

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Hypoglykémie jako limitace léčby u diabetes mellitus

Autor: MUDr. Jan Brož

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Vysoká škola: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Školící pracoviště: Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

Školitel: prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Předložená dizertační práce splňuje všechny formální náležitosti. Má celkem 101 stran, její hlavní části tvoří úvod do problematiky, formulace cílů a hypotéz, popis metodiky, výsledky, diskuze a závěr. Je doplněna seznamem zkratk, přehledem citované literatury a seznamem autorem publikovaných článků. Text je srozumitelný, graficky přehledný, doplňuje ho 11 obrázků a 20 tabulek. V seznamu citované literatury lze nalézt recentní práce.

Jak vyplývá z teoretického úvodu, hypoglykémie představuje potenciálně závažný stav, který může mít pro pacienta negativní dopady nejen zdravotní (včetně fatálních komplikací), ale o i psychosociální a ekonomické. Je nepochybně jedním z faktorů nepříznivě ovlivňujících metabolickou kontrolu onemocnění. Autor podává podrobný přehled epidemiologie hypoglykémie u nemocných s diabetem, její etiopatogeneze včetně podílu fyzické aktivity, role příjmu energetických substrátů a vlastní léčby diabetu, zejména s ohledem na probíhající inzulínoterapii. Jsou uvedeny možnosti léčby hypoglykémie a taktéž zdůrazněn význam monitorace metabolické kontroly jako důležitý předpoklad účinné léčby diabetu a zároveň prevence vzniku hypoglykemií.

Vlastní práce je rozdělena na dvě části. V první se autor věnoval dynamice změn koncentrace glukózy v průběhu fyzické zátěže vedoucí k hypoglykémii a po léčbě této hypoglykémie podáním 20 g glukózy u deseti nemocných s diabetem 1. typu. Výsledky prokázaly, že pohyb střední intenzity (50% individuální tepové rezervy) způsobil u všech účastníků hypoglykémii a že podání 20 g glukózy vedlo u všech k zotavení z hypoglykémie, které se udrželo po dobu 60 minut od požití glukózy. V druhé části se zabýval srovnáním účinku inzulínu NPH a inzulínu glargin na kompenzaci diabetu, dynamiku změn koncentrace glukózy a výskyt hypoglykemií u diabetiků 2. typu v běžné klinické praxi. Šlo o prospektivní, otevřenou studii bez kontrolní skupiny, kdy byli účastníci (pokud splnili vstupní kritéria) nejdříve léčeni 4 týdny inzulínem NPH a následně 12 týdnů inzulínem glargin. Vždy na konci terapeutického období byla provedena kontinuální monitorace glykémie (CMG). Do studie

bylo zařazeno 150 osob, celkem 115 ji dokončilo. Změna léčby z inzulínu NPH na inzulín glargin vedla u pacientů s diabetem 2. typu k významnému poklesu HbA_{1C}, přičemž nedošlo k signifikantnímu zvýšení frekvence hypoglykemií. Kontinuální monitorace glykemií ukázala, že léčba inzulínem glargin byla spojena se zmenšením plochy pod křivkou (AUC) glykémie, nicméně další parametry glykemické variability se významně nelišily.

Lze konstatovat, že předložená dizertační práce splnila anotované cíle, je po formální i faktické stránce zpracovaná na odpovídající úrovni a přinesla i některé nové vědecké poznatky. Řešené téma je aktuální, výsledky mají přínos i do běžné klinické praxe a mohou přispět k lepšímu porozumění mechanismů ovlivňujících rozvoj hypoglykémie u pacientů léčených inzulínem.

V rámci debaty, která je součástí obhajoby dizertační práce, mám na autora následující dotazy:

1. Měly zjištěné klinické charakteristiky pacientů s diabetem 1. typu (viz tabulka 11) nějaký vliv na dynamiku změn glykémie v průběhu fyzické zátěže, či po podání glukózy? Je známo (např. z literatury), zda může dynamiku změn glykémie ovlivnit kromě intenzity i charakter zátěže (podíl aerobní, či anareobní složky)?
2. Nemohla mít na výsledky studie porovnávací účinnost a bezpečnost léčby inzulínem glargin versus inzulín NPH i délka podávání obou inzulínů, a tím pádem i možnost účinnější titrace inzulínem glargin? Počet odhadovaných glykemií sice nevykazuje statisticky významný rozdíl, přesto je při léčbě glarginem zhruba dvakrát vyšší průměrná frekvence hypoglykemií (tabulka 19) přepočítaná na období jednoho roku. Nemůže to souviset s tím, že v průběhu titrace bylo hypoglykemií více než během období, kdy se dávka inzulínu v podstatě neměnila (inzulín NPH)? Byl v rámci CGM vyšetřen i „time in range“ a byly zaznamenány nějaké významné rozdíly?

Závěr

Autor prokázal předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Předložená práce jednoznačně splňuje nároky na dizertační práci a doporučuji ji ve stávající formě přijmou k obhajobě před komisí. Po úspěšné obhajobě doporučuji, aby komise v případě MUDr. Jana Brože kladně zvážila udělení akademického titulu doktor, ve zkratce „Ph.D.“ za jménem.

V Olomouci dne 12. 7. 2022

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
zástupce přednosty pro LP
III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I.P.Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: david.karasek@fnol.cz