fried, 1995), uspořádání prvního světového kongresu IFSO v Praze (1996), založení evropské sekce IFSO v Praze (2004), světově prioritní implantace adjustabilní gastrické bandáže (SAGB VC) (Fried, Doležalová, 2007), pořádání prvního evropského edukačního workshopu pro nově zaváděnou bariatricko-metabolickou operaci – plikaci žaludku (Fried, Doležalová, 2010), vedoucí autorství interdisciplinárních evropských závazných doporučení pro metabolickou a bariatrickou chirurgii (Fried et al., 2013) (3) a bylo by možné jmenovat řadu dalších.

VÝVOJ BARIATRICKÉ CHIRURGIE

Ve svých historických začátcích měla chirurgická léčba obezity prakticky jediný terapeutický cíl, a to zajistit výrazné váhové úbytky u vysoce obézních pacientů, u kterých nedošlo ke snížení hmotnosti konzervativní léčbou (zejména dietním a pohybovým režimem). Profilovala se tedy indikačně jako „bariatrická“ chirurgie, kde hlavním (a v podstatě jediným) kritériem úspěchu léčby bylo absolutní množství redukováných kilogramů, resp. redukováne nadváhy, a změna *body mass indexu* (BMI). Toho tehdy bylo možné dosáhnout pouze dvěma známými chirurgickými způsoby, a to buď zmenšením obsahu (objemu) žaludku jeho předělením ve vertikální nebo horizontální směru (horizontální a vertikální gastroplastiky, gastrický *bypass*, později *sleeve* gastrektomie a plikace žaludku), nebo vyřazením části tenkého střeva z pasáže potravy (například jejuno-ileální bypassy či biliopancreatická diverze) (4).

Trend zmenšení objemu žaludku se dále technicky vyvíjel směrem k tzv. gastrické bandáži, zprvu prováděné jako „neadjustabilní“, spočívající v umístění pásku (pletené, později např. Gore-Tex cévní protězy) v horní třetině žaludku a jeho stažení na v průběhu operace definovaný průměr, bez možnosti jakékoli další pooperační regulace (5). Později byla bandáž žaludku zdokonalena tím, že bylo možné regulovat průměr zúžení žaludku i pooperačně, plněním či evakuací balónku umístěného na vnitřní straně bandáže obrácené ke stěně žaludku, pomocí podkožně umístěného port-katétru spojeného s balónkem bandáže tenkou hadičkou vedoucí z podkoží do peritoneální dutiny k bandáži. Tak vznikla adjustabilní gastrická bandáž, k jejímuž největšímu rozšíření došlo s nástupem laparoskopického operování.

Laparoskopický přístup byl přitom na počátku 90. let původně považován u obézních pacientů za kontraindikovaný. Postupem několika let se však prokázala výhodnost a šetrnost laparoskopických operací právě u rizikových, obézních pacientů (6). Adjustabilní gastrická bandáž pak byla ideální operací pro laparoskopické provedení, a tak její zlatá éra trvala od poloviny 90. let téměř dvě desetiletí. I nyní, přes výrazný pokles počtu implantací bandáže žaludku, má tato metoda u části bariatrických pacientů své indikační opodstatnění a uplatnění.

VÝVOJ METABOLICKÉ CHIRURGIE

Na přelomu tisíciletí se začala tvořit a rychle i prosazovat zcela nová koncepce chirurgických intervencí u různých stupňů obezity. V menší míře zůstávají zachovány původní čistě „bariatrické“ indikace k operacím mající za prvotní terapeutický cíl redukci váhy nemocného. Mnohem důležitější místo však získávají indikace k chirurgickému zákroku s primární indikací zlepšení či úplné remise některých (často samozřejmě s obezitou spojených nebo obezitou způsobených) metabolických onemocnění, zejména diabetu 2. typu. Tak se rodí metabolická chirurgie, u níž je kritériem léčebného úspěchu nikoli váhová redukce, ale efektivní ovlivnění metabolického onemocnění, a to prakticky u všech stupňů obezity a v individuálně indikovaných případech, dokonce u pacientů s pouhou nadváhou (7).

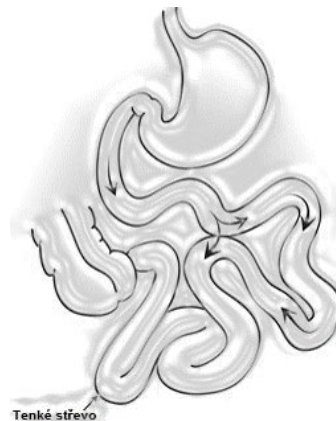
Hlavní složkou terapeutického působení je podle dnešních znalostí především vyvolání změn v inkretinové sekreci, v metabolismu žlučových kyselin, ve funkci a cyklu beta-buněk pankreatu a mnoha dalších, které vedou k výrazným změnám v glukózovém metabolismu, ke snížení inzulínové rezistence organismu, ke zlepšení funkce beta-buněk pankreatu, ke změnám v oblasti genové exprese a řadě dalších pozitivních změn nejen na buněčné, ale i nižší úrovni. Klasickými představiteli metabolických operací jsou například žaludeční *bypass* (a jeho modifikace), *sleeve* gastrektomie, biliopankreatická diverze (a její modifikace). Výsledky léčby metabolickými výkony jsou natolik imponující, že mnoho národních i mezinárodních vědeckých organizací – za všechny jmenujme alespoň *American Society for Bariatric Surgery* (ASBS) a *International Federation for the Surgery of Obesity* (IFSO) – změnily své oficiální názvy a zařadily do nich „metabolický“ přívlastek.

Budeme-li s datováním vzniku metabolické chirurgie u pacientů s nadváhou či obezitou zcela přesní, je třeba se vrátit do roku 1978, kdy dva američtí lékaři, Henry Buchwald a Richard L. Varco, vydali knihu s názvem „Metabolic Surgery“ (8), ve které metabolickou chirurgii velmi precizně a dodnes platně definují a popisují. V roce 1995 pak další velmi významný americký bariatrický chirurg Walter Pories publikuje v *Annals of Surgery* (9) historický, přelomový článek: „Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus“. Dalšími výzkumy a studii v této oblasti se významná část těžší práce (nyní již bariatrických a metabolických) chirurgů přesunula do oblasti léčby zejména obézních diabetiků 2. typu, ale i těch s pouhou nadváhou.

Spolu s tímto trendem se objevuje řada nových operačních postupů, které lze rozdělit do dvou skupin. V první z nich jsou operace, jejichž terapeutická účinnost se projevuje synchronně jak v signifikantní redukci váhy nemocného, tak i ve zlepšení či úplné remisi diabetu. Do druhé lze zařadit operace, které jsou primárně zaměřeny na zlepšení metabolického onemocnění a váhové úbytky jimi vyvolané jsou jen mírné nebo téměř žádné. Z takto nově prováděných operací lze jen pro příklad zmínit tzv. biliopankreatickou diverzi – duodenální *switch* (BPD-DS a její modifikace), ileální interpozici, duodenojejunální diverzi, částečnou jejunální diverzi (PJD) nebo embolizaci levé gastrické arterie. Bylo by však možné jmenovat i řadu dalších inovativních postupů.

Kromě zásadního posunu bariatrické chirurgie směrem k metabolické získává v posledním desetiletí na zásadní důležitosti i hledisko šetrnosti zákroku (od miniinvazivních, laparoskopických k ještě méně invazivním výkonům), ať již

z hlediska perioperační zátěže, tak i důrazem na provádění anatomicky co nejméně nevratných operací. Projevuje se to hledáním nových operačních postupů jak v dnes již klasické – laparoskopické bariatricko-metabolické – chirurgii (např. plikace žaludku [10], parciální jejunální diverze [při níž se spojí stranou ke straně orální a aborální části tenkého střeva tak, že část potravy prochází nově vytvořeným zkratem rychleji do aborální části ilea a zbývající část potravy prochází původní délkou tenkého střeva] – obr. 1 [11]), tak i posunem směrem k endoskopickým – endoluminálním výkonům.



Obr. 1 Schéma parciální jejunální diverze s naznačeným průchodem potravy „zkrácenou“ cestou i celou délkou tenkého střeva

Odhlédneme-li od zatím relativně neúspěšných snah o masovější rozšíření operačního přístupu NOTES (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*) (obr. 2), kterým lze provádět některé zákroky pomocí transvaginálního, transanálního či transgastrického přístupu, značnou popularitu v metabolické chirurgii v minulosti získala čistě endoluminální operace *EndoBarrier* (gastroskopické zavedení polyethylenové rukávy do duodena tak, že v prvních úsecích jejunu je oddělena potrava procházející vnitřkem rukávy, od střešní stěny) (obr. 3). Kvůli některým komplikacím vznikajícím zejména v důsledku ukotvení rukávy v duodenu se nyní s dalším použitím čeká na inovaci *EndoBarrier*.

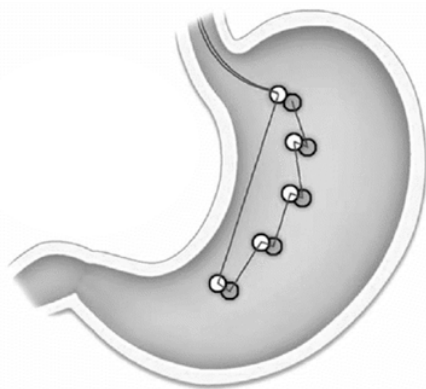


Obr. 2 Schéma transanálního a transgastrického endoskopického zákroku Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) (zdroj: www.ideasforsurgery.com)



Obr. 3 EndoBarrier – polyethylenový rukáv zavedený do duodena a proximálního jejunum, oddělující potravu od styku se střešní sliznicí (zdroj: www.e-ce.org)

Dalším z těchto velmi málo invazivních výkonů, které rychle získávají na oblibě, je endoluminálně provedená plikace žaludku například platformou *OverStitch*, která rozsahem (délkou) zúžení žaludku vytváří sice kratší a menší (nižší) val/hřeben do lumina žaludku zahrnuté tkáně než laparoskopická plikace žaludku, ale jinak je zákrok podobný laparoskopické plikaci žaludku (obr. 4).



Obr. 4 Schéma endoluminální plikace žaludku (zdroj: www.e-ce.org)

Systém *GI Windows* je dalším z možných endoluminálních postupů, kdy simultánním gastroscopickým a kolonoskopickým přístupem lze na bázi magnetů spojit dva kroužky zavedené do různých částí tenkého střeva, jejich pomocí metodou postupného a pomalého „dekubitu/proležení“ dojde k vytvoření střevního zkratu s částečnou diverzí potravy (zkrátí se tím pasáž části potravy zažívacím traktem). Styk méně natrávené potravy s distálnějšími úseky tenkého střeva vyvolává inkretinovou odpověď, která zvyšuje inzulínovou senzitivitu. Jde opět – podobně jako u endoluminální plikace – o zákrok podobný již výše popsané laparoskopické partiální jejunální diverzi (PJD).

Zkoumanou alternativou by mohl být rovněž takzvaný *resurfacing duodenální mukózy (DMR)*, kdy pomocí kapaliny o vysoké teplotě zavedené speciálním katétrem do duodena dochází k destrukci povrchových vrstev jeho sliznice provázené metabolickým, antidiabetickým efektem.

Jinou velmi málo invazivní metodou zkoumanou v klinických studiích je gastrická stimulace (obr. 5). Ta se provádí pomocí elektrod zavedených k vagovým nervovým vláknům, ať již v oblasti abdominálního jícnu nebo v oblasti těla žaludku. Elektrody vedou stimulující výboje generované z podkožně uložené baterie, velmi podobné zdroji energie pro běžné kardiostimulátory. Frekvenci, amplitudu i další parametry stimulace lze po laparoskopickém zavedení elektrod celkem jednoduše programovat a tím ovlivňovat nástup pocitu sytosti.

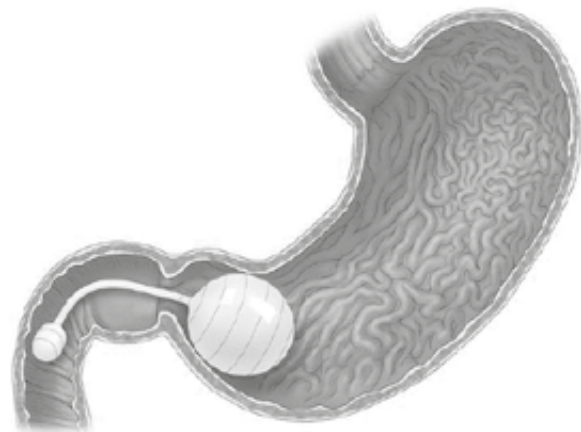


Obr. 5 Gastrická elektrostimulace (zdroj: www.medgadged.com)

Pro nemocné obezitou, jejichž zdravotní stav neumožňuje provedení zákroku spojeného s nutností podání narkózy (celkové anestezie) by mohl být v budoucnu určitým řešením i zatím pouze v několika málo klinických studiích zkoumaný výkon – embolizace levé gastrické arterie pomocí podobného katétru, jaký se používá například ke stentování koronárních cév. Předpokládá se, že snížení arteriálního průtoku (zásobení) v části malého zakřivení a fundu žaludku způsobené embolizací levé gastrické arterie může mít za následek snížení produkce ghrelinu a případné další efekty vedoucí ke snížení pocitu hladu a rychlejšího nástupu sytosti po příjmu i menšího množství potravy než před výkonem. Tak by se dosáhlo alespoň částečné redukce nadměrné hmotnosti a dílčího zlepšení zdravotního stavu nemocných. To by mohlo přinejmenším u části z nich umožnit s odstupem času provedení následné bariatricko-metabolické operace. Embolizační zákrok by u většiny nemocných nebyl prováděn jako samostatný výkon, ale paralelně (ve stejné době) s jiným život zachraňujícím výkonem na koronárních cévách (například dilatace, stentování apod.).

Výzkum a vývoj novinek se týká i různých modifikací intragastrického balónu; jednou z nich je tzv. transpylorický *shuttle* (obr. 6), endoskopicky zavedený implantát, který záklonkovým mechanismem uzavírá a otevírá vstup do

pyloru, čímž zpomaluje vyprazdňování žaludku a vyvolává dlouhodobější pocit nasycení. Dále se zkoumají možnosti implantace intragastrického balónu do žaludku bez nutnosti gastroscopie. Jedná se o možnost polknout kapsli obsahující komprimovaný biodegradabilní balón, který nejprve – po styku kapsle se žaludečními šťávami – expanduje v žaludku. Po uplynutí určité doby, po kterou zůstane v lumen žaludku, se rozloží a vyloučí *per vias naturales*.



Obr. 6 Schéma „transpylorického shuttle“ (zdroj: www.e-ce.org)

ZÁVĚR

Podaný přehled zdaleka nevyčerpává všechny nové možnosti, které se otevírají v oblasti neinvazivní nebo velmi málo invazivní léčby obezity a metabolických onemocnění, zejména diabetu 2. typu. Hlavními terapeutickými intervencemi bariatrických chirurgů však zatím nadále zůstávají „klasické“ laparoskopické operace. Ty jsou – i přes určitá, i když velmi nízká s nimi spojená rizika – dnes nejúčinnější dostupnou a standardní možností dlouhodobě účinné redukce váhy, s nezpochybnitelným výrazným terapeutickým efektem

vedoucím k úplné remisi nebo k výraznému zlepšení diabetu 2. typu u více než 80 % nemocných (12).

Literatura

1. Hainer V et al. Základy klinické obezitologie. Grada, Praha, 2004.
2. Svačina Š, Bretšnajdrová A. Obezita a diabetes. Maxdorf, Praha, 2000.
3. Fried M, Yumuk V, Oppert JM et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013; 6: 449–468.
4. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Triton, Praha, 2013.
5. Fried M, Pešková M, Kasalický M. Assessment of the outcome of laparoscopic nonadjustable gastric banding and stoma adjustable gastric banding: Surgeon's and patient's view. *Obesity Surgery* 1998; 8: 45–48.
6. Fried M, Pešková M, Kasalický M. The role of laparoscopy in the treatment of morbid obesity. *Obesity Surgery* 1998; 8: 520–523.
7. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; 19(2): 337–372.
8. Buchwald H, Varco RL. *Metabolic Surgery. Grune & Stratton*, 1978.
9. Pories W. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339–352.
10. Doležalová K, Buchwald JN, Skochová D et al. Five-year outcomes: laparoscopic greater curvature plication for treatment of morbid obesity. *Obes Surg* 2017; 27(11): 2818–2828.
11. Fried M, Doležalová K, Chambers AP et al. A novel approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus, partial jejunal diversion: pre-clinical to clinical pathway. *BMJ Open Diab Res Care* 2017; 5: e000431.
12. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999; 7: 477–484.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Martin Fried, CSc.

OB klinika, a. s.
Pod Krejčárkem 975, 130 00 Praha 3
Tel.: 255 725 110/111
e-mail: docfried@volny.cz

Postavení farmakoterapie v současné péči o obezitu

Petr Sucharda

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 319–322

SOUHRN

Léky podporující snižování nadměrné tělesné hmotnosti (antiobezitika) mají dlouhou, ale dosud málo úspěšnou historii. Až v posledních dvou desetiletích byly na trh uvedeny léčivé přípravky, které – správně indikované – mohou nemocným významně pomoci v úsilí o redukci nadměrné tělesné hmotnosti, neboť jejich účinnost je srovnatelná s intenzivními programy změn stravovacích návyků a životního stylu.

Kombinace naltrexon/bupropion slibuje komplexní ovlivnění příjmu potravy včetně reward mechanismu, zkušenosti s ním jsou však zatím krátké. Nejbezpečnějším lékem zůstává blokátor lipáz orlistat. Již tak omezené užívání fenterminu bylo převedením do „opiátového“ režimu prakticky zablokováno. Spektrum antiobezitik mohou rozšířit některá antidiabetika, zejména liraglutid a glifloziny. Řada dalších látek je dosud ve fázi výzkumu.

KLÍČOVÁ SLOVA

obezita, nadváha, farmakoterapie, naltrexon, bupropion, systém odměn

SUMMARY

Sucharda P. Status of pharmacotherapy in current care of obese

Weight loss drugs or anti-obesity drugs have a long history but are still far from being successful. Only in two last decades have the drugs been launched, which, when appropriately indicated, may be significantly beneficial to patients in need of weight loss as they are comparably effective to intensive programs to promote changes in eating habits and lifestyles.

The combination naltrexone/bupropion is promising for food intake control including the reward mechanism, but the experience with its use has only been short-term. The lipase inhibitor orlistat remains the safest therapeutic option. The already restricted use of phentermine, newly classified as a controlled opiate substance, has become practically blocked. The range of weight loss drugs can be extended with some antidiabetics, particularly liraglutide and gliflozins. A number of other substances is still in the research stage.

KEYWORDS

obesity, overweight, pharmacotherapy, naltrexone, bupropion, reward system

ÚVOD

Zmnožování zásobního tělesného tuku je důsledkem pozitivní energetické bilance. To se nemusí rovnat – a nepochybně se v mnoha případech také nerovná – nadměrnému příjmu energie (jedním z mnoha problémů etiologie obezity je ovšem neexistence nějakých norem či limitů pro energetický metabolismus). Naopak podmínkou zmenšování tukových zásob je větší spotřeba energie než její příjem.

„Antiobezitika“ – jakkoli to název naznačuje – nejsou léky, které by přímo měnily ukládání a uvolňování tělesného tuku, ale jedná se „pouze“ o látky přispívající k ovlivnění vztahu mezi příjmem a výdejem energie. Na termínu antiobezitika je navíc zavádějící skutečnost, že jejich indikace nikdy nebyly, nejsou a ani nebudou omezeny na obezitu, definovanou hodnotou BMI ≥ 30 . Naopak, v souhrnech údajů o léčivých přípravcích (SPC) jsou často uváděny i nižší hodnoty BMI v případech, kdy pacient má diagnostikovanou některou z chorob provázejících nadměrné ukládání tělesného tuku. To odpovídá probíhající změně paradigmatu, přesunu důrazu od množství tělesného tuku k chorobám tímto hromaděním vyvolaným, tedy k „obezitě“ jakožto progresivnímu chorobnému procesu (1).

První pokusy léčit obezitu medikamentózně spadají do konce 19. století, kdy byly (neúspěšně) zkoušeny výtažky ze štitné žlázy (2). Hledání léčivých přípravků, které by příznivě ovlivnily nadměrnou kumulaci tělesného tuku, znovu začíná v první polovině 50. let 20. století – možná trochu překvapivě ve stejné době jako první pokusy ovlivnit obezitu chirurgicky.

Amfetamin a další budivé aminy však představovaly slepou uličku, kterých bohužel na cestě k moderním antiobezitikům bylo ještě hodně.

Mazindol, jeden z prvních alespoň krátkodobě účinných léků, byl pro své nežádoucí vedlejší účinky stažen, podobně jako později dexfenfluramin, trochu nevinná oběť hromadného a mnohdy neuváženého předepisování kombinace fenfluraminu s fenterminem, což vedlo k serotoninovému syndromu a plicní hypertenzi. Samotný fentermin byl ve většině evropských států vyřazen z registrace; v Česku, kde v posledních letech představoval jediné centrálně působící antiobezitikum, byl v květnu 2017 převeden do tzv. opiátového režimu (předpis na recept s modrým pruhem), což v praxi zřejmě způsobí definitivní ukončení jeho preskripce. Z trhu byl před několika lety stažen i sibutramin, téměř 15 let považovaný za lék nejen účinný, ale i bezpečný, a tedy hojně předepisovaný. Výsledky studie SCOUT však nejen nesplnily očekávání, že bude sibutramin možno předepisovat i neohroženějším skupinám, zvláště kardiakům, ale vedly – s jistými rozpaky – k opuštění tohoto blokátoru zpětného vychytávání dopaminu a serotoninu (3).

