

Oponentský posudek na disertační práci

**„Optimalizace léčby diabetu inzulinem-léčba inzulinovými pumpami“
MUDr Zdeněk Jankovec**

Universita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni,
I. Interní klinika, Diabetologické centrum

Předložená disertační práce obsahuje 76 stran, z toho 45 stran je vlastní text, s literaturou a seznamem publikací 61 stran. Zbylé stránky jsou tvořeny třemi očíslovanými přílohami, obsahujícími tři nejvýznamnější autorovy publikace in extenso.

Práce je členěna standardním způsobem na úvod, cíle, přehled dosavadních znalostí, popis Registru inzulinových pump v ČR vedený Diabetologickým centrem v Plzni, popis tří projektů s uvedením metodiky, výsledků, diskuze a závěrů, dále závěrečného souhrnu, literatury, seznamu publikační a přednáškové činnosti, a tří příloh s publikacemi in extenso. Krátký úvod je věnován především popisu národního Registru pacientů s DM typu 1 a 2 léčených inzulinovou pumpou, z kterého pocházejí analysovaná data pro předloženou disertační práci.

Cíle práce jsou formulovány do tří základních okruhů: a) provést retrospektivní analýzu dat z Registru a porovnat výsledky léčby CSII u diabetiků typu 1 a typu 2, b) posoudit vliv léčby CSII u nemocných charakterizovaných výraznou inzulinorezistencí, dosud neúspěšně léčených systémem MDI a c) prostudovat vliv fyzické aktivity na vybrané metabolické ukazatele, zejm. ketogenezu a acidobasicovou rovnováhu během krátkého 2-3 hodinového přerušení aplikace inzulinu CSII.

V kapitole věnované léčbě inzulinem od jejich počátků v letech 1922 do dnešní doby autor stručně, ale koncisně popisuje již téměř 90 leté zkušenosti s touto léčbou. Nejzajímavěji působí hodnocení současných snah o alternativní aplikaci inzulinu, to je inhalační, transdermální, orální či intranasální cestou. Autorovy zkušenosti s touto oblastí jsou dobře patrné při popisu odlišností indikace léčby inzulinem u DM typu 2, která je ve srovnání s DM 1 vzhledem k odlišné patogeneze mnohem složitější. Kapitulu uzavírá popis metody CSII, která se nejvíce blíží fyziologické sekreci napodobením basální a prandiální sekrece, včetně možnosti naprogramovat i biorytmus sekrece inzulinu. Z přehledu založeném na řadě zahraničních studií vyplývají přednosti aplikace CSII, které se dále zvýraznily po zavedení ultrakrátkých analog- u DM 1 poklesla incidence obávaného ketoacidózy na srovnatelnou

úroveň jako v systému MDI, frekvence hypoglykemií i celková dávka inzulínu je zřetelně nižší než u MDI. Tyto výhody zůstávají i pokud jsou v systému MDI použita dlouhodobá „bezvrcholová“ analoga. Přes výrazně nižší počet nemocných s DM 2 léčených pomocí CSII jsou k dispozici jednoznačné doklady o příznivých krátkodobých účincích CSII na kompensaci, inzulinoresistenci, endotelialní dysfunkci a další oblasti, efekt dlouhodobé léčby CSII na cévní a orgánové komplikace ale zůstává nejasný.

V kapitole Registr autor uvádí počet aktuálně sledovaných pacientů s CSII z celé ČR- 3570, i když předpokládá že je celkově léčeno tímto způsobem cca 6 tis nemocných obou typů. Dokládá, že Registr je zdrojem zásadních dat o účinnosti, bezpečnosti a dalších aspektech léčby CSII v běžné klinické praxi.

Pro zpracování jak průřezových dat z doby před zahájením léčby CSII, tak dynamických dat z prospektivního sledování byly použity adekvátní statistické metody, zmiňují Wilcoxonův párový, i nepárový test, Spearmanův pořadový korelační koeficient, multifaktoriální hodnocení závislosti výsledků na vybraných faktorech, Kruskal-Wallisův test a další.

Výsledky statistických analys prokázaly, že nejvýraznější vliv CSII byl na pokles HbA1c, který se snižoval během prvního roku cca o 25% , výrazněji u žen, v dalších letech došlo k mírnému zhoršení, kde rozhodující vliv měl věk v době nasazení a stupeň subkompensace. Výrazný vliv CSII byl i na pokles dávky inzulínu nutné ke kompensaci, v průměru klesala po nasazení CSII v prvním roce o 10%, v dalších letech se její hodnota mírně zvyšovala, prakticky ale zůstávala na úrovni konce prvního roku. Hmotnost u DM typu 1 mírně stoupala po nasazení CSII, zejména v závislosti na původní hmotnosti, naopak u typu 2 docházelo k pozvolnému poklesu. Rozdíly s výjimkou poklesu HbA1c nebyly vázány na pohlaví.