V současné dekádě se na trh v USA (a se zpožděním a omezením i v Evropské unii) dostává několik buď zcela nových účinných látek, nebo kombinace léčivých látek již dříve používaných, jejichž bezpečnost byla ověřena i s ohledem na zkušenosti s výše zmíněnými přípravky. Navíc je zřejmé, že pro léčbu budou postupně uvolňovány další léky původně vyvinuté pro léčbu jiných onemocnění, zejména diabetu.

Tab. 1 Možnosti medikamentózního dosažení negativní energetické bilance

Snížení energetického příjmu	
omezení využitelné energie potravy	orlistat
snížení chuti k jídlu a/nebo snížení pocitu uspokojení z jídla	fentermin, fentermin/topiramát, lorkaserin, naltrexon/bupropion, analoga GLP-1 (liraglutid)
zvýšení pocitu sytosti (přímým ovlivněním CNS nebo zpomalením vyprazdňování žaludku)	analoga GLP-1 (liraglutid), GLP-1 agonisté (exenatid), gliptiny
Zvýšení energetického výdeje	
ztráty energetických substrátů	glifloziny
zvýšení klidového metabolismu	(kofein + efedrin)

Jak již bylo řečeno, nelze dosáhnout poklesu množství tukové tkáně, aniž by bylo dosaženo negativní energetické bilance. Tomu lze medikamentózně napomoci několika způsoby, jak uvádí *tab. 1*. Z praktického hlediska je lepší se přidržit kritéria dostupnosti.

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY DOSTUPNÉ V ČR

ORLISTAT

Orlistat (Orlistat Sandoz 60/120 mg cps., Orlistat Teva 60 mg cps.; Xenical® Roche 120 mg cps., Alli® Glaxo 27/60 mg; 120mg kapsle jsou vázány na lékařský recept) je blokátor střevních lipáz, který snižuje energetický příjem omezením vstřebávání triacylglycerolů; užívá se přímo s jídlem obsahujícím (pochoitelně v omezeném množství) tuk. Zablokuje přeměnu asi 1/3 molekul triacylglycerolů v dané porci na monoacylglyceroly; při optimálním použití sníží energetický příjem asi o 500–600 kJ (4).

Vzhledem k tomu, že účinná látka se nevstřebává, se jedná o lék principiálně bezpečný a bez závažnějších vedlejších účinků (5). Častější vyprazdňování, olejovité stolice a zcela vzácně inkontinence, vyplývající z přítomnosti triacylglycerolů v tračníku, mají individuální výskyt i závažnost, závisí na dávce (60 nebo 120 mg) a zejména na délce podávání (nejčastější jsou na začátku podávání). Omezené vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích je spíše teoretické a lze mu zabránit doporučeným podáváním multivitaminového přípravku; kontraindikací je současné podávání s antiepileptiky (valproát, lamotrigin) a cyklosporinem (6). Z vysoce lipofilních léků bylo snížené vstřebávání prokázáno pouze u amiodaronu (7). Uváděnému možnému snížení absorpce levothyroxinu lze snadno předjet, pokud pacient užívá levothyroxin standardním způsobem, tedy samostatně a nejméně půl hodiny před jídlem. Opatrnosti je třeba při současném podávání warfarinu (kvůli omezenému vstřebávání vitamínu K) (8).

FENTERMIN

Fentermin (Adipex ret.® Gerot 15 mg cps., pouze na předpis s modrým pruhem) je klasické anorektikum, nepřímé sympatomimetikum v CNS, které potlačuje chuť k jídlu a zvyšuje lipolýzu. Má řadu kontraindikací (glaukom, plicní hypertenze, nekorigovaná arteriální hypertenze, adenom prostaty, anorexie, deprese aj.) a podle SPC by trvání léčby nemělo překročit 3 měsíce, s možným opakováním až po stejné dlouhé pauze. Je však sporné, zda se toto omezení opírá o vědecky získané důkazy – již v jedné z prvních studií bezpečnosti nebyly při 18týdenním podávání zjištěny ani tolerance, ani podezření na závislost (9). Účinek fenterminu je zvyšován alkoholem a kofeinem.

NALTREXON SR/BUPROPION SR

V létě roku 2016 bylo v Česku registrováno nové kombinované centrálně působící antiobezitikum naltrexon SR/bupropion SR (Mysimba® Orexigen, 8/90 mg tbl., na lékařský předpis). Přípravek obsahuje dvě účinné látky, obě s pomalým uvolňováním: antagonistu opioidních receptorů naltrexon a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu bupropion. Obě tyto účinné látky se již delší dobu používají, naltrexon jako součást komplexní terapie při odvykání závislosti na opioidech a alkoholu, bupropion v terapii depresivních onemocnění a jako podpůrný lék při odvykání kouření (i když v současnosti to není mezi indikacemi ani jednoho z dostupných léčivých přípravků).

Obě složky snižují chuť k jídlu ovlivněním hypotalamické proopiomelanokortinové (POMC) anorexigenní osy. Bupropion jakožto inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu tuto osu aktivuje, naltrexon potlačuje inhibiční působení beta-endorfinu na POMC a současně ovlivňuje systém odměn (*reward*) v CNS a tím snižuje uspokojení z jídla. Naltrexon také působí proti návyku na chuťově atraktivní potraviny a potlačuje nevládnutelné nutkání jíst (*craving*) (10).

Léčba se zahajuje podáváním 1 tablety denně, při toleranci se zvyšuje po týdnu na 2, 3 až maximálně 4 tablety denně. Podávání je indikované v kombinaci se stravou se sníženou energetickou hodnotou a zvýšenou fyzickou aktivitou (pokud lze) u pacientů starších 18 let s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI) 30 kg/m² a více (obezita) nebo mezi 27 a 30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze). Léčba musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacient nesnížil svoji tělesnou hmotnost alespoň o 5 % – toto omezení vychází z dat 4 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií (2043 pacientů, kteří dokončili 56 týdnů léčby). Úbytek hmotnosti alespoň o 5 % v 16. týdnu indikoval pokles hmotnosti po 56 týdnech o 11,7 %, udržení minimálně 5% poklesu v 56. týdnu u 85 % pacientů a správný odhad alespoň 5% poklesu v 56. týdnu u 80 % pacientů (11).

Účinnost a bezpečnost kombinace naltrexonu a bupropionu byla ověřována experimentálními, preklinickými i klinickými studiemi. Byl potvrzen výrazný aditivní účinek kombinace na elektrofyziologickou aktivitu anorexigenních POMC neuronů v oblasti *nucleus arcuatus* hypotalamu myší i na snížení příjmu potravy obézních myší. Aditivní efekt byl prokázán i v multicentrické randomizované dvojité zaslépené a placebem kontrolované studii. Průměrný pokles hmotnosti v intervenované skupině byl po 56 týdnech 8,1 % vstupní hmotnosti (8,0 kg), zatímco v placebové skupině pouze 1,8 % (12). V obdobné studii zhubli diabetici 2. typu 5,9 % vstupní hmotnosti, kdežto v kontrolní skupině 2,2 % (13).

V klinické jednorocní (56 týdnů trvajících) studii byly účinné látky nebo placebo podávány téměř 1500 obézních pacientů. Za 28 týdnů snížilo hmotnost o 5 a více procent 55 % intervenovaných (při placebo 17,5 %) a z těch, co studii dokončili, zhublo alespoň desetinu hmotnosti 39 % intervenovaných (8 % při placebo); téměř jedna pětina zhubla o více než 15 % hmotnosti (14).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v této studii i dalších sledováních byly nauzea, bolest hlavy, závratě a zvracení. Nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby byly nejčastěji nauzea, bolest hlavy, závratě a zvracení a velmi často úzkost, nespavost, neklid, bolest břicha, artralgie, myalgie. Studie, kterou provedli Hong et al., prokázala, že nauzea ustupovala velmi rychle, během prvních 4 týdnů, a že pokles hmotnosti byl stejný u pacientů s nauzeou i bez ní, a to jak v intervenované, tak také kontrolní skupině (15).

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY NEDOSTUPNÉ V ČR

Předpokládaným mechanismem účinku kombinace **fentermin ER/topiramát ER** (QsymiaTM, 3,75/23 mg tbl.) je potlačení chuti k jídlu zvýšeným uvolňováním noradrenalinu, indukci vyšších koncentrací leptinu (fentermin) a navozením časného pocitu sytosti (topiramát). Ve firemní studii OB-303 (n = 2487) dosáhlo za 56 týdnů 5% snížení hmotnosti 68,4 % účastníků (v placebové skupině 19,1 %) a 10% snížení hmotnosti 47,4 % (placebo 7,4 %) (16).

Liraglutid (Saxenda[®] Novo Nordisk, 3,0 mg s. c. inj. 1x denně) určený k léčbě obezity se od antiobezitika Victoza inj. liší pouze dávkou účinné látky. Ve studii srovnávající liraglutid s placebem a orlistatem po dobu 20 týdnů dosáhl pokles hmotnosti 7,2 kg po liraglutidu v dávce 3 mg (placebo 2,8 kg, orlistat 4,1 kg) a též došlo k poklesu TK. Nejčastějším vedlejším účinkem byla přechodná nevolnost a zvracení (17).

Lorkaserin (Belviq[®] Arena, 10 mg tbl. 2x denně) je selektivní agonista serotoninových receptorů 5-HT_{2C}. Zvyšuje výdej proopiomelanokortinu, mechanismem poklesu hmotnosti je snížení energetického příjmu. Na serotoninový syndrom, který stál za stažením dexfenfluraminu na konci 90. let, bylo vysloveno podezření (ale nebyl potvrzen) jen v jediném případě ze 3 tisíc. Ve studiích BLOSSOM a BLOOM-DM (n = 189 + 63) bylo dosaženo poklesu hmotnosti o 6,6 kg/24 týdnů a o 7,2 kg/52 týdnů; přitom byl prokázán větší úbytek tuku než při užití placeba (18).

PERSPEKTIVNÍ LÉKY

Rozšíření indikace z diabetu i na obezitu bez diabetu, ke které došlo u liraglutidu, lze očekávat u dalších analogů GLP-1 i u **exenatidu** (19). Ten již byl zkoušen s částečným úspěchem u pacientů s hypotalamickou obezitou (20) a se syndromem Pradera a Williho, u kterých sice nedošlo k poklesu hmotnosti, ale bylo pozorováno snížení chuti k jídlu (21).

Za velmi perspektivní lze považovat podávání **gliflozinů**, inhibitorů receptorů SGLT2, které v důsledku ztrát glukózy močí zvyšují výdej energie. Glifloziny se jeví jako komplexní lék při metabolickém syndromu – snižují glykémii, hmotnost, krevní tlak a příznivě ovlivňují i krevní lipidy. Empagliflozin má navíc velmi impozantní data z hlediska snížení morbidity i mortality (22, 23). V randomizované prospektivní studii (12 týdnů) s podáváním 5 mg dapagliflozinu 1x denně (nebo sitagliptinu 50 mg) 80 diabetikům 2. typu poklesl HbA_{1c} o 7,5 mmol/mol. Dapagliflozin (na rozdíl od sitagliptinu) významně

snížil hmotnost, systolický krevní tlak, triacylglyceroly a jaterní transaminázy, došlo ke zvýšení HDL2 cholesterolu o 18 % a také apolipoproteinu A1, klesl sd-LDL cholesterol o 20 % (24).

ANTI-OBEZITIKA VE VÝVOJI A VÝZKUMU

V různých fázích výzkumu je odhadem až několik desítek různých látek. Za zmínku stojí antiobezitika **zonisamid**, které je testováno i v kombinaci s bupropionem, trojitý inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, dopaminu a serotoninu **tesofensin**, antagonist neuropeptidu Y5 **velneperit**, tzv. **twinkretiny**, které souběžně aktivují receptory pro GLP-1 i GIP, dále blokátory acylace ghrelinu, analoga cholecystokininu nebo peptid uvolňující prolaktin.

Za slibný byl považován inhibitor methionin aminopeptidázy 2 (MetAP2) **beloranib**, syntetický analog fumagilinu, přirozeného produktu *Aspergillus fumigatus*. Původně byl vyvíjen jako antiangiogenní působek pro léčbu malignit. Ve studiích fáze I byl dobře tolerován a vedl k poklesu hmotnosti o 1 kg týdně, resp. o 4,3 kg/25 dnů, snížil triglyceridemií o 38 % a koncentraci LDL cholesterolu o 2 %. Ve 12týdenní dvojité slepé randomizované studii fáze II (n = 147) došlo k průměrnému poklesu hmotnosti o 5,5, 6,9 a 10,9 kg (25). Svoji účinnost prokázal i v multicentrické studii, do které bylo zařazeno více než 100 pacientů s Praderovým-Williho syndromem (26), ale po úmrtí dvou dobrovolníků na tromboembolickou nemoc byl vývoj léku zastaven.

Pozornost je také věnována **sirtuinům** (SIRT5 – *silent information regulators*), zejména resveratrolu, obsaženém v červeném vínu; významný pokles hmotnosti však dosud zaznamenán nebyl (27).

Kapsaicin z pálivého pepře, resp. nepálivá analoga kapsinoidy, mají mít termogenní a anorektický účinek.

Za pouze **experimentální** lze označit blokádu vagových impulzů laparoskopicky implantovaným generátorem elektrických impulzů o nízké energii a vysoké frekvenci do kmene *n. vagus*. Možnost ovlivnění střevní mikrobioty (inkorporací modifikovaných bakterií produkujících látky fyziologicky vznikající po příjmu potravy v tenkém střevě a snižující příjem potravy a nadměrnou tělesnou hmotnost) zatím nepřekročily testování na laboratorních zvířatech. Zcela recentně publikovaná metaanalýza 14 studií zabývajících se možným vlivem laktobacilů na snižování nadměrné hmotnosti (z celkem 1567 článků na toto téma!) ukázala, že pozorovaný pokles jednak nebyl pozorován ve všech studiích, jednak zřejmě záleží na tom, který kmen je studován a v jaké kombinaci (28). Ve střevě však žijí desítky různých bakteriálních kmenů.

ZÁVĚR

Přes nepochybně obrovský tlak na vývoj bezpečného a účinného antiobezitika a nesmírné prostředky vkládané do tohoto vývoje zůstávají léčivé přípravky pouze podpůrnou metodou v léčbě obezity a zdravotně závažné nadváhy. Je to pochopitelné vzhledem k patogenezi naprosté většiny případů obezity, kdy nepoměr mezi energií dodanou energeticky denzní stravou a energií vydanou často minimální fyzickou aktivitou nejsou naše adaptační mechanismy (navíc zřejmě minimální) schopny korigovat. Vzhledem k tomu, že důvodem pro příjem potravy už zdaleka není jen příjem potřebných živin, nelze v současnosti předpokládat vývoj léku, který by bez vedlejších účinků vedl k významnému a soustavnému poklesu nadměrné tělesné hmotnosti.

Aktuálně dostupná farmakoterapie zdaleka nedosahuje takových efektů jako bariatrická, resp. metabolická chirurgie (29) ani další metody, které využívají nefarmakologické způsoby ovlivnění hormonálního prostředí – endoskopické výkony (zvláště tzv. duodenojejunální rukáv) (30, 31) nebo tzv. bariatrická embolizace dosahující významného poklesu hmotnosti snížením produkce orexigenního hormonu ghrelinu uzavřením tepen žaludečního fundu (32, 33). Přesto mohou být antiobezitika v indikovaných případech bezpečnou oporou při dodržování komplexních změn stravovacích a pohybových návyků.

Z hlediska poměru účinnosti a nežádoucích účinků je aktuálně nejlépe hodnocena trojice naltrexon/bupropion, liraglutid a fentermin/topiramát (34); podle rozsáhlé metaanalýzy účinnosti dosáhla průměrná redukce při podávání naltrexonu/bupropionu 6,15 kg (v 67. týdnu), fenterminu s topiramátem 7,45 kg (v 59. týdnu) a liraglutidu 5,50 kg (v 65. týdnu) (35).

Literatura

1. **Bray GA.** Treatment of obesity with drugs in the new millennium. In: Eckel RH (ed.). *Obesity. Mechanism and Clinical Management.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.
2. **Bray G, Kim KK, Wilding J.** Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017; 18: 715–723.
3. **Maggioni AP, Caterson ID, Urso R et al.** Relation between weight loss and causes of death in patients with cardiovascular disease: finding from the SCOUT trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017; 18: 144–151.
4. **James WP, Avenell A, Broom J, Whitehead J.** A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(Suppl 3): S24–S30.
5. **Acharya NV, Wilton LV, Shakir SA.** Safety profile of orlistat: results of a prescription-event monitoring study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1645–1652.
6. **Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF et al.** Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008; 31: 53–65.
7. **Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE.** Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine, and simvastatin) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 428–435.
8. **MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM.** Orlistat enhances warfarin effect. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 510–512.
9. **Langlois KJ, Forbes JA, Bell GW, Grant GF jr.** A double-blind clinical evaluation of the safety and efficacy of phentermine hydrochloride (Fastin) in the treatment of exogenous obesity. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16: 289–296.
10. **Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA.** Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014; 84: 1–11.
11. **Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al.; COR-I Study Group.** Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595–605.
12. **Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al.; COR-II Study Group.** A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR II). *Obesity* 2013; 21: 935–943.
13. **Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R et al.; COR-Diabetes Study Group.** Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4022–4029.
14. **Fujioka K, Plodkowski R, O'Neil PM et al.** The relationship between early weight loss and weight loss at 1 year with naltrexone ER/bupropion ER combination therapy. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 1369–1375.
15. **Hong K, Herrmann K, Dybala C et al.** Naltrexone/bupropion extended release-induced weight loss is independent of nausea in subjects without diabetes. *Clin Obes* 2016; 6: 305–312.
16. **Garvey WT, Ryan DH, Look M et al.** Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 297–308.
17. **Astrup A, Rössner S, Van Gaal L et al.; NN8022-1807 Study Group.** Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606–1616.
18. **Apovian C, Palmer K, Fain R et al.** Effects of lorcaserin on fat and lean mass loss in obese and overweight patients without and with type 2 diabetes mellitus: the BLOSSOM and BLOOM-DM studies. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 945–948.
19. **Bhat SP, Sharma A.** Current drug targets in obesity pharmacotherapy – a review. *Curr Drug Targets* 2017; 18: 983–993.
20. **Lomenick JP, Buchowski MS, Shoemaker AH.** A 52-week pilot study of the effects of exenatide on body weight in patients with hypothalamic obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 1222–1225.
21. **Salehi P, Hsu I, Azen CG et al.** Effects of exenatide on weight and appetite in overweight adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes* 2017; 12: 221–228.
22. **Fitchett D, Butler J, van de Borne P et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators.** Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx511.
23. **Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators.** Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526–1534.
24. **Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N et al.** Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 8.
25. **Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S et al.** Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 566–572.
26. **McCandless SE, Yanovski JA, Miller J et al.** Effects of MetAP2 inhibition on hyperphagia and body weight in Prader-Willi syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(12): 1751–1761.
27. **Timmers S, Konings E, Bilet L et al.** Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011; 14: 612–622.
28. **Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP et al.** Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)* 2017; 4: 1607–1614.
29. **Heymsfield SB, Wadden TA.** Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017; 376: 254–266.
30. **Sullivan S, Edmundowicz SA, Thompson CC.** Endoscopic bariatric and metabolic therapies: new and emerging technologies. *Gastroenterology* 2017; 152: 1791–1801.
31. **Forner PM, Ramacciotti T, Farey JE, Lord RV.** Safety and effectiveness of an endoscopically placed duodenal-jejunal bypass device (EndoBarrier®): Outcomes in 114 Patients. *Obes Surg* 2017; doi: 10.1007/s11695-017-2939-4.
32. **Weiss CR, Kathait AS.** Bariatric embolization: a new and effective option for the obese patient? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 293–302.
33. **Bai ZB, Qin YL, Deng G et al.** Bariatric embolization of the left gastric arteries for the treatment of obesity: 9-month data in 5 patients. *Obes Surg* 2017; doi: 10.1007/s11695-017-2979-9.
34. **Khera R, Murad MH, Chandar AK et al.** Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315: 2424–2434.
35. **Dong Z, Xu L, Liu H et al.** Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. *Obes Rev* 2017; 18: 1377–1385.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 920
e-mail: petr.sucharda@lf1.cuni.cz

Incidence diabetu z pohledu dávek systému sociálního zabezpečení

Libuše Čeledová, Rostislav Čevela

Ústav sociálního a posudkového lékařství LF UK v Plzni

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 323–327

SOUHRN

Článek analyzuje vývoj posudkové činnosti z pohledu posuzování zdravotního stavu pro účely vybraných dávek ze systému sociálního zabezpečení u osob s diabetem od roku 2012 do roku 2016.

Posudková kritéria posuzování invalidity, stupně závislosti pro účely příspěvku na péči a posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku a průkaz osoby zdravotně postižené jsou upraveny příslušnými právními předpisy.

Incidence invalidity pro diabetes od roku 2012 do roku 2016 se snížila o 13 % a u stupně závislosti o 10 %. Počet posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku se zvýšil o 57 %, pro účely příspěvku na zakoupení, úpravu nebo opravu motorového vozidla se snížil o 8 %. Nejvýznamněji, a to o 150 %, stoupl počet posouzení pro účely průkazu osoby zdravotně postižené.

Epidemie diabetu v populaci se neodráží v incidenci invalidity a stupně závislosti, u kterých dochází k poklesu počtu posouzených případů, ačkoliv obě tyto posudkové kategorie představují téměř 70 % z celkové posudkové činnosti. K nárůstu počtu posouzení došlo u průkazu osoby zdravotně postižené a příspěvku na zvláštní pomůcku. Příčinou zjištěného stavu může být nesprávné statistické vykazování, nevyhovující posudkové medicínská kritéria nebo nízká informovanost pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

diabetes mellitus, invalidita, stupeň závislosti

SUMMARY

Čeledová L., Čevela R. Incidence of diabetes from the perspective of social security benefits

The article analyzes the development of the activity of Medical Assessment Service for people with diabetes mellitus for selected assessment categories in the assessment of health conditions from 2012 to 2016.

The assessment criteria for assessing disability, the degree of dependency for care allowance and the health status for grant for special aid, and certificate of person with disability are set out in the legislation.

The incidence of disability for diabetes declined by 13 % between 2012 and 2016 and by 10 % for the degree of dependency for care allowance. The assessment for grant for special aid increased by 57 %, for grant in the case when the aid is a "vehicle" decreased by 8 %. Most importantly increased assessing for certificate of person with disability by 150 %.

The epidemic of diabetes in the population is not reflected in the incidence of disability and the degree of dependence. Both of these assessment categories were decreased, in spite of the fact that there account for almost 70 % of the whole assessment activity. The assessment for grant for special aid, and certificate of person with disability was increased. The cause may be due to incorrect statistical reporting, not up to date expert medical criteria, or poor patient awareness.

KEYWORDS

diabetes mellitus, disability, dependency for care allowance

ÚVOD

V České republice žije s diagnózou diabetu (DM) asi 9–10 % populace a jedná se tak o jedno z nejčastějších neinfekčních onemocnění v populaci.

Rostoucí prevalence diabetu 2. typu (DM2) vede celosvětově k označení výskytu diabetu za epidemii (1, 2). Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) je v současnosti na světě diabetem postiženo asi 360 milionů obyvatel a očekává se, že v roce 2030 to bude více než 550 milionů. Dle ÚZIS (NZIS report 09/2016: K/1) incidence nových případů DM vykazuje v čase stoupající tendenci – z 56 398 nových případů v roce 2007 na 80 255 v roce 2015, meziročně se počet nových případů navyšuje cca o 3 tisíce pacientů. Standardizovaná incidence činila v roce 2015 7,6 nového případu na 1000 osob v populaci (3).

V průběhu času klesá podíl pacientů léčených pouze dietou (z 22 % v roce 2011 na 16 % v roce 2015) a naopak stoupá podíl pacientů léčených perorálními antidiabetiky. Podíl pacientů léčených inzulínem zůstává stabilní (3–9).

Každoročně zemře mezi 20 a 30 tisíci pacienty s DM, i když diabetes nemusí být přímou příčinou úmrtí. Diabetes mellitus se tak stal celospolečenským závažným problé-

mem, a to jak zdravotnickým, tak ekonomickým, s významnými sociálními dopady do života pacientů. Sociální dopady epidemie diabetu se odrážejí v systému sociálního zabezpečení vyplácením dávek jak z důchodového a nemocenského pojištění (pojistné dávky), tak ze systému sociální pomoci (nepojistných dávek), jako jsou příspěvek na péči a dávky pro osoby se zdravotním postižením (příspěvek na zvláštní pomůcku, průkazy osoby zdravotně postižené) (10–15). Dle Kvapila (2015) náklady vyplácené pacientům na invalidní důchody v důsledku pozdních komplikací DM činí každoročně cca 2,5 mld. Kč (15). Diabetes mellitus je vážným společenským problémem s ekonomickými dopady, a to zejména v důsledku vzniku pozdních orgánových komplikací, jež jsou hlavním důvodem žádostí o poskytnutí dávek ze systému sociálního zabezpečení, které tvoří nepřímé náklady léčby diabetu.

Cílem článku je proto analyzovat vývoj lékařské posudkové činnosti u osob s diabetem pro systém důchodového pojištění a systém sociální pomoci. Předkládáme čtenářům i několik možných hypotéz vyplývajících ze závěru analýzy a také návrh možných řešení, jež by přispěla k optimálnímu posudkovému medicínskému přístupu k osobám s diabetem.

Tab. 1 Počet posouzení invalidity pro onemocnění diabetem v letech 2012–2016 (zdroj: ČSSZ, 2016)

Rok	Diagnóza	Neuznáno	I. stupeň	II. stupeň	III. stupeň	Celkem
2012	E10	327	1727	965	1262	4281
	E11	134	595	309	255	1293
2013	E10	260	1588	878	1034	3760
	E11	129	581	298	239	1247
2014	E10	311	1454	855	1031	3651
	E11	139	548	276	253	1216
2015	E10	257	1298	769	815	3139
	E11	156	563	333	327	1379
2016	E10	237	1133	687	728	2785
	E11	211	707	386	326	1630

INVALIDITA

Posudková kritéria posuzování invalidity jsou upravená vyhláškou č. 359/2009 Sb., o posuzování invalidity. V kapitole IV Poruchy endokrinní, výživy a přeměny látek přílohy vyhlášky o posuzování invalidity je uveden v položce 2 druh zdravotního postižení diabetes mellitus. Příloha vyhlášky je zpracována s ohledem na funkční poruchy a jejich dopad na kvalitu života. Výsledky posouzení invalidity pro onemocnění DM1 a DM2 za období 2010–2016 ukazuje tab. 1 (16, 17).

Z tabulky vyplývá, že ačkoli počet diagnostikovaných onemocnění diabetem v populaci každoročně narůstá, počet posouzení invalidit pro onemocnění diabetem od roku 2012 do roku 2016 poklesl o 13 %. V roce 2012 bylo posouzeno celkem 5574 osob, zatímco v roce 2016 to bylo 4415 osob. Značný pokles nastal u posouzení pro DM1 ze 4281 osob v roce 2012 na 2785 osob v roce 2016. I přes tento pokles tvoří posouzení osob pro DM1 60 %. Počet neuznaných invalidit se nemění a pohybuje se okolo 10 % z celkového počtu posouzení.

STUPEŇ ZÁVISLOSTI PRO ÚČELY PŘÍSPĚVKU NA PÉČI

Posudková kritéria posuzování stupně závislosti pro účely příspěvku na péči jsou upravená v příloze č. 1 k vyhlášce č. 505/2006 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o sociálních službách. Stupeň závislosti pro účely příspěvku na péči se posuzuje podle schopnosti posuzované osoby zvládat 10 základních životních potřeb (ZŽP), jež jsou definovány souhrnem jednotlivých aktivit. Při hodnocení schopnosti zvládat ZŽP se hodnotí funkční dopad dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu na schopnost osoby tyto po-

třeby zvládat. Funkční schopnosti se hodnotí s využíváním běžně dostupných pomůcek, předmětů denní potřeby nebo vybavení v domácnosti a/nebo s využitím zdravotnického prostředku (18, 19).

Tab. 2 ukazuje pokles posouzení stupně závislosti z celkem 5156 posouzení v roce 2012 na 4686 posouzení v roce 2016 (tj. o téměř 10 %). Tento pokles nastal i přes nárůst posouzení u DM2 – v roce 2016 to bylo 2009 posouzení oproti 1161 v roce 2012 (tj. o 73 %). Počet neuznaných případů stupně závislosti klesl z 18 % v roce 2012 na 16 % v roce 2016. Naopak nastává výrazné zvýšení počtu posouzení stupně závislosti osob starších 65 let pro diabetes 2. typu. Od roku 2012 do roku 2016 se jedná o nárůst o 65 %, v roce 2012 bylo posouzeno 965 osob ve věku nad 65 let a v roce 2016 již 1595.

PŘÍSPĚVEK NA ZVLÁŠTNÍ POMŮCKU A PRŮKAZ OSOBY ZDRAVOTNĚ POSTIŽENÉ

Posudková kritéria posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku a průkazu osoby se zdravotním postižením (OZP) upravuje příloha k zákonu č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, a přílohy č. 1, 2, 3 a 4 k vyhlášce č. 388/2011 Sb., o provedení některých ustanovení o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením. Pro posouzení přiznání průkazu OZP je rozhodující jak vyhodnocení zdravotního stavu, tak i posouzení funkčního dopadu zdravotního postižení na omezení schopnosti pohyblivosti a orientace. Pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku se posuzuje, zda jde o osobu s těžkou vadou nosného či pohybového ústrojí nebo s těžkým sluchovým postižením, těžkým zrakovým postiže-

Tab. 2 Počet posouzení stupně závislosti pro diabetes v letech 2012–2016 (zdroj: ČSSZ, 2016)

Rok	Diagnóza	Neuznáno	I. stupeň	II. stupeň	III. stupeň	IV. stupeň	Celkem
2012	E10	695	1 705	921	525	149	3995
	E11	282	369	289	180	41	1161
2013	E10	596	1 557	860	527	113	3653
	E11	222	394	321	197	29	1163
2014	E10	584	1 259	912	524	121	3400
	E11	222	361	314	170	35	1102
2015	E10	480	1 242	762	461	121	3066
	E11	261	458	462	258	52	1491
2016	E10	442	1 091	661	381	102	2677
	E11	322	667	591	338	91	2009

Tab. 3 Počet posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na zakoupení, úpravu a opravu motorového vozidla pro onemocnění diabetem v letech 2012–2016 (zdroj: ČSSZ, 2016)

Rok	Diagnóza	Neuznáno	Uznáno	Celkem
2012	E10	144	47	191
	E11	39	8	47
2013	E10	112	53	165
	E11	33	12	45
2014	E10	117	62	179
	E11	32	10	42
2015	E10	102	46	148
	E11	42	25	67
2016	E10	90	36	126
	E11	75	18	93

ním, případně s těžkou nebo hlubokou mentální retardací a zdravotní stav nevyklučuje poskytnutí příspěvku na zvláštní pomůcku (20, 21).

Tab. 3 ukazuje počet posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na specifickou zdravotní pomůcku, tj. na zakoupení, úpravu a opravu motorového vozidla. Tab. 4 přibližuje počet posouzení zdravotního stavu pro účely průkazu osoby zdravotně postižené.

Od roku 2012 do roku 2016 stoupl počet posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku o 57 %. Počet neuznaných případů tvořil 42 % v roce 2012 a 41 % v roce 2016. Vzestup žádostí o posouzení pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku by odpovídal zvyšujícímu se výskytu orgánových komplikací diabetu. Počet posouzení pro účely příspěvku na zakoupení, úpravu či opravu motorového vozidla klesl od roku 2012 do roku 2016 o 8 % (z 238 posouzení na 219) a počet neuznaných případů za toto období klesl o 1 % (ze 76 na 75 %). Počet neuznaných žádostí je v posudkové kategorii posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku – motorové vozidlo – nejvyšší ze všech posudkových kategorií (invalidita, stupeň závislosti).

Za sledované 5leté období stoupl počet posouzení zdravotního stavu pro účely průkazu osoby zdravotně postižené (OZP) o 150 % (z 1175 na 2939). Jde o nejvyšší nárůst posouzení ze všech sledovaných posudkových kategorií. Současně se významně snížil počet neuznaných případů ze 43 % v roce 2012 na 10 % v roce 2016.

Tab. 4 Počet posouzení zdravotního stavu pro účely průkazu osoby zdravotně postižené pro onemocnění diabetem v letech 2012–2016 (zdroj: ČSSZ, 2016)

Rok	Diagnóza	Neuznáno	I. stupeň	II. stupeň	III. stupeň	Celkem
2012	E10	368	185	216	129	898
	E11	139	56	45	37	277
2013	E10	433	168	56	208	865
	E11	157	37	23	54	271
2014	E10	263	708	1069	269	2309
	E11	84	242	340	87	753
2015	E10	212	596	930	229	1967
	E11	114	365	521	115	1115
2016	E10	160	479	720	147	1506
	E11	122	474	714	123	1433

Pozn.: I. stupeň – průkaz TP, II. stupeň – průkaz ZTP, III. stupeň – průkaz ZTP/P.

DISKUSE

Zvyšující se výskyt zejména pozdních komplikací DM podmiňuje zvýšenou morbiditu i mortalitu diabetické populace. Většina farmakoeconomických analýz uvádí, že náklady spojené s terapií diabetu jsou z větší části spotřebovány na léčbu jeho komplikací. Specifickým důsledkem dlouhodobého diabetu je jak riziko vzniku komplikací mikrovaskulárních (retinopatie, nefropatie, neuropatie), tak i makrovaskulárních (ischemická choroba srdeční, ateroskleróza mozkových a periferních tepen, slepota, chronické selhání ledvin, syndrom diabetické nohy) (22–31). Komplikace diabetu považujeme za hlavní důvod jak uznání invalidity, tak rovněž stupně závislosti a dalších dávek ze systému sociálního zabezpečení.

Při posuzování zdravotního stavu pro účely dávek ze systému sociálního zabezpečení je nezbytným předpokladem právě dlouhodobý nepříznivý zdravotní stav (DNZS), který je sice definován speciálně pro účely každého zákona, a tedy každé posudkové kategorie, ale pro naše účely analýzy vývoje invalidity, stupně závislosti a příspěvku na zvláštní pomůcku jej lze zobecnit. Za dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav se považuje takový, který omezuje tělesné, smyslové či duševní schopnosti člověka nebo omezuje jeho funkční schopnosti, pokud trvá déle než 1 rok nebo podle poznatků lékařské vědy lze předpokládat, že bude trvat déle než 1 rok.

Základním principem posudkového hodnocení je stanovení DNZS s dopadem na funkční schopnosti osoby. Ačkoli se tak posudkové hodnocení nesoustředí na diagnózu, ale funkční postižení, pro statistické účely jsou sledována určující onemocnění vedoucí k invaliditě nebo stupni závislosti, jež jsou rozhodující příčinou DNZS. (15, 17, 32). Proto jsme při analýze sledovali počet případů posouzení pro dg. E10 a dg. E11 dle MKN-10.

Mezi pacienty převládá DM 2. typu (85 % v roce 2015) následovaný poruchou glukózové tolerance (7 %) a DM 1. typu (6–7 %); zbytek případů tvoří sekundární diabetes (1–3). Počet případů posouzení pro invaliditu však neodpovídá tomuto populačnímu rozložení, neboť u invalidity tvoří 60 % posouzených osoby s DM1. Současně dochází k poklesu počtu posouzených případů o 13 % za 5 let. S klesající incidencí invalidity pro diabetes klesá rovněž incidence stupně závislosti, a to o 10 %.

Prevalence DM stoupá s rostoucím věkem a očekává se jeho další nárůst v důsledku zvyšujícího se zastoupení seniorů v populaci. Mezi 20. a 30. rokem života se DM objevuje u 2–3

% populace, zatímco u osob ve věku > 65 let u 20 %. Převážně půjde o DM 2. typu, zatímco DM 1. typu se bude týkat jen 5–10 % starších diabetiků (26, 30).

Příjemci příspěvku na péči, jehož podmínkou je uznání stupně závislosti, jsou především senioři, kteří tvoří 75 % všech jeho příjemců (z průměrného počtu 140 tisíc všech posouzení stupně závislosti za rok tvoří cca 100 tisíc osob senioři ve věku > 65 let) (33). Počet posouzení stupně závislosti osob s diabetem starších 65 let v roce 2016 představoval 79 %, což potvrzuje status příspěvku na péči jako seniorské dávky i u diabetu. Od roku 2012 do roku 2016 došlo k nárůstu počtu posouzení osob starších 65 let o 65 % (z 959 na 1595 případů), a to i přes výsledný pokles počtu všech posouzení stupně závislosti. Toto zjištění by odpovídalo nárůstu seniorů s DM2 v populaci, i když bychom očekávali nárůst daleko vyšší vzhledem k epidemiologické situaci.

Invalidita a stupeň závislosti tvoří nejpočetnější posudkové kategorie z celé posudkové činnosti, přesto u nich dochází ke každoročnímu poklesu posouzených případů. Domníváme se, že tento trend může mít několik příčin:

První příčinou může být nepřesné statistické vykazování, kdy jako základní diagnóza uznání invalidity či stupně závislosti není uveden ani kód E10, ani E11.

Druhým důvodem nezvyšujícího se počtu případů invalidity pro DM by mohl být nárůst DM2 u seniorů, kteří již nemohou pobírat invalidní důchod z důvodu dosažení věku 65 let či důchodového věku, což by odpovídalo zjištěným výsledkům. Tuto hypotézu však vyvrací zjištění poklesu celkové incidence stupně závislosti. Pokles incidence invalidity a stupně závislosti, zejména pak vyšší procento neuznaných žádostí (10 % invalidita, 16 % stupeň závislosti), by bylo možné vysvětlit i stávajícími posudkovými medicínskými kritérii. Jak uvádí závěrečná zpráva veřejné zakázky MPSV z roku 2016 („Promítnutí pokroků lékařské vědy do posuzování zdravotního stavu, pracovní schopnosti a invalidity“), nelze medicínu založenou na důkazech v její rozmanitosti a současně s nutností individuálního přístupu ke každému klientovi plně zachytit v právním předpisu. Do budoucna se proto navrhuje zvážit odklon od silné právní regulace posuzování invalidity. Obdobný projekt sice nebyl pro vyhodnocení stávajících posudkových kritérií stupně závislosti dosud zpracován, ale s přihlédnutím ke skutečnosti, že tato kritéria byla vytvořena jako dočasná pro první etapu sociální reformy v roce 2011, se i zde nabízí ke zvážení jejich aktuální zpracování s přihlédnutím k novým diagnostickým a léčebným možnostem diabetu. Možným důvodem malého nárůstu žádostí může být rovněž nízká informovanost pacientů o možnostech získání dávek ze systému sociálního zabezpečení.

V roce 2016 bylo lékaři okresních zpráv sociálního zabezpečení vypracováno celkem 415 459 posudků, v roce 2015 bylo pro účely poskytování dávek a služeb sociálního zabezpečení podmíněných dlouhodobě nepříznivým zdravotním stavem vypracováno celkem 421 221 posudků (o 4419 méně než v roce 2014). Z celkového počtu posudků tvoří v průměru 34 % posouzení invalidity, 34 % posouzení stupně závislosti, téměř 22 % posouzení pro účely průkazu OZP a pouze necelá 3 % posouzení pro příspěvek na zvláštní pomůcku, včetně motorového vozidla.

Třetí nejčastěji se vyskytující posudkovou kategorií nejen u diabetu je tak posuzování zdravotního stavu pro účely průkazu osoby zdravotně postižené. Dalo by se očekávat, že z důvodu orgánových komplikací, jako je např. syndrom dia-

betické nohy, bude schopnost pohyblivosti takto postižených osob značně omezena a dojde k nárůstu žádostí o posouzení, což se potvrdilo. Dle provedené analýzy se jedná o nejvyšší nárůst posouzení za sledované období, a to o 150 %, z toho u DM2 z 277 případů v roce 2012 na 1433 případů v roce 2016.

Čtvrtou sledovanou posudkovou kategorií bylo posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku a na zvláštní pomůcku – motorové vozidlo. Do analýzy jsme tuto posudkovou kategorii zařadili z důvodu vysokých finančních nákladů, neboť maximální možná výše příspěvku je 350 000 Kč, s výjimkou příspěvku na zvláštní pomůcku poskytovaného na pořízení schodišťové plošiny, jehož maximální výše činí 400 000 Kč, a příspěvku u motorového vozidla ve výši 200 000 Kč. Od roku 2012 do roku 2016 stoupl počet posouzení zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku o 57 %, ale klesl počet posouzení pro účely příspěvku na zakoupení, úpravu nebo opravu motorového vozidla o 8 % (z 238 posouzení na 219). Počet neuznaných případů však tvořil i žádosti o zvláštní pomůcku 42 % v roce 2012 a 41 % v roce 2016. U žádostí o příspěvek na zakoupení motorového vozidla tvořila část neuznaných žádostí v roce 2016 75 %. Překvapivě vysoké procento neuznaných žádostí i přes poměrně nízký počet posouzení vyvolává otázku, zda stávající posudková kritéria odrážejí adekvátně potřeby osob s diabetem.

ZÁVĚR

Výsledky analýzy ukázaly, že epidemie diabetu v populaci se neodrážejí v incidenci dávek ze systému sociálního zabezpečení podmíněných DNZS, zejména invalidity a stupně závislosti. U obou těchto posudkových kategorií došlo za 5leté sledované období k poklesu počtu posouzení. K nárůstu počtu posouzení však došlo u žádostí o průkaz osoby zdravotně postižené. Současně se významně snížil počet neuznaných případů ze 43 % v roce 2012 na 10 % v roce 2016. Tuto posudkovou kategorii můžeme tedy považovat za odpovídající epidemiologické situaci diabetu. Nárůst počtu posouzení zaznamenalo také posuzování zdravotního stavu pro účely příspěvku na zvláštní pomůcku, ale poklesl počet posouzení na příspěvek na motorové vozidlo; u obou kategorií je vysoký počet neuznaných žádostí (42 a 75 %).

Důvody stávajícího poklesu incidence invalidity a stupně závislosti mohou být jednak v nedostatečně vedených a sledovaných statistických údajích, jednak v nastavených posudkových medicínských kritériích. Poslední možnou příčinou by mohla být i nízká informovanost pacientů o jejich nárocích na dávky ze systému sociálního zabezpečení.