Z patofysiologického hlediska velmi zajímavé výsledky přinesla 6 měsíční kontrolovaná studie o vlivu CSII u výrazně inzulinorestantních obesních nemocných s DM 2 ($IU/kg/den > 0.8$, $BMI > 30$) na řadu klinických, a laboratorních ukazatelů. Insulinoreistence byla hodnocena pomocí hyperinsulinemického euglykemického clampu . Výsledky této originální studie přinesly doklady o výrazném vlivu CSII na pokles insulinoreistence a zlepšení proaterogenních ukazatelů (lipidy, endotelialní dysfunkce, koagulace) , ale HbA1c, BMI, $IU/kg/den$, ukazatele oxidačního stresu, kožní mikrocirkulace, energetický výdej zůstaly neovlivněny.

Z hlediska nových poznatků, racionalisace a indikace vhodné fyzické aktivity u nemocných léčených CSII je velmi přínosná další studie sledující metabolické ukazatele, zejména o ketogeneze při 3-hodinovém přerušení CSII . To je dle nálezů autora doprovázeno časným

vzestupem glykémie, NEFA a hladin ketolátok. Metabolické změny jsou potencovány fyzickou aktivitou i střední intenzity a aerobního typu. Úprava situace je po aplikaci bolusu inzulínu rychlá, s výjimkou pomalého návratu vysokých hodnot glykémie.

K uvedeným výsledkům a závěrům mám několik otázek:

Autor správně zdůrazňuje skutečnost, že CSII se blíží nejvíce fyziologické sekreci inzulínu, napodobením basální i stimulované prandiální sekrece. Do jaké míry hodnotí v této souvislosti význam aplikace inzulínu do abdominálního regionu, a tím i do portálního oběhu ?

Autor uvádí ..“ dávkování mikrodávek inzulínu v krátkých častých intervalech.... Lze toto považovat za určitý ekvivalent krátkých frekvenčních pulsů při sekreci inzulínu za fyziologických podmínek? Či vytvořené podkožní depo inzulínu tento fyziologický aspekt sekrece zcela zruší ?

Autor cituje zahraniční autory uvádějící značné regionální rozdíly v indikaci CSII i ve výsledcích této terapie. Jak je tomu v ČR? Proč cca 40% nemocných léčených CSII není zavzato do Registru ?

Výsledky ze studie u výrazně insulinorezistentních nemocných s DM 2 ukazují , že i podstatné zvýšení insulinosenzitivity, resp snížení insulinorezistence nemusí být doprovázeno poklesem HbA1c, a zejména IU/kg/den. Toto překvapivé zjištění je v rozporu s klinickou praxí, kdy u DM 2 vždy začínáme sensitisery s cílem ovlivnit výše uvedené ukazatele. Nabízí se i otázka, zda výrazně sníženou insulinorezistenci doprovázely změny v sekreci inzulínu ? (např. C peptid, HOMA index).

Na straně druhé proaterogenní děje byly významně příznivě ovlivněny. Jde o přímý efekt léčby CSII, nebo důsledek zvýšení insulinosenzitivity ? Mohl by autor tyto odlišné důsledky léčby CSII blíže komentovat ?

Závěrem lze konstatovat., že autor svými výsledky získanými u nemocných DM typu 1 i 2 léčených CSII přinesl dostatek dokladů potvrzujících že léčba pomocí CSII je výhodná, efektivní, výrazně zlepšuje dlouhodobou kompensaci diabetického syndromu, a snižuje

potřebnou dávku inzulínu i v běžné diabetologické praxi.. Ukázal, že úspěch léčby CSII je ovlivněn některými faktory, jejichž relativní význam zhodnotil multifaktoriální analýsou. U nemocných s DM 2 potvrdil jako hlavní indikaci pro léčbu CSII nedostatečnou kompensaci, indikaci ale rozšířil i na stadium pozdních komplikací. Výsledky další studie pomohly zpřesnit indikaci fyzické aktivity u nemocných s DM typu 1, u kterých po přerušení infuze inzulínu ke zjištěným metabolickým změnám nelze paušálně doporučit úplné zastavení CSII, zejména při počátečních vysokých glykemiích

Výsledky byly publikovány v IF i recenzovaných časopisech, opakovaně prezentovány doma i v zahraničí a podrobeny odborné diskusi.

Na základě předložené disertační práce i dalších splněných podmínek doporučuji udělit MUDr Zdenku Jankovcovi titul PhD.

V Praze 27. 04. 10

Prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.