Literatura

- Karen I, Svačina Š.** Diabetes mellitus a komorbidity. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře (1. vyd.). Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2015. Dostupné na: www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/Diabetes-mellitus-a-komorbidity-verze-2015.pdf
- Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M.** Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne 1. 1. 2016. Česká diabetologická společnost ČLS JEP, 2016. Dostupné na: www.diab.cz/dokumenty/doporuceni_DM_2015-2.pdf
- UZIS.** Zdravotnictví ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2015. NZIS report 09/2016: K/1. Dostupné na: www.uzis.cz/publikace/zdravotnictvi-cr-strucny-prehled-cinnosti-oboru-diabetologie-endokrinologie-za-obdobi-2007-2015

- 4. Bartoš V, Pelikánová T a kol.** Praktická diabetologie (5. vyd.). Maxdorf, Praha, 2011.
- 5. Hradec J, Račický E.** Vedení terapie diabetes mellitus 2. typu ve zralém věku. *Vnitřní lékařství* 2016; 62(3): 218–222.
- 6. Svačina Š.** Jak se mění možnosti léčby obézních diabetiků 2. typu. *Vnitřní lékařství* 2014; 60(10): 902–907.
- 7. Svačina Š.** Léčba obézního diabetika. *Vnitřní lékařství* 2010; 56(10): 1078–1081.
- 8. Svačina Š.** Proč je časná léčba diabetu tak důležitá a jak jí dosáhnout? *Forum diabetologicum* 2013; 2(3): 165–168.
- 9. Škrha J et al.** Diabetologie. Galén, Praha, 2009.
- 10. Bartáškova D, Kožnarová R, Kvapil M.** Předpokládané náklady na terapii diabetes mellitus a jeho pozdních komplikací v ČR. *Vnitřní lékařství* 2005; 51(3): 304–313.
- 11. Brož J, Honěk P, Dušek L et al.** Mortalita pacientů s diabetem mellitus léčených perorálními antidiabetiky v České republice poklesla během let 2003–2013 a přiblížila se populačnímu průměru. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(Suppl. 3): 14–20.
- 12. Brožová J, Čechurová D, Lacigová S.** Metabolický syndrom nemocných s diabetem mellitus 1. typu, prevalence, vliv na morbiditu a mortalitu, komplexní přístup k nemocnému. *Vnitřní lékařství* 2016; 62(Suppl. 4): 8–14.
- 13. Horáková D, Azeem K, Dumbrovská L et al.** Epidemiologický význam metabolického syndromu. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2016; 65(4): 215–218.
- 14. Kvapil M.** Chronické komplikace diabetu z pohledu moderní diabetologie. *Forum diabetologicum* 2015; 4(2): 93–100.
- 15. Kvapil M.** Reálné možnosti využití datových zdrojů hodnocení kvality péče o pacienty s diabetem v České republice: Národní diabetologický informační systém. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(Suppl. 3): 10–13.
- 16. Čeledová L, Čevela R.** Incidence invalidity pro onemocnění diabetem. *Praktický lékař* 2016; 96(5): 230–234.
- 17.** Vyhláška č. 359/2009 Sb., kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity.
- 18. Čeledová L, Čevela R.** Vývoj a predikce vývoje příspěvku na péči u seniorů s diabetem za nových legislativních podmínek. *Geriatric a gerontologie* 2016; 5(3): 148–153.
- 19.** Vyhláška č. 505/2006 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o sociálních službách.
- 20.** Vyhláška č. 388/2011 Sb., o provedení některých ustanovení zákona o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením.
- 21.** Zákon č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením a o změně souvisejících zákonů.
- 22. Darulová S, Krivuš J, Stančík M et al.** Akutní komplikace diabetes mellitus – výskyt u pacientů na metabolické jednotce a kazuistika. *Forum diabetologicum* 2014; 3(1): 40–45.
- 23. Kantárová D, Prídavková D, Ságová I et al.** Genetický a molekulový podklad vývoje autoimunitního diabetes mellitus. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2015; 64(3): 121–129.
- 24. Novotná M, Broukal Z, Dušková J.** Diabetes mellitus 1. typu v dětském věku – souvislost základního onemocnění s orálním zdravím. *Česká stomatologie* 2014; 113(4): 76–78.
- 25. Píthová P, Honěk P, Dušek L et al.** Incidence amputací u pacientů s diabetem mellitus v České republice v letech 2010–2014. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(Suppl. 3): 21–24.
- 26. Rušavý Z, Žourek M.** Léčba diabetu u osob vyššího věku. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(4): 321–327.
- 27. Skořepová M.** Mykózy a diabetes. *Vnitřní lékařství* 2006; 52(5): 470–473.
- 28. Svačina Š.** Existuje vztah mezi léčbou diabetu a vznikem nádorů? *Vnitřní lékařství* 2011; 57(9): 760–763.
- 29. Svačina Š.** Chronický zánět a metabolický syndrom. *Vnitřní lékařství* 2012; 58(7–8): 205–207.
- 30. Weber P, Meluzínová H, Prudius D, Bielaková K.** Akutní a pozdní komplikace diabetu – představují významný problém ve vyšším věku? *Geriatric a gerontologie* 2016; 5(4): 196–201.
- 31. Weber P, Meluzínová H, Németh F et al.** Diabetes mellitus – existují možnosti prevence? *Geriatric a gerontologie* 2013; 2(4): 223–226.
- 32. Omová J.** Zhodnocení nového způsobu posuzování dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu. *Revizní a posudkové lékařství* 2014; 17(1): 8–15.
- 33. ČSSZ.** Zpráva o činnosti ČSSZ za rok 2016, 2015, 2014. Dostupné na: www.cssz.cz/cz/o-cssz/informace/informacni-materialy/zpravy-o-cinnosti.htm

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Libuše Čeledová, Ph.D.
 Ústav sociálního a posudkového lékařství
 Lékařská fakulta UK v Plzni
 Alej Svobody 31, 323 18 Plzeň
 Tel.: 377 593 541
 e-mail: libuse.celedova@lfp.cuni.cz

Tzv. protikuřácký zákon a poskytovatelé zdravotních služeb

Pavel Uherek

Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 328–330

SOUHRN

Dne 31. 5. 2017 nabyl účinnosti tzv. protikuřácký zákon, který přináší řadu práv a povinností i pro poskytovatele zdravotních služeb. Cílem tohoto článku je tyto nejpodstatnější změny prezentovat a shrnout.

KLÍČOVÁ SLOVA

protikuřácký zákon, protialkoholní záchytná stanice, zákaz kouření

SUMMARY

Uherek P. Anti-smoking act and the health care providers

On May 31, 2017 the anti-smoking act came into effect. This act deals with a lot of rights and duties of the health care providers. These legal provisions are presented and summarized in this article.

KEYWORDS

anti-smoking act, sobering-up centre, smoking prohibition

ÚVOD

Dne 31. 5. 2017 nabyl účinnosti zákon č. 65/2017 Sb., o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek (dále protikuřácký zákon). Je přirozené, že ohledně tohoto zákona byla v médiích i veřejnosti diskutována především otázka úplného zákazu kouření v restauracích, neboť tato má nejšířší společenský dopad. (1)

PROTIKUŘÁCKÝ ZÁKON A POSKYTOVATELÉ ZS

Protikuřácký zákon, který ruší dosavadní předpis (2), však přináší také řadu dalších nových práv a povinností mimo jiné i pro poskytovatele zdravotních služeb (ZS), a to zejména v oblasti úhrad za provádění orientačního vyšetření na přítomnost alkoholu/jiné návykové látky, dále zakotvuje změny co do pravidel umístění osob do protialkoholních záchytných stanic, resp. pravidel provozu těchto stanic a obecně (tedy pro všechny poskytovatele) obsahuje i nové povinnosti co do používání omezovacích prostředků.

OMEZENÍ KOUŘENÍ A PRODEJE CIGARET A ALKOHOLU V ZZ

Ohledně zákazů dostupnosti cigaret a alkoholu zákon ve vztahu k poskytovatelům zdravotních služeb podobně jako doposud stanovuje **zákaz prodeje cigaret** ve zdravotnickém zařízení a prostorách souvisejících s jeho provozem. V obdobném rozsahu jako doposud platí ve zdravotnickém zařízení (ZZ) a v prostorách souvisejících s jeho provozem také **zákaz prodeje alkoholu**.

I nadále pak platí **zákaz kouření** platný **ve vnitřních prostorech zdravotnických zařízení** (s výjimkou možností kuřárny na uzavřeném psychiatrickém oddělení apod.).

Původní zákaz kouření ve vnitřních prostorech zdravotnických zařízení byl však rozšířen také na prostory související s provozem tohoto zařízení, např. přilehlé chodby před ordinacemi nebo nemocniční čekárny. (3)

Pro úplnost je však nutné uvést, že dosavadní norma upravovala zákaz kouření ve zdravotnických zařízeních tak, že *platil ve vnitřních prostorách zdravotnických zařízení všech typů, s výjimkou uzavřených psychiatrických oddělení nebo jiných zařízení pro léčbu závislosti, ve kterých je dovoleno kouřit pouze v prostorách stavebně oddělených, ke kouření vyhrazených a při pobytu osob trvale větraných do prostor mimo budovu.* (4) Nový protikuřácký zákon prostřednictvím mírně upravené formulace stanoví, že *zákaz kouření platí ve zdravotnickém zařízení a v prostorech souvisejících s jeho provozem, s výjimkou stavebně odděleného prostoru vyhrazeného ke kouření v uzavřeném psychiatrickém oddělení nebo v jiném zařízení pro léčbu závislosti.* (5) K tomu zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách stanoví, že *zdravotnickým zařízením se rozumí prostory určené pro poskytování zdravotních služeb.* (6)

Z důvodové zprávy k novému protikuřáckému zákonu vyplývá, že zdravotnickým zařízením se v kontextu tohoto zákona nadále, a to i v návaznosti na definici pojmu „zdravotnické zařízení“ uvedené v zákoně o zdravotních službách, stále míní právě vnitřní prostory. I přes jazykově odlišnou formulaci daného ustanovení je proto nutné také z nového protikuřáckého zákona dovodit, že například ve venkovních areálech nemocnic (parky, chodníky, prostranství apod.) lze nadále místa pro kuřáky zřizovat, byť by vždy mělo jít o místa, kde nedochází k intenzivnímu pohybu pacientů či jiných osob.

Dále poskytovatelům zdravotních služeb ani nic nebrání zřídit zcela stavebně **oddělené** a řádně označené prostory, kde se nebudou poskytovat zdravotní služby ani tyto nebudou nijak s poskytováním zdravotních služeb souviset a v nichž bude kouření umožněno. (7)

VYŠETŘENÍ NA PŘÍTOMNOST ALKOHOLU

Co do pravidel vyšetření osob na přítomnost alkoholu (či jiné návykové látky) nový zákon obsahuje v základních ustanoveních stejnou úpravu jako dosud, tzn. k tomuto vyšetření může dotčenou osobu vyzvat zejména příslušník Policie ČR, strážník obecní policie, zaměstnavatel nebo ošetřující lékař. Poskytovatel zdravotních služeb je povinen na žádost těchto osob vyšetření provést a sdělit jim výsledek vyšetření. Jedná se o zákonný průlom do povinné mlčenlivosti, kdy se toto prolomení vztahuje právě na výsledky celého příslušného vyšetření. (8)

Důležitou změnou, kterou přináší nový zákon, jsou však pravidla úhrady tohoto vyšetření. V § 24 odst. 1 nového zákona je na rozdíl od dosavadní úpravy uvedeno, že *náklady na odborné lékařské vyšetření hraadí poskytovatel zdravotních služeb Policie České republiky, Vojenská policie, obecní policie, Vězeňská služba, zaměstnavatel, kontrolní orgán nebo poskytovatel zdravotních služeb, v rámci jejichž působnosti byla učiněna výzva k vyšetření.* Z uvedeného ustanovení tedy vyplývá, že náklady na vyšetření přítomnosti alkoholu, pokud k němu vyzvala Policie ČR, musí uhradit poskytovateli právě policie.

Dále ze zákona vyplývá, že prokáže-li se přítomnost alkoholu nebo jiné návykové látky, uhradí vyšetřovaná osoba tomu, kdo uhradil poskytovateli zdravotních služeb odborné vyšetření, náklady, jež mu touto úhradou vznikly. Proto pacient, prokáže-li se u něj přítomnost alkoholu, bude zpětně hradit náklady vyšetření právě policii, vyzývala-li k provedení vyšetření ona.

Mění se tak dosavadní praxe, resp. výklad, kdy náklady na vyšetření, pokud se prokázala přítomnost alkoholu, nesl poskytovatel zdravotních služeb a nikoli Policie ČR, byť tato k provedení vyšetření vyzvala. Právě poskytovatel byl následně oprávněn tyto náklady vymáhat na pacientovi, pokud byl výsledek vyšetření pozitivní. (9)

PROTIALKOHOLNÍ/PROTITOXIKOMANICKÉ ZÁCHYTNÉ STANICE

Úpravu postavení a činnosti **protialkoholní záchytné stanice** novy protikuřácký zákon přesouvá **do zákona č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách**, do něhož vkládá obdobná ustanovení, jaká měl dosavadní předpis č. 379/2005 Sb. Proto bylo nutné modifikovat i související práva osoby, jež je umístěna na záchytnou stanici, neboť pro zákon o specifických zdravotních službách jako *lex specialis* platí v neupravených otázkách zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách. (10)

Přestože úprava fungování záchytných stanic zůstává obecně podobná jako dosud, i v této oblasti nalezneme v novém zákonném textu změny. Z těch nejdůležitějších lze upozornit na zpřesnění, dle něhož je povinna se vyšetření a pobytu na záchytné stanici podrobit osoba, která *pod vlivem alkoholu nebo jiné návykové látky nekontroluje své chování a tím bezprostředně ohrožuje sebe nebo jinou osobu, majetek nebo veřejný pořádek a tuto hrozbu nelze odvrátit jinak, a to po dobu nezbytně nutnou, avšak kratší než 24 hodin.*

Oproti dosavadnímu znění tak byla ze zákona **odstráněna podmínka**, dle níž bylo možné do protialkoholní stanice umístit i osobu, která pod vlivem alkoholu/návykové látky vzbuzovala veřejné pohoršení. Na neurčitost této podmínky, která v daném důsledku nesplňovala požadavky na předvídatelnost zákona ani jistotu adresátů právní normy, upozorňoval již veřejný ochránce práv. Také z důvodové

zprávy k novému zákonu vyplývá, že právě s ohledem na právo na nedotknutelnost osoby a povinnost státu omezovat svobodu jen za striktně definovaných okolností se k této úpravě důvodů umístění do protialkoholní stanice přistoupilo. (11) Z obdobného důvodu je do zákonného textu přidána podmínka, dle níž hrozbu pro zdraví, veřejný pořádek či majetek nelze odvrátit jinak než právě umístěním do protialkoholní záchytné stanice.

Dále je v zákoně nově stanoveno, že délka umístění na protialkoholní stanici musí být kratší 24 hodin. K tomu zákon rovněž nově ukládá, že do záchytné stanice **nelze umístit osobu:**

a) *ohroženou na životě selháním základních životních funkcí, v bezvědomí, s neošetřeným zraněním, s masivním krvácením nebo osobu jevící známky onemocnění bezprostředně vyžadující péči, kterou nelze poskytnout v záchytné stanici, nebo*

b) *mladší 15 let.*

Osoby pod vlivem alkoholu či návykových látek, u nichž byla s ohledem na zdravotní stav indikována hospitalizace, samozřejmě i doposud byly umístěny u „běžného“ poskytovatele zdravotních služeb, kdy tuto povinnost bylo možné odvodit od obecných principů poskytování zdravotní péče, zejména povinnosti postupovat na náležitě odborné úrovni (*lege artis*), popř. povinnosti poskytovat pomoc.

Význam nyní vloženého zákonného znění tak spočívá pouze v určitém zpřesnění či podrobnějším návodu pro lékaře ohledně situací, kdy není možné osobu do protialkoholní stanice s ohledem na její zdravotní stav umístit. Dosavadní předpis totiž v tomto směru pouze rámcově stanovil, že osoba mohla být umístěna na záchytnou stanici, pokud nebyla ohrožena na životě selháním základních životních funkcí.

Věková hranice 15 let je v zákoně stanovena zcela nově, dle důvodové zprávy proto, že u nezletilých pacientů je vyšší riziko náhlé změny zdravotního stavu.

Nový zákon také zpřesňuje dosavadní znění, když výslovně uvádí, že *osobu lze umístit do záchytné stanice pouze se souhlasem lékaře určeného poskytovatelem záchytné služby a za splnění (zákonných) podmínek.* V této souvislosti dosavadní zákon hovořil o odborně a provozně způsobilém poskytovateli zdravotních služeb. (12) Z nového znění tak již jednoznačně vyplývá, že rozhodné slovo o umístění do protialkoholní záchytné stanice má lékař určený poskytovatelem záchytné služby.

Nově je upraveno, že pokud osoba, která je do záchytné stanice *dopravována při poskytnutí zdravotnické záchranné služby nebo zdravotnické dopravní služby, bezprostředně ohrožuje sebe nebo jinou osobu nebo poškozuje majetek poskytovatele zdravotnické záchranné služby nebo poskytovatele zdravotnické dopravní služby a poskytovatel zdravotnické záchranné služby nebo poskytovatel zdravotnické dopravní služby nemůže tomu zabránit vlastními silami, může požádat o nezbytnou součinnost Policie České republiky.*

Dále zákon doplňuje, a to cestou novelizace zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, dosavadní právní úpravu v tom, že pacient protialkoholní záchytné stanice nemůže uplatnit některá práva, která jinak má pacient, jemuž jsou poskytovány standardní zdravotní služby, např. právo na svobodnou volbu lékaře, konzultační služby, přítomnost osoby blízké, přijímání návštěv apod. V zákoně je také výslovně konstatováno, že záchytná služba se může poskytovat bez souhlasu pacienta. Rovněž je stanoveno, že protialkoholní stanice nevydává seznam zdravotních výkonů, ke kterým je nutný písemný souhlas, nebo nezpracovává traumatologický plán.

POUŽÍVÁNÍ OMEZOVACÍCH PROSTŘEDKŮ

Protikuřácký zákon zároveň **noveluje zákon o zdravotních službách** i v oblasti **používání omezovacích prostředků**. Jsou tak nově doplněny podmínky použití omezovacích prostředků, když k dosavadním podmínkám, dle nichž lze omezovací prostředky použít

a) pouze tehdy, je-li účelem jejich použití odvrácení bezprostředního ohrožení života, zdraví nebo bezpečnosti pacienta nebo jiných osob, a

b) pouze po dobu, po kterou trvají důvody jejich použití podle písmene a),

je kumulativně přidána třetí podmínka, dle níž lze omezovací prostředek použít *poté, co byl neúspěšně použit mírnější postup, než je použití omezovacích prostředků, s výjimkou případu, kdy použití mírnějšího postupu by zjevně nevedlo k dosažení účelu podle písmene a), přičemž musí být zvolen nejméně omezující prostředek odpovídající účelu jeho použití.*

Upřesněna je i povinnost záznamu o použití omezovacího prostředku ve zdravotnické dokumentaci, když je stanoveno, že musí být v dokumentaci zaznamenán i *důvod použití omezovacího prostředku.*

Dále je do zákona o zdravotních službách vloženo nové ustanovení § 39 odst. 4, které stanoví následující: *Poskytovatel je povinen vést centrální evidenci použití omezovacích prostředků, která obsahuje souhrnné údaje o počtech případů použití omezovacích prostředků za kalendářní rok, a to pro každý omezovací prostředek zvlášť; identifikační údaje pacientů, u kterých byly omezovací prostředky použity, se v centrální evidenci neuvádějí. Použití omezovacího prostředku se zaznamená do centrální evidence nejpozději do 60 dnů ode dne jeho použití.*

SHRNUTÍ

Co do poskytování zdravotních služeb nový protikuřácký zákon zpřesňuje pravidla úhrad vyšetření na přítomnost alkoholu/návykové látky, když je v této oblasti vstřícnější právě k poskytovatelům zdravotních služeb, neboť břemeno nákladů vyšetření přenáší na osoby, které k vyšetření vyzvaly, což je v řadě případů Policie ČR. V praxi je vymáhání těchto nákladů velmi problematické a neefektivní, neboť příslušná vyšetření jsou často prováděna u osob s neznámým pobytem nebo se slabým ekonomickým a sociálním zázemím.

V ustanoveních týkajících se provozu protialkoholních záchytných stanic zákon zpřesňuje pravidla jejich fungování. Prostřednictvím „přesunu“ příslušné právní úpravy do zákona č. 373/2011 Sb. je tak daná činnost považována za specifické zdravotní služby, avšak oproti poskytování standardních zdravotních služeb se stanovenými výjimkami zejména co do práv pacienta a povinností záchytné stanice. Ohledně ochrany nedotknutelnosti osoby pacienta a jeho práva na osobní svobodu sice na jednu stranu nová úprava vykazuje vyšší míru ochrany těchto hodnot, když možnosti umístění osob do protialkoholní stanice zužuje. Na straně druhé těmto osobám některá práva odjímá, což je však

s ohledem právě na specifickou povahu daných zdravotních služeb odůvodněné a logické.

Konečně zákon stanovuje i nové povinnosti poskytovatelů co do používání omezovacích prostředků, kdy v souladu s naznačeným a obecným trendem i zde posiluje právo na nedotknutelnost osoby pacienta a omezovací prostředek považuje až za krajní možnost jak odvrátit ohrožení zdraví/života pacienta nebo jiných osob. Vložením příslušných ustanovení chce zákon rovněž docílit lepšího přezkumu a kontroly užívání omezovacích prostředků.

Poznámky a literatura

1. V tomto směru byl zákon rozebírán i v rámci odborné diskuse, např. na webových stránkách epravo.cz, viz zde: www.epravo.cz/top/clanky/zakaz-koureni-navod-pro-hostinske-104823.html
2. Tj. zákon č. 379/2005 Sb., o opatřeních k ochraně před škodami působenými tabákovými výrobky, alkoholem a jinými návykovými látkami.
3. Viz tisková zpráva Ministerstva zdravotnictví ČR, dostupná zde: www.mzcr.cz/dokumenty/30kvetna-den-posledniho-tipnutiprezident-podepsal-protikuracky-zakon-13383_1.html
4. § 8 odst. 1 písm. e) zákona č. 379/2005 Sb.
5. § 8 odst. 1 písm. e) zákona č. 65/2017 Sb.
6. § 4 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách
7. Srov. Máca M. Nový zákon o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek. *Tempus Medicorum* 2017; 4(32). Dostupné na: www.lkcr.cz/tempus-medicorum-353.html
8. Srov. Máca M. Nový zákon o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek. *Tempus Medicorum* 2017; 4(33). Dostupné na: www.lkcr.cz/tempus-medicorum-353.html, resp. § 23 odst. 2 zákona č. 65/2007 Sb.
9. Viz Stanovisko Nejvyššího soudu ČR sp. zn. Cpjn 205/2011 ze dne 13. 6. 2012, dle něhož Policie ČR nebyla dle § 16 odst. 8 zákona č. 379/2005 Sb. subjektem povinným k úhradě nákladů vyšetření provedených dle ustanovení § 16 tohoto zákona. Dostupné na: www.nsoud.cz/Judikatura/judikatura_ns.nsf/WebSearch/00657503D6521ECBC1257A4E0064C3C4?openDocument&Highlight=0
10. § 2 odst. 2 zákona č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách.
11. Srov. bod 5.1 Zprávy Veřejného ochránce práv ze systematických návštěv protialkoholních záchytných stanic. Dostupné na: www.ochrance.cz/fileadmin/user_upload/ochrana_osob/ZARIZENI/Zdravotnicka_zarizeni/Zachytne-stanice-2014.pdf.....
Důvodová zpráva k protikuřáckému zákonu v této souvislosti zmiňuje příslušná ustanovení Úmluvy o ochraně lidských práv a základních svobod a některé rozsudky Evropského soudu pro lidská práva. Dostupná na: www.psp.cz/sqw/text/tiskt.sqw?O=7&CT=828&CT1=0
12. § 17 odst. 2 zákona č. 379/2005 Sb.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

JUDr. Mgr. Pavel Uherek

Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
Tel.: 605 927 842
e-mail: uherek@bnzlin.cz

Biomarkery v onkologii: nové horizonty a výzvy v diagnostice a léčbě onkologických onemocnění

ISOBM – 44. kongres Mezinárodní společnosti pro onkologii a biomarkery

Judita Kinkorová

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu LF UK a FN Plzeň

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 331–334

44. ročník mezinárodního kongresu ISOBM, který se konal ve dnech 7.–10. září 2017 v Rio de Janeiro v Brazílii, ukazuje dlouhou tradici fungování této společnosti a letošní ročník jen potvrdil celosvětově rostoucí význam onkologických onemocnění a onkologických biomarkerů ve výzkumu, prognóze, prevenci, diagnóze, léčbě a dlouhodobém sledování v péči o onkologické pacienty. Kongres byl spolupořádán třemi subjekty: *International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM)*, *European Group on Tumor Markers (ECTM)* a *Brazilian Society of Clinical Pathology (SBPC/ML)*. Navštívilo jej 120 účastníků z celého světa. Čtyřdenní program byl členěn podle jednotlivých diagnóz: nádory prsu, karcinom prostaty se sekci využití PSA u prostatického karcinomu, gastrointestinální karcinom, karcinom plic atd., prostor měla i témata jako význam biopsií, význam cirkulujících nukleových kyselin a na závěr atraktivní téma „nová éra onkologie“, kde byly představeny vize ve výzkumu a léčbě nádorových onemocnění. Na kongresu byl dostatek příležitostí k diskusím a navázání mezinárodních spoluprací.

PERSONALIZOVANÁ MEDICÍNA V ONKOLOGII

První den kongresu byl po uvítacích projevech prezidentů všech tří pořádajících společností zahájen sekci „Personalizovaná medicína v onkologii“. E. P. Diamandis (Kanada) představil koncept biomarkerů pro personalizovaný přístup k onkologickým pacientům. Otevřel diskusi o tom, co je dobrý biomarker a jakou roli hrají senzitivita a specifita. Přiklonil se k názoru, že v současné době neexistuje ideální biomarker pro jednotlivé nádory, ideální cestou je kombinace několika biomarkerů, nikoli jen jeden.

J. Kinkorová (Česko) přednesla sdělení o roli biobank v přístupu k onkologickým pacientům a jejich včasné diagnóze, sledování léčby a zejména pro výzkum ve všech oblastech onkologie. Biobanky jsou nositeli nejen série vzorků od jednotlivých pacientů v různých diagnózách a informacích s nimi souvisejícími, ale jsou obrovským potenciálem pro budoucí zlepšení prevence, predikce, diagnózy a léčby a také významným zdrojem pro výzkum v oblasti nových léčiv.

J. Trapé (Španělsko) zhodnotil výskyt a význam biomarkerů pohrudničních výpotků u onkologických pacientů pro včasnou diagnostiku jako např. CA 125, HE 4, CYFRA 21-1 a také CEA, CA 15-3 a CA 19-9, jejich senzitivitu a specifitu.

Zjištění vysokých koncentrací nádorových markerů indikuje přítomnost neoplastických buněk, naopak kolísající hodnoty biomarkerů jako např. senzitivita CEA mezi 27 a 82 % a specifita 77–100 % ukazují na nutnost doplnění dalších diagnostických metod.

E. A. Abdallah (Brazílie) prezentoval cirkulující nádorové buňky jako nástroj personalizované medicíny na několika případových studiích kolorektálního karcinomu.

BIOMARKERY NÁDORŮ PRSU – NOVÝ PŘÍSTUP

Sekci nazvanou „Biomarkery nádorů prsu – nový přístup“ otevřela P. Stieberová (Německo) přehledovou přednáškou o současném stavu biomarkerů při diagnostice nádorů prsu po operaci a následném sledování. Jako hlavní vyzdvihla společné sledování biomarkerů: CEA, CA 15-3, CA 125 a HER2/neu. Zdůraznila význam sledování hladin biomarkerů v nesymptomatické fázi vývoje onemocnění.

M. J. Duffy (Irsko) se věnoval významu estrogenových receptorů (ERs) a progesteronových receptorů (PRs) pro výběr pacientek, pro něž je vhodná endokrinní terapie. Zmínil také význam dalších biomarkerů a nastínil význam preanalytiky, analytiky a kliniky pro optimální stanovování biomarkerů.

A. Nikolini (Itálie) prezentoval klinickou pilotní studii (5 let, 200 pacientek) pro stanovení panelu biomarkerů pro časnou diagnostiku relapsů. Jako vhodnou stanovili kombinaci CEA, TPA a CA 15-3 biomarkerů v séru. Touto kombinací docílili vysoké senzitivity a specifity a považují ji za slibný nástroj sledování pacientek po operaci karcinomu prsu.

K. Faulstich (Německo) představil multicentrickou prospektivní studii s využitím testu *MammaTyper*, který se ukázal jako potenciálně vhodný pro zlepšení současných standardů pro diagnostiku nádorů prsu za předpokladu, že stávající běžně používané biomarkery budou precizně vyhodnoceny. Sekci uzavřela V. Baraková (Izrael) zhodnocením významu hladiny HER2/neu onkogenu u nádorů prsu ve skupině 277 pacientek a 100 kontrolních vzorcích v srovnání s běžně užívanými biomarkery jako CA 15-3, CA 125, CEA a cytokeratin TPS. Hladiny obou sledovaných skupin biomarkerů korelovaly s vývojem onemocnění, metastázami, odpovědí na léčbu a prognózou přežití.

První den kongresu uzavřela přednáška G. Azevedo e Silva (Brazílie) o prognóze vývoje 25 nádorových onemocnění v brazilské populaci v závislosti na vlivu rizikových faktorů, životního stylu a zdravé výživy. Prognóze vývoje předcházela dlouhodobá populační studie v letech 2000 až 2008 a mimo jiné srovnala odhady s analogickými studiemi v různých státech světa. Jako výsledek zmíněné studie i prognózy bude navržena koncepce lepší strategie primární prevence, identifikace hlavních rizikových faktorů a větší propagace zdravého životního stylu a zdravé výživy.

NÁDORY PROSTATY - AKTUALIZACE A DOPLNĚNÍ VYUŽITÍ PSA

Druhý den kongresu byl zahájen sekcí „Nádory prostaty – aktualizace a doplnění využití PSA“. M. J. Duffy (Irsko) na světových kongresech často klade otázku: Je třeba screening PSA (prostate specific antigen) – ano, či ne? Přináší více užítku či škody? Následně uvádí výhody screeningu PSA jakožto nejvíce a nejdéle užívaného biomarkeru, který v období 1980–1990, kdy byl v mnoha západních zemích tento screening zaveden, významně zvýšil počet mužů s diagnózou karcinomu prostaty. Diskutují se hodnoty v rozmezí 0,5–4,0 ve vztahu k věku pacienta a při jakých hodnotách PSA ještě není riziko úmrtí. Na druhou stranu však screening vede k overdiagnosis a overtreatment a přes dlouhodobé zkušenosti stále ještě neexistuje optimální léčba.

X. Filella (Španělsko) v přednášce nazvané „PSA pro časnou diagnostiku karcinomu prostaty, state of the art“ shrnul dosavadní zkušenosti s využitím PSA pro screening a diagnostiku. Uvedl, že další biomarkery byly navrženy pro potřeby vyšší specifity a rozlišení mezi agresivní a neagresivní formou onemocnění – patří mezi ně PHI (prostate health index), PSA, fPSA a p2PSA a další. V závěru shrnul, že nově užívané biomarkery mohou být užitečné při multivariantním přístupu k časně diagnóze.

R. Kučera (Česko) sdělil zkušenosti z plzeňské fakultní nemocnice, kde se sleduje PSA, proPSA, fPSA a z těchto hodnot se počítá PHI (index zdravé prostaty). Využití PHI umožňuje optimální diagnostiku, redukci počtu biopsií, lepší prognózu, optimalizaci operativního zákroku a následně léčby a pro pacienta časnější diagnózu, redukci počtu biopsií a optimalizaci léčby a follow up.

B. T. Helfand (USA) přiblížil řešení problematiky v USA, kde se se screeningem začalo v roce 1991. Za kritickou hodnotu PSA se považuje hodnota 4 a potvrzuje, že tento přístup může vést k overdiagnosis a overtreatment. Screening je doplněn o detailní studii dědičných faktorů a rodinné historie, genetické testování apod. Stejně jako předřečníci uvedl nutnost dalších doplňkových nástrojů, jakými jsou multiparametrické MRI, genetické biomarkery, sérové biomarkery a zobrazovací techniky; multiparametrický přístup poskytuje personalizovaný screening a může odstranit některé kontroverze stávajícího screeningu PSA.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Sekce „Mnohočetný myelom – od diagnózy k léčbě“ byla zastoupena výhradně brazilskými přednášejícími. R. Magalhães představil diagnostická kritéria a klasifikaci mnohočetného myelomu v Brazílii, G. Loureiro přiblížil význam proteinové elektroforézy a imunofixace v diagnostice a follow up mnohočetného myelomu a na závěr A. Andriolo

prezentoval zhodnocení významu FLC (*free light chain*), které je měřeno v séru a nevykazuje dostatečnou senzitivitu. Imunofixace v séru je více senzitivní, ale ne kvantitativně, a proto není vhodná pro monitorování.

Plenární přednášku na závěr dopoledního bloku přednesl B. Tomanek (Kanada). Byla zaměřena na možnosti využití magnetické rezonance jako nástroje pro odhalení nádoru, které ale není dostatečné v případě časných stadií. Využití cílených nanočástic může přispět k časnější a přesnější diagnóze. Zatím pilotní studie na zvířecích modelech s využitím NaDyF₄/NaGdF₄ nanočástic ukázala možnost využití pro časnou diagnostiku nádorových tkání s využitím molekulární MRI.

GASTROINTESTINÁLNÍ NÁDORY

Sekce „Gastrointestinální nádory“ s podtitulem „Role nádorových markerů u nádorů zažívacího traktu“ byla zahájena přehledovou přednáškou N. M. Foronese (Brazílie) o biomarkerech využívaných v současné době u gastrointestinálních karcinomů: AFP, CEA, CA 19-9, a CA 72-4. Zhodnotil jejich význam pro diagnostiku, léčbu i follow up vzhledem k jejich senzitivitě a specificitě.

F. F. Melo (Brazílie) se ve své prezentaci zabýval významem *Helicobacter pylori* v případech vzniku gastrického karcinomu. Pro většinu populace není tato gramnegativní bakterie závažným zdravotním problémem, a proto vliv hostitelských faktorů, environmentálních faktorů a bakteriální virulence byly předmětem zkoumání. Předběžné výsledky ukazují, že etnické a regionální rozdíly mají vliv na rozvoj onemocnění, a ačkoli jsou závěry kontroverzní, mohou přispět k pochopení patogeneze gastrických karcinomů.

J. M. Augé (Španělsko) přiblížil test FIT (*Fecal Immunochemical Test*), který sleduje koncentrace fekálního hemoglobinu a je využíván pro screeningové programy časného zachytu kolorektálního karcinomu (CRC). Pro ověření účinnosti byly vybrány skupiny mužů i žen s CRC nebo bez CRC v rodinné historii ve věku 50–69 let v Barceloně. Výsledkem studie bylo doporučení využívání FIT jako účinného screeningového nástroje pro CRC.

O. Fiala (Česko) seznámil posluchače se studií zaměřenou na zhodnocení mutací KRAS různých typů a výsledky u pacientů s metastatickým CRC léčených bevacizumabem.

Každoroční velkou událostí kongresu je udělení ocenění firmou ABBOTT. Letos se oceněnou stala prof. Vivian Baraková z Izraele za výzkum biomarkerů pro nádory kůže a jejím poděkováním byla přednáška o nové éře terapií a biomarkerů kožních nádorů. Zhodnotila v ní současný stav, předložila řadu kazuistik ze své praxe v *Hadassah Medical Center* v Jeruzalémě a nabídla svůj pohled do budoucnosti v oblasti biomarkerů.

TEKUTÉ BIOPSIE - CÍRKULUJÍCÍ NUKLEOVÉ KYSELINY

Třetí den kongresu pokračoval tématem „Tekuté biopsie – Cirkulující nukleové kyseliny“. S. Holdenrieder (Německo) diskutoval současnou situaci významu nukleových kyselin v diagnostice nádorových onemocnění. Konstatoval, že pro diagnostiku i monitorování je tendence využívat panely markerů, které zvyšují spolehlivost, je však třeba dalších, zejména molekulárních, proteinových markerů, miRNA apod. S tím ovšem souvisí zvyšující se množství dat, studií,

odborných skupin a také konferencí, jež dokazují velkou roztržičnost a nejednotný přístup k dané problematice nejen na evropské úrovni. Poukázal na nutnost větší harmonizace a spolupráce nejen napříč odbornými skupinami a mezioborově, ale zejména na mezinárodní úrovni.

E. Heitzarová (Rakousko) svou přednášku věnovala ctDNA, z níž je možno získat kvalitativní i kvantitativní informace o zdravotním stavu pacienta; ctDNA považuje perspektivně za významný biomarker. Vyzdvihla význam celogenomového sekvenování (*whole genom sequencing*), které ukáže nejen celý genom, ale také všechny mutace.

V. Haselmannová (Německo) navázala na význam cirkulujících nádorových ctDNA pro časnou diagnózu relapsu a neúspěšnou léčbu v managementu zhoubných nádorů. Zaměřila se na hodnocení kvality EQA – *external quality assessment* – analytických procesů této nové diagnostické sféry.

M. Chechlinska (Polsko) referovala o microRNA (miRNA) jako posttranskripčním regulátoru genové exprese a jeho roli v kontrole různých biologických funkcí v patogenezi nádorů. Na základě vlastního výzkumu její tým prokázal významné změny v expresi miRNA u gynekologických nádorů a u nádorů CNS, a proto považuje cílené změny hladin miRNA v mikroenvironmentu nádoru za novou strategii pro zlepšení terapií.

M. Pešta (Česko) ve své přednášce posuzoval význam miRNA u kolorektálního karcinomu. Ve studii s 86 vzorky primárních nádorů a 86 jaterními metastázami u pacientů s metastatickým CRC byl prokázán vztah mezi expresí miRNA a metastázami u CRC. Na základě těchto výsledků autor zvažuje možnost využití miRNA nebo cirkulující *cell-free* miRNA jako prognostického biomarkeru u kolorektálního karcinomu.

T. Torezzanová (Brazílie) se věnovala významu ctDNA pro časnou diagnózu a léčbu, a jako prediktivnímu a prognostickému biomarkeru. Představila výzkumný program A. C. *Camargo Cancer Center* zaměřený na výzkum translačního potenciálu ctDNA a zavedení výsledků výzkumu do klinické praxe.

Key note lecture přednesl I. A. Cree (Francie) na téma „Klasifikace a časné odhalení nádorů“. Klasifikace nádorů byla dříve založena na konsenzu histopatologa a částečně na molekulárních datech. Dnes se situace dramaticky mění zaváděním nových technologií do praxe. K pochopení nádorů na molekulární úrovni se využívá digitální patologie a zobrazování. Časné zjištění nádoru poskytuje omezené nebo téměř žádné možnosti pro histologickou diagnózu. Využití genetických informací jako např. cfDNA je tak jedním z možných východisek.

PLICNÍ NÁDORY – NOVÉ NÁDOROVÉ MARKERY

V sekci Plicní nádory – nové nádorové markery: využití v diagnostice a monitorování léčby“ se S. Holdenrieder (Německo) věnoval peptidu ProGRP, který je znám jako sérový biomarker pro diferenciální diagnostiku malobuněčného karcinomu plic (SCLC) a je využíván ve *follow up* během a po terapii. Přesto jeho klinické zhodnocení není dostatečné. Ve studii s 215 pacienty s různými stadii onemocnění se prokázal klinický význam ProGRP pro monitorování a léčbu tohoto karcinomu; pokles hladin ProGRP významně koreloval s odpovědí na léčbu.

R. Molina (Španělsko) v přednášce nazvané „Nádorové markery u nádorů plic: nový krok v diagnostice“ zhodnotil

v současné době používané biomarkery: CEA, CA 15-3, SCC, CYFRA 21-1 nebo CA 19-9, které nejsou dostatečně specifické. Na druhou stranu NSE a ProGRP jsou dominantní u karcinomu plic. Na prospektivní studii 2179 pacientů se v 99 % prokázaly zvýšené hladiny ProGRP (150 pg/l), stejně tak NSE více než 50 ng/ml. Tito pacienti ovšem vykazovali i zvýšené hladiny ostatních výše zmíněných nádorových markerů.

G. Castro (Brazílie) ozřejmil význam zahrnutí imunoterapie do nástrojů léčby nemalobuněčného karcinomu plic jakožto strategie, která významně zlepšuje stav pacientů v pokročilých stadiích onemocnění.

D. M. Carrarová (Brazílie) zmínila pokroky v léčbě plicního karcinomu – jsou to zejména genomické technologie. Mnoho klinických rozhodnutí vychází ze znalosti mutací specifických genů. Významná část pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) má aktivovanou mutaci v kinázové doméně EGFR a predikuje senzitivitu k léčbě tyrosinkinázovými inhibitory (TKI).

V. L. Capelloziová (Brazílie) se ve své přednášce věnovala imunitní odpovědi jako komplexní multifaktoriální reakci. Porovnála využití vybraných biomarkerů v prognóze a predikci u nemalobuněčného karcinomu plic.

NOVĚ SE OBJEVUJÍCÍ KONCEPTY – NOVÁ ÉRA ONKOLOGIE

V sekci „Nově se objevující koncepty – nová éra onkologie“ V. R. Martinsová (Brazílie) hodnotila význam exozomů v nádorové biologii a nádorových markerech. Exozomy jsou extracelulární váčky obsahující specifický set proteinů lipidů a nukleových kyselin, zejména microRNA a nekódující RNA. Růst nádorů a metastatická progresse je podporována exozomy, které jsou uvolňovány nádorovými buňkami do krevního řečiště a lymfatického systému. Proto jsou tyto extracelulární váčky významným cirkulujícím biomarkérem. Autorka sdělení navrhuje zhodnotit význam proteinů zodpovědných za biogenezi exozomů jakožto prognostických biomarkerů u vybraných nádorových onemocnění.

M. Amorimová (Brazílie) představila metagenomiku čili studium mikroorganismů na základě jejich genetického materiálu v přirozeném prostředí, která se stává bohatým zdrojem potenciálních biomarkerů v onkologii. Jako příklady uvedla ústní dutinu a v ní se vyskytující bakterie, které hrají významnou roli v karcinogenezi ve vztahu ke kuřákům a konzumentům alkoholu, nebo změnu mikrobiální komunity v gastrickém mikroenvironmentu v průběhu karcinogeneze. Cílem studií je zhodnotit význam mikrobiomu v karcinogenezi a progresi nádorů a posoudit jak může být mikrobiom využit k lepší reakci na léčbu a celkovému přežití.

P. C. H. Li (Kanada) představil novou techniku detekce nádorových biomarkerů – *microfluidic nanotechnology*, která je založena na kombinaci mikrofluidních čipů s nanočásticemi zlata pro *in vitro* diagnostiku.

Závěr dne pak doplnily dvě plenární přednášky. Ric Moro (Kanada) ve své studii srovnával využití klasických biomarkerů a jejich kombinací (CEA, CA 125, PSA) u nádorových onemocnění kolorekta a prostaty s variantou doplněnou o RECAF (receptor pro AFP). Na základě studie zjistil, že kombinace biomarkerů s RECAF dosahuje takových hodnot senzitivity a specificity, jaké jsou požadovány pro screening daných nádorových onemocnění. Raf Moro (Kanada) v návaznosti na předcházející sdělení ukázal, že RECAF jako onkofetální

marker může být využit pro diagnostiku a také v terapii blokováním RECAF na buněčném povrchu.

PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

Poslední den kongresu byl zahájen sekci „Paraneoplastické syndromy – jsou nádorové markery užitečné při diferenciální diagnostice neoplastických syndromů?“ R. Molina (Španělsko) konstatoval, že mnoho pacientů s nádorovými onemocněními je diagnostikováno v pokročilých stádiích s nespecifickými symptomy. V následně uvedené studii se 7165 pacienty byly sledované vybrané biomarkery (CEA, AFP, CA 19-9, PSA, CYFRA a další). Výsledkem jejich hodnocení bylo snížení doby hospitalizace, morbidity a počtu diagnostických testů požadovaných pro diagnózu u nádorů mozku, plic a jaterních metastáz.

J. Trapé (Španělsko) představil studii s 607 pacienty v letech 2007–2013, kteří necíleně ubývali na váze, ve spojitosti s dalšími nespecifickými syndromy. S využitím biomarkerů CEA, CYFRA 21-1, CA 19-9, CA 72-4, NSE, AFP, PSA a CA 15-3 sledovali pacienty s nádorovými a benigními onemocněními. Nádorové markery poskytly relevantní informace u pacientů s úbytkem hmotnosti a poukázaly na ty s vysokým rizikem vzniku nádorových onemocnění.

PERSONALIZOVANÁ LÉČBA NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Následující sekce byla věnována přednáškám vědeckého výboru společnosti European Group on Tumor Markers (EGTM) s podtitulem „Update on tumor markers: novinky“. M. J. Duffy (Irsko) svou přednášku výstižně nazval: „Personalizovaná léčba nádorových onemocnění: jak biomarkery ukazují cestu?“ Definoval personalizovanou léčbu jako využití biologických charakteristik pacientovy nemoci s cílem efektivní léčby v optimálním množství. U nádorových onemocnění to znamená, že potřebujeme 4 typy biomarkerů: prognostické, prediktivní, monitorovací a biomarkery toxicity. Následně uvedl několik příkladů z každé skupiny biomarkerů a uzavřel, že tímto způsobem můžeme stanovit pro každého pacienta nejúčinnější terapii s minimem toxických následků za přijatelnou cenu.

R. Molina (Španělsko) zhodnotil význam HE4 jako prediktivního biomarkeru u karcinomu ovaríí, který může být také využit v monitorování terapie.

Sekci uzavřela V. Baraková (Izrael) představením biomarkerů u nádorů hlavy a krku. Tito pacienti bývají diagnostikováni v pokročilých stádiích, proto je důležité spohehnout se na prognostické biomarkery, které predikují reakci pacienta na léčbu a přežití. IL-2R na vzorku 338 vzorků krve pacientů s karcinomem hlavy a krku byl prokázán jako spolehlivý prognostický biomarker.

ENDOKRINNÍ NÁDORY

Poslední sekci kongresu byla sekce „Endokrinní nádory“. J. Oriola (Španělsko) stručně představil geny zodpovědné za endokrinní nádory (NHI, VHL, RET, MEN1, SDHB, SDHD a AIP) a historii jejich objevů. Ve druhé části přednášky přiblížil současný stav problematiky včetně spektra onkologických endokrinních onemocnění a uzavřel s tím, jak může *next generation sequencing* pomoci při co možná nejlepším využití stávajících poznatků.

J. M. Augé hodnotil význam ProGRP biomarkeru medulárního karcinomu štítné žlázy. Vzhledem k prevalenci onemocnění a nízkému počtu pacientů (22) doporučuje kombinaci s dalšími biomarkery, v první řadě CEA.

K. Jazdzewski (Polsko) prezentoval metodu hodnocení rizika vzniku nádorů, která predikuje riziko vzniku daného onkologického onemocnění vycházející z klinických dat o pacientovi a genomických dat získaných pomocí *next generation sequencing* všech genů asociovaných s rodinnými onkologickými onemocněními. Cílem ambiciózního projektu je identifikace všech potenciálních pacientů s diagnózou onkologického onemocnění v celé polské populaci, která čítá 38 milionů obyvatel. V současné době probíhá pilotní studie a byly prezentovány výsledky získané od 3 tisíc pacientů.

Poznámka:

Mezinárodní společnost pro onkologii a biomarkery (ISOBM) byla založena na začátku 70. let pod původním názvem *International Society of Oncodevelopmental Biology and Medicine* (ISOBM). Hlavním cílem zakládajících členů společnosti bylo využití proteinů spojených s embryonálním vývojem jako nádorových markerů. K zakládajícím členům patřili dr. Gary Abelev, objevitel alfa-fetoproteinu (AFP), a dr. Phil Gold, objevitel karcinoembryonálního antigenu (CEA). V roce 2010 se změnil název společnosti na *International Society of Oncology and Biomarkers* se stejnou zkratkou – ISOBM. Tato změna odrážela širší zájem členů společnosti zejména v oblasti nádorových biomarkerů, nádorové biologie a nových terapeutických přístupů. V současné době je jednou z hlavních světových společností zabývajících se nádorovými biomarkery. Vydává vědecký časopis *Tumor Biology*, který publikuje původní vědecké práce, *mini-reviews* a vědecké komentáře týkající se experimentálního i klinického výzkumu.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň-Bory
Tel.: 377 402 948
e-mail: kinkorovaj@fnplzen.cz

Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství v letech 1940–1960

Jiří Jindra

Ústav pro soudobé dějiny AV ČR

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 335–287

Nepopíratelným faktem je, že Nobelovy ceny (NC) za přírodní vědy a lékařství jsou nejprestižnější a nejvíce ceněné jak odborníky, tak laickou veřejností. Jaké jsou cesty k získání NC? Podle znění poslední vůle Alfreda Nobela (1835–1896), zakladatele nadace, by jí měli být oceněni vědci, kteří velmi nedávno představili vynálezy nebo učinili objevy v oboru fyzika, chemie a fyziologie. Nobel si přál, aby ceny za fyziku a chemii udělovala Švédská akademie věd a ceny za fyziologii a lékařství Karolinska Institutet, v podstatě švédská lékařská akademie. První NC byly uděleny roku 1901. Tvoří je peněžitá odměna, zlaté medaile a diplom. Ceny předává laureátům ve výroční den úmrtí A. Nobela (10. prosince) švédský král ve Stockholmu.

POSTUP NOMINACE A VÝBĚRU

Postup je následující: V září rozesílají Nobelovy komitety pro daný obor výzvy k podávání návrhů na kandidáty na následující rok. Oslovení jsou členové Švédské královské akademie věd a Karolinska Institutet, členové Nobelových komitetů (složených pouze ze švédských vědců), laureáti vědeckých NC, dále stálí a činní profesori uvedených oborů na univerzitách a v analogických institucích ve Švédsku a ostatních severovýchodních zemích, vědci *ad hoc*, mezi něž komitety zahrnují vedoucí kateder či ústavů z šesti i více zemí (mimo severní Ameriku) a vědci individuálně prizvaní k nominacím. Pro *ad hoc* nominátory (ať jednotlivce či instituce) je nominování uznáním jejich kvalit švédskými vědci a patřičně si ho váží.

Z uvedeného vyplývá, že ne každý může navrhnout kandidáty na NC. Navrhovatelé (nominátoři) nesmějí navrhovaného ani nikoho jiného o návrhu informovat. Veškeré materiály k nominacím i vlastní proces k udělení NC jsou na 50 let od podání návrhu utajeny, což znamená, že by všichni laureáti měli být udělením ceny překvapeni. Skutečnost je ovšem jiná. Nobelovy komitety vyzvou ročně několik set navrhovatelů, z nichž však jen zhruba 200 pošle návrh do Stockholmu. Každý aktivní navrhovatel musí svůj návrh (nomináční dopis s odůvodněním návrhu a přílohami) doručit nejpozději do 31. ledna příslušnému komitetu. Došlé návrhy komitety roztrídí, některé rovnou vyřadí, většinou pro formální nedostatky, a zbytek přidělí k posouzení švédským odborníkům. V září daného roku každý komitet podá zprávu Švédské královské akademii věd nebo Karolinska Institutet, v níž uvede nejvhodnější kandidáty. Konečná rozhodnutí o udělení NC se uveřejňují v říjnu toho roku.

FAKTA ČÁSTEČNĚ ZPŘÍSTUPNĚNÁ

Lékaři při studiu na fakultách byli syceni mnoha objevy a vynálezy, které učinili nobelisté a studenti se to ani nedo-

věděli. Také v učebnicích často u metod chybějí jejich autoři, a to včetně nobelistů. V článku jsou uvedeni nobelisté a jejich navrhovatelé z let 1940–1966, o nichž jsou už fakta veřejnosti volně přístupná. Neplatí to však právě u NC za fyziologii a lékařství od roku 1954, protože tento Nobelův komitet nadále utajuje nominátory a počty nominací.

LÉTA VÁLEČNÁ

V letech 1940–1942 cena nebyla udělena, zuřila 2. světová válka, kontakty nominátorů se Švédskem byly pro některé země omezené, a proto padlo rozhodnutí ceny neudělovat. Návrhy na kandidáty však přesto přicházely. V roce 1940 jich bylo 58, v roce 1941 pak 68 a 50 v roce 1942. Nejčastěji byli v těch letech navrženi J. H. Northrop (1891–1987) z New Yorku, J. Erlanger (1874–1965) ze Saint Louis (USA), R. Fahraeus (1888–1968) z Uppsaly (Švédsko), T. Sasaki (1878–1966) z Tokia, W. M. Stanley (1904–1971) z New Yorku, který obdržel NC za chemii v roce 1946, W. B. Cannon (1871–1945) z Cambridge (USA) a U. Brahmachari (1873–1946) z Kalkaty.

Ještě v průběhu války však bylo udělování NC obnoveno. V roce 1943 ji získali E. A. Doisy (1893–1986), profesor biochemie na Washingtonské univerzitě v Saint Louis, kterého navrhli pouze 4 nominátoři v letech 1931–1944, a H. C. P. Dam (1895–1976), též profesor biochemie, ale z Kodaňské univerzity, z jehož 6 nominací od roku 1938 dvě učinil nobelista z roku 1938 C. Heymans z Gentu. Cenu získali za objev vitamínu K (Dam) a za objasnění jeho chemické podstaty (Doisy). O rok později (1944) cenu získala dvojice Američanů J. Erlanger (1874–1965), profesor fyziologie na Washingtonské univerzitě navrhovaný na cenu 17× v letech 1935–1944, a H. S. Gasser (1888–1965), fyziolog působící v Rockefellerově institutu pro medicínský výzkum v New Yorku, kterého provázelo 18 nominací z let 1944–1945. V diplomu měli oba napsáno, že cena je za objevy týkající se vysoce diferenciovaných funkcí jednotlivých nervových vláken.

PENICILIN I GENOVÉ MUTACE PO OZÁŘENÍ

První poválečnou NC obdržela trojice Britů A. Fleming (1881–1955), E. B. Chain (1906–1979) a H. W. Florey (1898–1968) za objev penicilinu a průkaz jeho léčebných účinků při různých infekčních chorobách. Fleming, bakteriolog a profesor mikrobiologie Londýnské univerzity, který studoval penicilin již od roku 1928, získal 32 nominací v letech 1943–1946; také jeho spolupracovníci z Oxfordské univerzity – biochemik Chain a lékař, bakteriolog a biochemik Florey byli opakovaně nominováni v předcházejících letech.

V roce 1946 NC putovala do USA. Tam ji odvezl nobelista H. J. Muller (1890–1967, 12 nominací v letech 1932–1947), genetik,

naposledy profesor zoologie na univerzitě v Bloomingtonu. NC mu byla udělena za poznatek, že rentgenové záření vyvolává genové mutace. Nebyl to čerstvý objev, s rentgenovým zářením a jeho účinky v genetice pracoval už od roku 1926 v Austinu (Texas).

PRAŽSKÁ STOPA

Mezi nobelisty fyziology a lékaře se zařadili i dva rodilí Pražané, totiž manželé Coriovi. Seznámili se při studiu medicíny na pražské německé Karlo-Ferdinandově univerzitě, kde oba promovali v roce 1920. Po dvouletém působení v Rakousku přijali nabídku z USA, kde v Buffalu pracovali 9 let jako badatelé v oblasti zhoubných nemocí. V roce 1931 se přestěhovali do Saint Louis ve státě Missouri, kde se na univerzitě postupně stali profesory biochemie a farmakologie. Carl Ferdinand Cori (1896–1984, 4 nominace v období 1945–1947) a Gerta Theresa Coriová (1896–1957) získali v roce 1947 polovinu NC za objev průběhu katalytické přeměny glykogenu. Druhou polovinu NC obdržel E. A. Houssay (1887–1971), profesor fyziologie (do roku 1943 na univerzitě v Buenos Aires), za objev role adenohipofyzárních hormonů v metabolismu cukrů.

FENOMÉN „RYCHLÝCH“ NOBELISTŮ

Pro rok 1948 byla NC přiřčena Švýcaru P. H. Muellerovi (1899–1965, 6 nominací v roce 1948), chemiku firmy J. R. Geigy v Basileji, v níž byl zodpovědný za výzkum látek pro ochranu rostlin. Tam objevil prostředek DDT jako kontakt- ní jed proti četným členovcům, kteří přenášejí na člověka infekční choroby. Používání DDT se rychle rozšířilo i do ochrany rostlin a dřeva. Použití DDT bylo kontroverzní a nyní je v četných zemích zakázáno. Mueller se řadí k tzv. rychlým nobelistům, NC získal v témž roce, kdy byl na ni navržen.

Švýcarský fyziolog W. R. Hess (1881–1973, celkem 46 návrhů od roku 1931) získal polovinu NC za rok 1949 za objev funkce mezimozku jakožto koordinátora činností vnitřních orgánů. Hess byl profesorem na Curyšské univerzitě. Druhou polovinou ceny byl odměněn Portugalec E. Moniz (1874–1955, 18 nominací v letech 1928–1949), lékař a neurolog, profesor univerzity v Lisabonu (do roku 1945), za objev terapeutické hodnoty leukotomie u určitých psychóz. První zákrok provedl již v roce 1935.

Nobelova cena za rok 1950 byla rozdělena na tři díly. Získali ji Američané P. S. Hench (1896–1965) a E. C. Kendall (1886–1972), třetím byl Švýcar T. Reichstein (1897–1996). Cenu získali za objev hormonů kůry nadledvin, jejich struktury a biologických účinků. Hench, profesor Mayo Clinic v Rochesteru, měl 11 nominací, všechny z roku 1950, stal se tedy tzv. rychlým nobelistou. Kendall, profesor ze stejné kliniky jako Hench, měl 27 nominací z let 1922–1950, 3x ho navrhl kolega z Mayo profesor Mann. Reichstein, chemik, profesor farmaceutické chemie a organické chemie na univerzitách v Basileji a Curychu, byl na cenu navržen pouze 2x, ale 15x na cenu za chemii v letech 1943–1950 (3x Houssayem, 3x L. Ruzickou).

Za výzkum žluté zimnice a vývoj účinné vakcíny obdržel NC za rok 1951 lékař-specialista na tuto chorobu M. Theiler (1899–1972), vedoucí oddělení pro medicínu a zdravotnictví Rockefellerovy nadace v New Yorku, jenž připravil imunologické sérum proti žluté zimnici. Kupodivu byl na cenu nominován jen 4x, a to v letech 1937–1951.

STREPTOMYCIN, KREBSŮV CYKLUS, KOENZYM A

S. A. Waksman (1888–1973) se stal nobelistou v roce 1952 za objev streptomycinu, prvního účinného antibiotika proti TBC, které objevil roku 1943. Waksman byl biochemikem na Rutgersově univerzitě v New Brunswicku. Na cenu byl navržen 43x v letech 1946–1952, z toho 23x v období 1950–1952.

Němci H. A. Krebs (1900–1981) za Anglii a F. A. Lipmann (1899–1986) za USA byli v roce 1953 odměněni NC za objev cyklu kyseliny citronové (Krebs) a za objev koenzymu A a jeho významu v intermediálním metabolismu (Lipmann). Krebse,

Tab. 1 Laureáti NC (nobelisté) za fyziologii a lékařství v letech 1940–1960

Rok	Nobelista	Stát
1940	žádný	
1941	žádný	
1942	žádný	
1943	E. A. Doisy	USA
	H. C. P. Dam	Dánsko
1944	J. Erlanger	USA
	H. S. Gasser	USA
1945	A. Fleming	Velká Británie
	E. B. Chain	Velká Británie
	H. W. Florey	Velká Británie
1946	H. J. Muller	USA
1947	C. F. Cori	USA
	G. T. Coriová	USA
	B. A. Houssay	Argentina
1948	P. H. Mueller	Švýcarsko
1949	A. C. Moniz	Portugalsko
	W. R. Hess	Švýcarsko
1950	P. S. Hench	USA
	E. C. Kendall	USA
	T. Reichstein	Švýcarsko
1951	M. Theiler	Jihoafrická republika
1952	S. A. Waksman	USA
1953	H. A. Krebs	Velká Británie
	F. A. Lipmann	USA
1954	J. F. Enders	USA
	T. H. Weller	USA
	F. Ch. Robbins	USA
1955	A. H. T. Theorell	Švédsko
1956	A. F. Cournard	USA
	W. Forssmann	Německo
1957	D. W. Richards	USA
	D. Bovet	Itálie
1958	G. W. Beadle	USA
	E. L. Tatum	USA
1959	J. Lederberg	USA
	S. Ochoa	USA
1960	A. Kornberg	USA
	F. M. Burnet	Austrálie
	P. B. Medawar	Velká Británie

profesora biochemie Sheffieldské univerzity, nominovalo 23 vědců v letech 1946–1953 z části (7×) na cenu za chemii (2× i G. von Hevesy), z části na NC za fyziologii a lékařství (16 nominací, po třech od O. Meyerhofa a od manželů Coriových). Lipmann, profesor biochemie na Harvardově lékařské škole v Bostonu, byl navržen na cenu 10× v období 1950–1953. Mezi nominátory byli nobelisté A. von Szent Gyorgyi (NC 1937) a manželé Coriovi (NC 1947). Lipmann svými pracemi velmi přispěl k rozšíření poznatků a mechanismu biosyntéz.

DALŠÍ ÚDAJE O NOMINACÍCH STÁLE V UTAJENÍ

NC za rok 1954 putovala do USA, kam ji odvezli laureáti J. F. Enders (1897–1985), T. H. Weller (1915–2008) a F. Ch. Robbins (1916–2003). Cenu obdrželi za objev schopnosti množení polioviru v tkáňových kulturách. Enders byl dětský lékař, profesor Harvardovy univerzity, jenž byl v letech 1952 a 1953 navržen na cenu 3krát. Weller také působil jako profesor Harvardovy univerzity. Údaje o počtu nominací jsou stále utajeny. Robbins, profesor virologie na univerzitě Western Reserve v Clevelandu, má taktéž utajeny nominace. Stejně na tom jsou i následující nobelisté do roku 1966.

Švédský biochemik A. H. T. Theorell (1903–1982), profesor Nobelova lékařského institutu ve Stockholmu, získal NC roku 1955 za své objevy týkající se povahy a oxidace enzymů. Na cenu byl navržen nejméně 7× v letech 1936–1953, ale na cenu za chemii 42× v období 1937–1955. Za rozvoj srdeční chirurgie, zvláště za objev katetrizace srdce a patologických změn v oběhovém systému, získali NC za rok 1956 Němec W. Forssmann (1904–1979), kardiologický fyziolog, profesor Mohučské univerzity, a dva Američané, A. F. Courmand (1895–1988), rodem Francouz, profesor Kolumbijské univerzity a její nemocnice Bellevue, velký specialista na srdečně plicní systém, a D. W. Richards (1895–1973), taktéž profesor medicíny na Kolumbijské univerzitě. Cenu za rok 1957 obdržel D. Bovet (1907–1992), farmakolog římského zdravotního ústavu, za objevy týkající se syntetických sloučenin, které působí na cévní soustavu a svalstvo kostry.

ČEŠTÍ NOMINANTI

V období 1940–1960 získalo Nobelovy ceny za fyziologii 36 laureátů, které navrhlo několik set navrhovatelů. Známy je počet nominací v letech 1943–1954 včetně navrhovatelů. Pro další roky (teoreticky do roku 1966) jsou údaje utajeny.

Čtyři čeští fyziologové a lékaři a jeden fyzikální chemik navržen na Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství nebyli úspěšní, navrhovali je domácí nominátoři a pouze Karla Šulce dva cizinci. Navrženi byli:

- Ivan Horbaczewski za rok 1911
- František Karel Studnička za rok 1934 a 1953
- Jaroslav Heyrovský v letech 1948, 1949, 1953 a 1958 (v roce 1959 získal NC za chemii)
- Jan Wolf za rok 1948
- Karel Šulc za roky 1952 a 1953

Použité zdroje a literatura

1. Základní informace o nobelistech jsou dostupné na: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine
2. U českých kandidátů byly využity fondy Archivu AV ČR Praha.
3. Jindra J. České země a Nobelovy ceny za fyziku a chemii 1901–1954. *DVT* 2006; 39(1): 1–24.
4. Jindra J. České země a Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu 1901–1955. *DVT* 2006; 39(4): 217–232.
5. Jindra J. Čeští kandidáti na Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu z řad lékařů a fyziologů. In: Slobotinský R, Stöhrová P. (eds.). Po stopách zdraví a nemoci člověka a zvířat II. *Technické muzeum v Brně*, Brno, 2013: 86–87.
6. Jindra J. Nobelova cena za fyziologii nebo medicínu pro fyzikálního chemika. In: Slobotinský R, Stöhrová P. (eds.). Zdraví a nemoci v životě člověka a zvířat. *Technické muzeum v Brně*, Brno, 2014: 79–81.
7. Jindra J. Čeští přírodovědci a lékaři v soutěži o Nobelovy ceny do r. 1959. Cesta k vrcholnému vědeckému ocenění Jaroslava Heyrovského. *Čs. časopis pro fyziku* 2010; 60(1): 48–51.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

RNDr. Jiří Jindra, CSc.

Ústav pro soudobé dějiny AV ČR
Vlašská 355/9, 118 00 Praha 1
Tel.: 257 286 341
e-mail: jindra@usd.cas.cz

Životní výročí prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., MBA



28. října jsme oslavili životní jubileum přednosty 3. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Rád bych proto připomněl aspoň něco z jeho rozmanité činnosti.

Narodil se v Praze. Během studia medicíny na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze působil jako vědecká síla na Biologickém a posléze Fyziologickém ústavu. Zabýval se kvantitativní analýzou dědičnosti dermatoglyfů a později počítačovými modely neuronu. Právě toto období pro něho znamenalo počátek bližšího vztahu k modelování, a není proto divu, že od třetího ročníku ještě studoval některé předměty na Matematicko-fyzikální fakultě Univerzity Karlovy. Láska k počítačům a jejich využití se pak promítla do dalšího životního období. Po ukončení lékařské fakulty *cum laude* v roce 1978 nastoupil jako asistent na Fyziologický ústav na Albertově, kde se vedle výuky mediků věnoval biokybernetice u doc. Zdeňka Wünsche. Studoval hybridní model neuronu a modeloval respirační děje. Nezůstal však jen u teorie.

V roce 1981 přešel na 3. interní kliniku Fakulty všeobecného lékařství jako sekundární lékař a pokračoval zde v práci s modely a počítači. Stál u zrodu jednotky intenzivní metabolické péče, která od svého otevření v roce 1985 využívala výpočetní techniku jako podporu metabolické péče, postupně však svůj zájem rozšířil na obecné využití počítačů ve vnitřním lékařství. Vedle ryze praktických otázek řešil výzkumné modelování glykoregulačních dějů. Zavedení metod clampů s použitím Biostatoru (tzv. umělé slinivky či lépe beta-buňky) pro něho bylo další výzkumnou oblastí. Tím se dostal k diabetologii a dále ke studiu obezity. Oba obory si oblíbil, a to jistě i pod vlivem svých učitelů, profesora Jaroslava Páva a profesora Jiřího Šonky. Oba mu vtiskli základy pro jeho další klinickou dráhu.

Celá 80. léta se věnoval také matematické informatice, kterou studoval na Matematicko-fyzikální fakultě UK a kde také obhájil závěrečnou práci (1988). Rok předtím navíc obhájil na Fakultě všeobecného lékařství UK kandidátskou práci s názvem „Počítačová podpora metabolické péče“. Od roku 1989 byl potom jako odborný asistent 3. interní kliniky

odpovědný vedle výuky mediků v interně i za výuku předmětu Lékařská informatika. Matematické myšlení se promítlo rovněž do jeho habilitační práce s názvem „Matematické modelování ve vnitřním lékařství“ (1992) a dále do doktorské práce „Kvantifikace vztahů u obezity, diabetu a metabolického syndromu“ (DrSc., 2001). O rok později byl jmenován profesorem Univerzity Karlovy pro obor vnitřní nemoci.

V 90. letech se jeho pracovní záběr rozšiřuje. Vedle soustavné klinické a výzkumné práce je zapojen do dění na 1. lékařské fakultě UK, kde je nejprve členem Akademického senátu, následně se stává proděkanem a v letech 1999 a 2002 je zvolen děkanem fakulty. V roce 2001 byl jmenován přednostou 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN, kde navazuje na své předchůdce. Nelze ani vyjmenovat všechny funkce, které zastával. Patří sem jeho členství ve vědeckých radách fakult, a to nejen Univerzity Karlovy, ale i Českého vysokého učení technického. Je členem výborů několika odborných společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně, které se v roce 2015 stává předsedou. Této společnosti vtiskuje nový ráz, zintenzivňuje její činnost, organizuje tiskové konference a jeho aktivity se promítají i dále.

Vedle mnoha odborných článků v oblasti obezitologie a diabetologie vydává řadu monografií. Nezůstává pouze u odborné literatury, zejména v oblasti zdravé výživy a životního stylu se obrací k širší odborné veřejnosti. Mimořádně se zajímá o osobnosti fakulty, zakládá „Křeslo pro hosta“, do něhož usedají nejen pracovníci fakulty, ale i další osobnosti. Ve svých publikacích vytváří obraz 1. lékařské fakulty i české medicíny, hovoří s významnými osobnostmi lékařského stavu a zaznamenává tak pohled, který dokumentuje minulost i přítomnost naší lékařské společnosti.

Milý Štěpáne,

při Tvém nástupu na 3. interní kliniku před 36 lety se naše dráhy setkaly, a to zejména na poli diabetologie, kdy jsme se věnovali výzkumu působení inzulinu s využitím již zmíněných clampových technik. Nicméně tehdy nové pohledy na úlohu glukózy v glykačním procesu nás stimulovaly v analýzách kompenzace diabetu, do nichž jsi vložil pohled matematika. Postupně jsem obdivoval Tvůj široký záběr i Tvé dlouholeté zkušenosti. Přeji Ti, abys i nadále ve zdraví vykonával vše, co Tvoje aktivní povaha zamýšlí. Zároveň Ti přeji mnoho spokojených chvil v osobním životě i v kruhu rodiny.

Ad multos annos!

Jan Škrha

Doc. MUDr. Radana Neuwirtová, CSc., se dožívá 90 let



Napsat *laudatio* na lékařku a vědkyni Radanu Neuwirtovou (*10 října 1927) je velká čest, protože je bezesporu nejvýznamnější českou hematoložkou a stále neutuchající inspirací pro své kolegy již celých 60 let!

Narodila se v Praze v prvorepublikovém intelektuálním prostředí v rodině Závise a Marty Reneltových, kde maminka byla absolventkou ekonomie na Karlově univerzitě a otec inženýrem a ředitelem továrny v severních Čechách. Od roku 1952, kdy dokončila lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Praze, zahájila svoji lékařskou a vědeckou kariéru. V témž roce se provdala za spolužáka, který ji oslovil při prvním setkání v auditoriu Anatomického ústavu, a později již lékaře Jana Neuwirta.

Svou práci po absolvování kolečka mimo Prahu zahajovala na II. interní klinice středočeského krajského ústavu národního zdraví (nyní součást Všeobecné fakultní nemocnice v Praze), nejprve v oboru nefrologie a posléze v nejmilejší hematologii. Atestaci z vnitřního lékařství složila v roce 1961 a hodnost kandidátky věd získala v roce 1966. Kontinuum její práce však bylo narušeno po vpádu okupačních vojsk, kdy byla v roce 1971 po prověrkách propuštěna. Útočiště následně našla na oddělení gerontologie 3. interní kliniky tehdejší FN II. Svou neuvěřitelnou houževnatostí se navzdory všem překážkám vrátila k hematologii a ještě v raných 80. letech 20. století na 3. interní klinice založila hematologickou laboratoř, kde se též věnovala metabolismu železa. Odtud přešla na hematologické oddělení vedené doc. Janem Kvasničkou, kde se již stala byla jeho zástupkyní. Habilitaci jí bylo dovoleno dokončit – a získat tak titul docentky vnitřního lékařství – až v roce 1990 po pádu minulého režimu. V polovině 90. let pak s celým tímto oddělením přešla v rámci slučování pracovišť na 1. interní kliniku 1. LF UK a VFN.

Hlubší přínos Radany Neuwirtové české hematologii spočívá především v tom, že dokáže spojovat lékaře a vědce různých specializací s cílem soustředit se na svůj hlavní cíl, kterým je onemocnění označované jako myelodysplastický syndrom (MDS). V pozdních 80. letech založila a vedla Českou MDS skupinu. Publikovala nespočet prací týkajících se nejen MDS, ale i jiných hematologických malignit. Pracovala na několika evropských hematologických projektech. Za její nekončící kariéru je prozatím evidováno v zahraničním literárním výčtu databáze PubMed ne méně než 122 impaktovaných publikací. Její práce o možnosti využití imunosuprese cyklosporinem A při léčbě hypoplastického MDS z roku 1998 (se spoluautorstvím její dcery MUDr. Anny Jonášové, Ph.D.) je nejcitovanějším článkem zabývajícím se imunoterapií MDS. Vedle vlastní vědecké práce však nelze nevyzdvihnout její obrovskou osobní aktivitu na poli MDS, a to nejen založení České MDS skupiny a jejího dlouholetého vedení, ale též impulz k založení registru MDS pacientů. Vrcholem pak jistě

byla organizace 5. světového MDS kongresu v Praze v roce 1999, jehož byla prezidentkou.

Radana Neuwirtová je průkopnicí moderního pojetí hematologie v České republice: pravidelně publikuje vědecké články v impaktovaných zahraničních i domácích periodikách a aktivně se účastní hematologických konferencí. Těžko by šlo její rozložitě i členitě cíle naplnit, pokud by se aktivně nepodílela na přípravě a naplňování mnoha vědeckých grantů zaměřených na výzkum vlivů imunomodulační a demetylační terapie u MDS, vývoj léčebných biomarkerů nebo role genotoxických faktorů a imunogenetiky u MDS. Stále aktivně pracuje na hematologické ambulanci 1. interní kliniky, kde pečuje o nemocné převážně s dysplazemi a myeloproliferativními onemocněními krve. Nelze v žádném případě opomenout, že je aktivní a jistě nejzkušenější členkou týmu lékařů popisujících cytologie kostní dřeně; pravidelně jednou za 5 týdnů má tedy na starosti popis punktátů kostní dřeně na 1. interní klinice a její názory v této problematice jsou velmi cenné. Je členkou MDS/AML skupiny 1. interní kliniky, účastní se všech jejích aktivit, je důležitým zdrojem informací, vizí a plánů do další vědecké činnosti. Aktivně se účastní seminářů na 1. interní klinice a též předává své poznatky ve výuce studentů 1. LF UK. Svůj jistě nikoli poslední článek do impaktovaného časopisu finalizovala a poslala k publikaci v srpnu 2017, protože nyní sumarizuje výsledky svého výzkumu týkajícího se 5q- a transkripčního faktoru FLI1 u MDS.

Možná, že za některé kroky a události ve svém životě může nejen ona sama a její vlastnosti, ale i smíchovská čtvrt Praha, kde žila v Holečkově ulici v rodinné vile po tchánovi, profesoru Neuwirtovi, průkopníkovi české stomatologie. Možná to však byla ona, kdo otočil kolo rodinných tradic, takže její manžel, profesor Jan Neuwirt, se též stal hematologem, světově uznávaným odborníkem v metabolismu železa a prvním polistopadovým ředitelem Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze. A že se řemeslo dědí z rodičů na děti, mohou jen potvrdit obě dcery, lékařky Kateřina Andělová a Anna Jonášová.

Radana Neuwirtová je politicky uvažující osobnost, jež s neutuchající trpělivostí sleduje a komentuje dění kolem nás. Je zastánkyní masarykovských tradic a věří v to, že my, obyvatelé české kotliny, v sobě najdeme zdravý rozum, a především schopnost pochopit svou důležitost, ale zároveň uznat, že jsme jen malým kamínkem v moři světových národů. Těžko lze nalézt osobnost, která by šla natolik příkladem ve schopnosti obhájit svůj názor a současně měla schopnost uznat názor druhých. Vždyť to je podstatou věčného souboje, za nímž se rozkrývá pravda. Je velkou zastánkyní evropských hodnot jakož i integrace a dílčího propojení s národy, mezi které přirozeně patříme a jejichž kolébku jsme léta spoluvytvářeli.

Radana Neuwirtová svou prací a svým životem nám ostatním vzkazuje: soustřeďte se na důležité věci, nemyslete jen na sebe, jděte příkladem, shodněte se na podstatných věcech, mějte víru, že úskalí zákeřných nemocí lze překonat vědeckými vízemí a jejich naplňováním!

Tomáš Stopka a Marek Trněný

za kolektiv obdivujících kolegů a kolegyň, přátel a pacientů

K 85. narozeninám doc. MUDr. Milana Macka sr., CSc.

Foto: Martin Čermák



V letošním roce oslavil významné životní jubileum jeden z průkopníků lékařské genetiky doc. MUDr. Milan Macka sr., CSc.

Narodil se 7. července 1932 v Hošťálkově u Vsetína. Studoval na Masarykově reálném gymnáziu ve Vsetíně, promoval na Fakultě dětského lékařství (FDL) Univerzity Karlovy v roce 1957 *cum laude a sub auspiciis*. V letech 1957 až 1961 pracoval jako sekundář na dětském oddělení Krajské nemocnice v Ústí nad Labem, kde získal atestaci I. stupně z pediatrie (1960). Po atestaci se ještě v témž roce přihlásil do konkurzu na Dětskou kliniku FDL UK v Praze na Karlově, ale jako nestraník ve výběrovém řízení neuspěl. V následujícím roce však přijal nabídku prof. MUDr. J. Houšťka, DrSc., věnovat se lékařské genetice a založit při Ústavu výzkumu vývoje dítěte (ÚVVD) FDL UK první oficiální genetické oddělení v tehdejší Československu.

Na ÚVVD začal pracovat jako externí aspirant a prošel přijímacím pohovorem u prof. MUDr. M. Haška, DrSc. z Československé akademie věd, který se poté stal jeho odborným školitelem. Po svém nástupu se soustředil na vybudování cytogenetické laboratoře a kultivaci lidských buněk *in vitro* pro cytogenetická a biochemická vyšetření. Na ÚVVD měl k dispozici místnost velkou jen 7 m² pro stůl s mikroskopem a později i další, sklepní místnost. Získal však také možnost pracovat v tehdejší Ústavu sér a očkovacích látek v laboratoři tkáňových kultur RNDr. J. Michla, CSc., kde získal cenné laboratorní zkušenosti pro zavedení kultivace lidských buněk získaných *in vivo* a *post mortem* ze všech typů lidských tkání. V této souvislosti studoval vývoj lidských buněk ve tkáňových kulturách *in vitro* pro chromosomové a biochemické vyšetření, včetně studia specifické tkáňové diferenciaci embryonálních buněk při jejich dlouhodobé kultivaci *in vitro*. Díky úzké spolupráci s Laboratoří experimentální virologie Ústavu sér a očkovacích látek (ÚSOL), vedenou prof. MUDr. V. Vonkou, DrSc., studoval vývoj chromosomových aberací po virové transformaci *in vitro* v kulturách karcinomů ovaria. Později tyto zkušenosti využil i ke kultivaci fetálních buněk pro rozvoj prenatální diagnostiky v rámci ÚSOL. Ve spolupráci s Dětskou klinikou FDL UK prezentoval již v listopadu 1961 první dvě chromosomová vyšetření z krátkodobých kultur buněk kostní dřeně pacientek s Turnerovým syndromem.

V roce 1967 doc. Macka jako jeden z prvních získal atestaci z lékařské genetiky a úspěšně obhájil disertační práci s názvem „*Tkáňové kultury lidských buněk a jejich využití v lidské genetice*“, oceněnou v roce 1968 Cenou ministerstva zdravotnictví. Tato disertační práce přinesla z mezinárodního hlediska prioritní poznatky při studiu lidských diploidních buněk *in vitro*. Po validaci kultivace buněk plodové vody v roce 1970 provedl již v roce 1971 první prenatální diagnostiku Downova syndromu ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou FDL UK (prof. MUDr. A. Kotásek, DrSc., prof. MUDr. V. Fuchs, DrSc., prof. MUDr. M. Břešťák, CSc., a MUDr. V. Suk, CSc.).

Československo se tak stalo díky jím vedenému výzkumu první zemí na evropském kontinentě, kde se od začátku 70. let úspěšně začala rozvíjet prenatální genetická diagnostika. Milan Macka se také v roce 1967 díky iniciativě doc. RNDr. D. Soudka, CSc., z brněnského Výzkumného ústavu pediatrického stal spoluzakladatelem Cytogenetické sekce Biologické společnosti ČSAV spolu s MUDr. F. Soukupem, CSc., z Biologického ústavu Fakulty všeobecného lékařství UK v Praze.

Měl za úkol přispět k výuce lékařské genetiky pro medicy. Zpracoval skripta „Základy lékařské genetiky“, několik „genetických kapitol“ v monografiích „Pokroky v pediatrii“ a v učebnici dětského lékařství a podílel se na výuce mediců. Pedagogická práce se plně rozvinula po roce 1970, kdy byla zařazena výuka lékařské genetiky do výuky pediatrie. Od roku 1990 se pak lékařská genetika stala samostatnou součástí pregraduální výuky na 2. LF UK. Doc. Macka rovněž rozvinul výuku reprodukční genetiky a medicíny, prenatální diagnostiky v rámci volitelného předmětu pro české a zahraniční studenty. V posledních 40 letech se významně podílel na výuce nelékařů v rámci Katedry klinické genetiky IPVZ Praha. Za celou dobu svého akademického působení vedl 14 disertačních prací včetně zahraničních z Vietnamu, Kuby, Slovenska a podílel se na přípravě 3 habilitací svých spolupracovníků.

Vzhledem k tomu, že po roce 1969 se lékařská genetika rozvíjela v rámci akademických ústavů, ale bez přímé finanční podpory ze strany ministerstva zdravotnictví, byl Milan Macka pověřen výborem Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP vypracováním nové koncepce lékařské genetiky tak, aby se stala tak jako jiné medicínské obory součástí celostátní léčebně preventivní péče. Tato koncepce byla přijata v roce 1980, ukotvila postgraduální vzdělávání lékařů i nelékařů a umožnila zapojení lékařské genetiky do resortních výzkumných plánů. Koncepce byla základem rozvoje oboru u nás a stala se jednou z prvních komplexních koncepcí lékařské genetiky v Evropě.

V letech 1968–1970 měl Milan Macka možnost pracovat jako vědecký pracovník virologického oddělení *Baylor College of Medicine* v texaském Houstonu, kde studoval vztah viru Epsteinova a Barrové ke vzniku lymfoblastoidních linií, akutní lymfoblastické leukemie a klonálního vývoje chromosomových aberací v průběhu dlouhodobé kultivace buněk *in vitro*. Získané výsledky byly vydány v USA monograficky a jsou dosud citovány. V letech 1967–1990 pracoval jako vědecký pracovník ÚVVD a stal se vedoucím oddělení lékařské genetiky ÚVVD FDL UK. Z lékařské genetiky habilitoval v roce 1978 na FDL UK. V letech 1980–1990 rovněž zastával funkci přednosty krajského oddělení lékařské genetiky při ÚVVD. Do roku 1997 vedl zdravotnickou část Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol v Praze (ÚBLG). V jeho rámci založil v roce 1995 Centrum reprodukční genetiky, které řídil až do roku 2002. Toto pracoviště je do dneška funkčně spojené s Centrem reprodukční medicíny Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Bylo zde vybudováno s moderním kryocentrem pro kryokonzervaci buněčných kultur, embryí, gamet a gonadálních tkání, včetně kryokonzervace chlopní a biologických vzorků pro transplantaci medicínu.

K nejcennějším výsledkům vědecké práce doc. Macka patří průkaz možnosti kultivace lidských buněk *post mortem* a stanovení množství hydroxyprolinu, průkaz poruchy vyzrávání kolagenu u Marfanova syndromu, objev kmenových buněk s možností diferenciaci nervové tkáně v dlouhodobých kulturách embryonálního mozku, oka, míchy a nadledvin, chromosomové analýzy lymfoblastoidních linií, průkaz mezenchymových kmenových buněk se syntézou kolagenu z fetální pupečníkové krve a odhalení diferenciaci mezenchymových kmenových buněk v dlouhodobých kulturách amniocytů. Dále stanovení keltského původu mutace G551D v české populaci pacientů s cystickou fibrózou nebo spoluúčast na objevu *Klotho* jakožto prvního genu asociovaného s lidským stárnutím z unikátního vzorku českých novorozenců a seniorů starších 80 let. Během své více než padesátileté odborné vědecké činnosti publikoval více než 100 impaktovaných publikací v zahraničí, 4 kapitoly v zahraničních monografiích, je koeditorem anglické monografie o pokrocích v prenatální a preimplantační genetické diagnostice a spoluautorem první české monografie o prenatální diagnostice.

Výsledky vědecké práce doc. Milana Macka byly oceněny Cenou Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP za nejlepší publikaci roku 1978, Cenou Avicena za vypracování prognózy lékařských věd do roku 2000 v roce 1996 a třikrát cenou vědecké rady ministerstva zdravotnictví za využití tkáňových kultur lidských buněk v lékařské genetice (1967), za zavedení prenatální genetické diagnostiky (1978) a rozvoj molekulárně genetické diagnostiky cystické fibrózy společně s její prenatální diagnostikou (1995). Ve spolupráci s ÚSOL Praha (viz výše) získal i dva mezinárodní patenty k výrobě fytohemaglutininu a za derivaci diploidního kmene lidských buněk LEP19 pro farmakologická a virologická vyšetření.

Vedle toho úspěšně řešil několik projektů vědecko-technické spolupráce mezi ČR a USA. Zapojil se rovněž jako spoluřešitel grantu 5. rámcového programu Evropské komise Copernicus 4 (1999–2002) do vývoje metod FISH k detekci chromosomových aberací spermií a somatických buněk ve spolupráci s pracovištěm prof. Y. Yurova v Moskvě. Koordinoval evropský projekt 6. rámcového programu Copernicus 5 (2002–2005), který zahrnoval účast špičkových genetických pracovišť z Francie, Německa, Ukrajiny, Ruska, Běloruska a Řecka s cílem zdokonalení nejnovějších molekulárně cytogenetických metod a jejich využití v preimplantační, prenatální a postnatální diagnostice chromosomových aberací vyvolaných černobylskou jadernou havárií v roce 1986.

V současné době stále pracuje na částečný úvazek a věnuje se pregraduální i postgraduální výuce lékařské genetiky a reprodukční genetiky/medicíny pro české a zahraniční studenty. V letošním roce byl za svou celoživotní práci odměněn Zlatou medailí České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně jakožto jeden ze zakladatelů lékařské genetiky, klinické cytogenetiky a onkocytogenetiky a prenatální diagnostiky. V roce 2017 byl také Evropskou společností lékařské genetiky zařazen mezi přední evropské průkopníky v tomto oboru.

Přejeme panu docentovi Mackovi do dalších let pevné zdraví a spoustu neutuchajícího pracovního elánu a optimismu, aby mohl i nadále předávat své zkušenosti nové generaci lékařských genetiků, která zajistí spolu s pokrokem genetiky co nejvyšší úroveň nejenom výzkumu, ale i genetické léčebné preventivní péče k zachování „dědičného zdraví naší populace“ (prof. MUDr. B. Sekla, DrSc.).

Milan Macek jr.

přednosta Ústavu biologie a lékařské genetiky
2. LF UK a FN Motol v Praze

80 let prof. MUDr. Petra Broulíka, DrSc.



Dne 3. října 2017 se dožil 80 let profesor Petr Broulík – internista, endokrinolog a osteolog, ale především oblíbený pedagog, na kterého vzpomínají celé generace lékařů.

Narodil se v Plzni a vystudoval FVL UK v Praze. Po promoci dostal umístěnku do nemocnice v Podbořanech. Proto se svých mediků často ptá: „Co byste

dělal v Podbořanech?“ Myslí tím malou nemocnici, kde je lékař odkázán sám na sebe. Vymanit se z umístěnky nebylo jednoduché a Petr líčí humornou historku, jak byl zadobře s paní sekretářkou ředitelky OÚZ na okrese. Jednou ho zavolala: „Rychle pojďte, dnes Vám to podepíše.“ Když se druhý den pan ředitel probral z opilosti, už se nedalo vrátit to, že Petr nastoupil v Praze na patofyziologii k profesorovi Josefu Hepnerovi. Odtud už to byl jen kousek na 3. interní kliniku dnešní 1. lékařské fakulty UK, kam nastoupil v roce 1964, a pracuje zde tedy přes 50 let. Zabývá se internou v celé její šíři, ale především svou oblíbenou primární hyperparatyreózou.

Byl přijat na kliniku ještě profesorem Josefem Charvátlem. Od roku 1968 působil dva roky v Ústavu experimentální

endokrinologie v Alabamě ve Spojených státech a v letech 1980–1981 na endokrinologickém oddělení univerzity v dánském Aarhusu. Celé dny trávil Petr s pacienty a až odpoledne a večer se věnuje experimentům na zvířatech. Každoročně se několikrát rozzáří, když mu přijmou publikaci do časopisu s impakt faktorem. Jednou šel schlíple z děkanátu a potkal profesora Vladimíra Pacovského řka: „Jdu se s vámi rozloučit, vyhazují mě z fakulty, nerozdal jsem studentům Rudé právo!“ Profesor Pacovský zvedl telefon a nějak to zařídil.

Profesor Broulík byl dlouholetým funkcionářem výborů odborných společností ČLS JEP a je i dlouholetým členem předsednictva České lékařské společnosti JEP. K 80. narozeninám dostal diplomy čestného člena České endokrinologické společnosti ČLS JEP i diplom čestného člena celé České lékařské společnosti. Na fakultě se stal hned v roce 1989 proděkanem pro studijní záležitosti, dlouhá léta je členem Akademického senátu 1. LF UK. Petr je velký sportovec, hrál aktivně basketbal až skoro do 80 let a zná snad všechny české basketbalisty – na nedávném křtu Velké knihy o českém basketbalu se totiž zdravil se všemi ze stovek přítomných.

Jménem nejen jeho kliniky, ale i celé České lékařské společnosti JEP přeji jubilantovi hlavně hodně zdraví, radost z rodiny, ze sportu i z oblíbené filatelie a také ještě hodně radosti z přijatých článků.

Štěpán Svačina

80 let prof. MUDr. Petra Goetze, CSc.



V letošním roce oslavil v plném pracovním nasazení 80. narozeniny prof. MUDr. Petr Goetz, CSc., významný lékařský genetik a jeden ze zakladatelů tohoto oboru u nás.

Petr Goetz se narodil 5. července 1937 v Praze a promoval na Fakultě dětského lékařství UK v roce 1961. Nejprve pracoval jako dětský lékař v okresní nemocnici v Plané u Mariánských lázní a poté dva roky v Kolíně. V roce 1965 byl přijat na II. dětskou kliniku Fakulty dětského lékařství Univerzity Karlovy (nyní 2. lékařská fakulta UK) jako sekundární lékař.

V roce 1967 se stal interním aspirantem v oboru lékařská genetika - cytogenetika na genetickém oddělení Ústavu výzkumu vývoje dítěte (ÚVVD) FDL UK, kde se společně s prof. MUDr. Evou Seemanovou, DrSc., stali prvními vysokoškolskými spolupracovníky doc. MUDr. Milana Macka, CSc. Ten z pověření prof. MUDr. Josefa Houšťka, DrSc., začal toto pracoviště budovat v roce 1961 jako první samostatné oddělení lékařské genetiky v tehdejší Československu. Od té doby Petr Goetz patří k průkopníkům a významným představitelům klinické cytogenetiky a lékařské genetiky u nás.

V roce 1978 úspěšně obhájil kandidátskou disertaci na téma mutageneze na chromosomové úrovni v důsledku působení faktorů zevního prostředí (ve spolupráci s pracovníky Genetického ústavu Akademie medicínských věd v Moskvě). Ve své vědecké práci pokračoval jako vědecký pracovník ÚVVD až do roku 1980. V roce 1982 se podařilo vedení ÚVVD zajistit jeho roční studijní pobyt na špičkovém vědeckém pracovišti MRC Population and Cytogenetics Unit ve skotském Edinburghu. Zapojil se do významného vědeckého projektu při studiu synaptonemálního komplexu v lidské meióze a podařilo se mu dosáhnout celosvětově prioritních výsledků s vysokou citovaností (která trvá až do současnosti). V letech 1980-1990 (poté, co se genetické oddělení ÚVVD stalo krajským oddělením Ústavu národního zdraví hlavního města Prahy) byl zdravotnickým zástupcem přednosty tohoto školského a zdravotnického pracoviště.

Od roku 1990 do roku 2006 zastával funkci přednosty nově vzniklého Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, který vznikl z výzkumné báze genetického oddělení ÚVVD a části léčebně-preventivní složky krajského oddělení lékařské genetiky. V roce 1991 se habilitoval a v roce 1994 byl jmenován profesorem pro obor lékařské genetiky. V tomto období se zasloužil o zavedení výuky lékařské biologie pro české i zahraniční studenty a od roku 1990 i o povinnou výuku lékařské genetiky. Tím se 2. LF UK stala první lékařskou fakultou u nás, která zavedla lékařskou genetiku jako samostatný obor výuky mediků. Prof. Goetz rozvíjel úspěšně také postgraduální výuku nejen studentů 2. LF UK, ale též Přírodovědecké fakulty UK vedením mnoha diplomových a kandidátských disertačních prací. V letech 1997-2000 byl proděkanem 2. LF UK. Od roku 2002 se ve funkci vedoucího katedry klinické genetiky Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví i nadále věnuje postgraduální výuce v klinické a lékařské genetice. Za svou pedagogickou práci byl oceněn stříbrnou medailí 2. LF UK v roce 1997.

Jeho profesní aktivity jsou vedle toho nedílně spojeny s činností Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP (SLG; www.slg.cz), která rovněž významně přispěla k rozvoji klinické a lékařské genetiky u nás. Od roku 1970 do roku 1989 pracoval jako člen jejího výboru, později také jako její předseda v letech 2003-2011. V letech 2011-2015 byl členem předsednictva ČLS JEP. Výsledky odborné a vědecké činnosti získané při úspěšném řešení 14 grantových projektů s více než 40 publikacemi v impaktovaných časopisech byly ohodnoceny 5x cenou SLG za nejlepší publikace v daném roce a Cenou předsednictva ČLS JEP v roce 1991. Za svůj celoživotní přínos oboru lékařské genetiky obdržel v letošním roce na návrh SLG Zlatou medaili České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Do dalších let přejeme panu profesorovi hodně zdraví, štěstí a úspěchů nejenom v osobním životě, ale i v předávání celoživotních zkušeností další generaci odborníků v klinické a lékařské genetice.

Milan Macek jr.

přednosta Ústavu biologie a lékařské genetiky
2. LF UK a FN Motol v Praze

Ocenění ČLS JEP pro členy Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP u příležitosti konání KMINE 2017

Ve dnech 25.–27. října 2017 se uskutečnil 6. kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie KMINE 2017 v Praze v Konferenčním centru City. Tento kongres je mezioborový a odbornými garanty akce jsou tři společnosti ČLS JEP: Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii (SEM), Společnost pro lékařskou mikrobiologii (SLM) a Společnost infekčního lékařství (SIL), jejichž společným zájmem je kvalitní diagnostika, terapie a prevence infekčních onemocnění.

KMINE 2017 organizovala SEM v úzké spolupráci se SIL a SLM. Základní témata KMINE 2017 byla:

- přeshraniční hrozby infekčních onemocnění a možnosti jejich kontroly,
- nové a znovu se objevující infekční onemocnění,
- infekce spojené se zdravotní péčí a možnosti jejich prevence,
- antiinfektivita a rezistence,
- infekční onemocnění preventabilní očkováním,
- HIV/AIDS, STD, virové hepatitidy,
- molekulární metody v diagnostice a epidemiologii infekčních onemocnění,
- aktuality v oborech.

Slavnostního zahájení KMINE 2017 se osobně krátkým projevem účastnili předseda ČLS JEP prof. Štěpán Svačina a radní hlavního města Prahy Ing. Radek Lacko. Prof. Svačina při této příležitosti předal ocenění ČLS JEP dvěma členům Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP:

Zlatá pamětní medaile ČLS JEP byla udělena RNDr. Petru Petrášovi, CSc., který je dlouholetým aktivním členem ČLS JEP. Doktor Petráš za své působení získal celosvětové uznání jako odborník v problematice stafylokoků a zasloužil se o rozvoj oboru mikrobiologie a jeho prezentaci. Díky jeho mezinárodnímu věhlasu byl po něm v roce 2013 pojmenován nový druh stafylokoků *Staphylococcus petraši*. Dr. Petráš je vedoucím redaktorem časopisu Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie a členem redakční rady časopisu *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. Ocenění rovněž zaslouží dlouholetá práce dr. Petráše při postgraduálním vzdělávání mikrobiologů v České i Slovenské republice a rovněž jeho dlouholetá práce ve výboru Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP.

Zlatá pamětní medaile ČLS JEP byla udělena prof. MUDr. Miroslavu Votavovi, CSc., který je dlouholetým aktivním členem ČLS JEP. V letech 1993–2010 byl přednostou Mikrobiologického ústavu MU v Brně. Profesor Votava je autorem řady vědeckých publikací a předním odborníkem v problematice bakteriálních biofilmů. Na LF MU v Brně založil tradici Tomášových dnů – konference mladých mikrobiologů – a řadu let byl jejich garantem. Je členem redakční rady časopisu *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* a pracoval i v dalších redakčních radách. Ocenění zaslouží rovněž jeho dlouholetá práce ve výboru Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP.

V závěru slavnostního zahájení byla předána ocenění SEM a SIL za významnou publikaci v roce 2016:

Cena prof. Karla Rašky je každoročně udělována za významnou odbornou práci v recenzovaném domácím nebo zahraničním časopisu. Za rok 2016 ji získala publikace Havlíčková M, Limberková R, Smíšková D, Herrmannová K, Jiřincová H, Nováková L, Lexová P, Kynčl J, Arientová S, Marešová V: Mumps in the Czech Republic in 2013: clinical characteristics, mumps virus genotyping, and epidemiological links. *Cent Eur J Public Health* 2016; 24: 22–28.

Kredbovu cenu 2017 za nejlepší časopi-seckou publikaci v oboru klinické infektologie s významem pro praxi udělil výbor Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP práci Polívková S, Krůtová M, Petřlová K, Beneš J, Nyč O: *Clostridium difficile* ribotype 176 – a predictor for high mortality and risk of nosocomial spread? *Anaerobe* 2016; 40: 35–40.

Pavla Křížová

předsedkyně SEM ČLS JEP



Prof. Štěpán Svačina předává Zlatou pamětní medaili ČLS JEP RNDr. Petru Petrášovi, CSc. Za předsednickým stolem MUDr. Pavla Křížová, CSc., předsedkyně Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP. Foto: Petra Smejkalová

Dvorana slávy slovenské medicíny

Nejvýznamnější akcí České lékařské společnosti je předávání Purkyňovy ceny na zámku v Libochovicích. Ta byla do roku 1992 často udělována i slovenským lékařům. Po rozdělení federace uděluje Slovenská lékařská společnost (SLS) několik cen, ale na významu nabývá projekt Dvorana slávy slovenské medicíny založený v roce 2013. Také letos, 19. září 2017, proběhlo v Bratislavě slavnostní setkání s prezentací 10 významných osobností slovenské medicíny uváděných do této odborné síně slávy. Z toho polovina ocenění byla udělena *in memoriam* za přítomnosti příbuzných oceněného. Oceněné osobnosti podrobněji představil předseda SLS profesor Ján Breza.

Ocenění letos byli:

- **Prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc.** (*1936), internista a kardiolog, od roku 1990 přednosta II. interní kliniky v Bratislavě. Vědecky se zabýval především hypertenzí a katecholaminy.
- **Prof. MUDr. Jozef Černáček, DrSc.**, akademik SAV (1909–2006), od roku 1947 byl přednostou Neuropsychiatrické kliniky UK v Bratislavě. Po rozdělení oborů byl přednostou Neurologické kliniky.
- **Prof. MUDr. Juraj Červenka, CSc.** (1918–2001), zakladatel moderní epidemiologie na Slovensku.
- **Prof. MUDr. Ladislav Dérer, DrSc.**, akademik ČSAV (1897–1960), pracoval na I. interní klinice UK v Bratislavě, zabýval se např. fyziologií jater a patofyziologií trávicího traktu.
- **Prof. MUDr. Ladislav Chmel, DrSc.**, člen korespondent SAV (1915–1981), pracoval v nemocnici v Martině a později na Dermatologické klinice v Bratislavě.
- **MUDr. Karol Kleibl, CSc.** (1923–1995) pracoval zejména v Piešťanech, věnoval se sérologii a mykologii.
- **MUDr. Karol Míka** (*1927) po ukončení studia pracoval v nemocnici v Banské Bystrici a brzy se stal tamtéž praktickým lékařem. Ještě dnes, v 90 letech, ordinuje. Podílel se na učebnicích pro praktické lékaře a proslul zejména monografiemi o léčivých rostlinách.
- **Prof. MUDr. Zoltán Oláh, DrSc.** (*1931) pracoval nejprve v anatomickém ústavu a později se stal profesorem oftalmologie v Bratislavě. Při tom se zvláště zaměřil na transplantaci rohovky, aplikaci umělých nitroočních čoček, modifikace operace odchlípení sítnice a na mikročirurgii glaukomu.
- **Prof. MUDr. František Pór** (1899–1980) pracoval jako primář interního oddělení a později interní kliniky v Košicích. Věnoval se endokrinologii.
- **Prof. MUDr. Ivan Žucha, CSc.** (1935–2009) působil na neurologickém oddělení v Martině, dále jako odborný asistent Katedry neurologie SÚDL v Trenčíně a pokračoval na Psychiatrické klinice LF UK v Bratislavě, kde následně odborně završil svůj profesní život.

Na závěr byla na setkání prezentována monografie s názvem „60. výročí III. internej kliniky LF UK a UNB v Bratislave – história a súčasnosť“ (V. Mojto a kol.). Přednosta kliniky doc. Mojto představil obsah knihy zaměřené na významné osobnosti pracující na této klinice od vzniku až do dnešních dní (např. první přednosta akademik Niederland, dále prof. Dzúrik, prof. Vavrečka, prof. Gvozdjak, prof. Gvozdjaková, prof. Holomáň, prof. Brixová, prof. Bada a mnozí další).

Štěpán Svačina



Prof. Ján Breza uvádí prof. Ivana Balažovjeha do Dvorany slávy slovenské medicíny.
Foto: archiv SLS



MUDr. Karol Míka. Foto: archiv SLS

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE (LISTOPAD – PROSINEC 2017)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.
Více informací: www.scl-praha.cz

6. listopadu 2017

VONDRÁČKŮV VEČER PSYCHIATRICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN V PRAZE PSYCHOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY PSYCHIATRICKÉ PÉČE

- Raboch J. Úvod
- Anders M. Nadějně stimulační metody v psychiatrii
- Albrecht J. Nová vize elektrokonvulzivní terapie
- Doubek P., Glaser T. Perspektivy chronobiologické fototerapie v léčbě duševních poruch
- Šimek J., Bob P. Elektrofyziologie v psychiatrii – perspektivy pro pochopení duševních nemocí
- Papežová H., Štěpánková T., Bulant J., Yamamotoová A. Neurofyziologické mechanismy (hyperaktivity a vnímání bolesti) a jejich sledování u poruch příjmu potravy

13. listopadu 2017

VEČER UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE K 17. LISTOPADU – OSLAVY 155. VÝROČÍ ZALOŽENÍ SČL V PRAZE

Vlastenecký sál Karolina

- projev rektora UK – prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
- projev předsedy ČLS JEP – prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
- projev předsedy SČL v Praze – prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
- přednáška ředitele Ústavu dějin UK: České lékařské společnosti v letech 1938–1945 – prof. PhDr. Petr Svobodný, Ph.D.

20. listopadu 2017

PŘEDNÁŠKOVÝ VEČER KLINIKY DĚTSKÉ A DOROSTOVÉ CHIRURGIE A TRAUMATOLOGIE 3. LF UK A THOMAYEROVY NEMOCNICE V PRAZE NOVINKY V DĚTSKÉ TRAUMATOLOGII

- Havránek P. Úvod
- Hendrych J., Bayer M., Havránek P. Hladiny vitamínu D u dětí se zlomeninami
- Čepelík P., Peší T., Havránek P. Monteggia léze v dětském věku
- Matoušková E., Kučerová M. Zlomeniny skeletu dětské ruky
- Limprechtová T., Peší T., Heinige P. Současný přístup k poranění dětské sleziny
- Knížetová A., Kudrnová M. Ošetření úrazových defektů měkkých tkání
- Homolková H., Prchlík M. Současné možnosti ošetření těžkého kraniotraumat u dětí

27. listopadu 2017

DIVIŠŮV VEČER 3. CHIRURGICKÉ KLINIKY 1. LF UK A FN MOTOL V PRAZE

- Myšíková D. Resekce trachey
- Švorcová M. Transplantace plic u dětí
- Libánský P. Retrosternální struma
- Vachtenheim J. Videotorakoskopická thymektomie
- Mrázková H. Management objemných bráničních kýl a rizika konzervativního postupu
- Ozaniak A. Moderní léčba sarkomů měkkých tkání
- Tószögy H. Operační rektoskopie

4. prosince 2017

THOMAYEROVA PŘEDNÁŠKA

- Svačina Š. Tuková tkáň ve zdraví a nemoci

11. prosince 2017

PŘEDVÁNOČNÍ VEČER SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE

- Bárta M. Život ve stínu pyramid

28. kongres

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI

JANA

EVANGELISTY

PURKYNĚ



**věnovaný 230. výročí narození
Jana Evangelisty Purkyně**

7. – 8. 12. 2017, Praha

7. 12. Senát PČR

8. 12. Lékařský dům

HLAVNÍ TÉMATA KONGRESU:

- Jan Evangelista Purkyně
- Purkyňovské tradice
- Purkyňovy objevy a dnešek
- JEP a perspektivy jednotlivých lékařských oborů

www.cls.cz