

## **Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Zdeňka Jankovce s názvem „Optimalizace léčby diabetu inzulinem – léčba inzulinovými pumpami“**

MUDr. Zdeněk Jankovec se v dizertační práci zabývá analýzou registru pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice s cílem sledovat její efektivitu jak pro diabetiky 1. typu, tak pro diabetiky 2. Typu a pro obézní inzulinorezistentní diabetiky. V jedné z prací posuzuje také metabolické parametry během přerušení léčby inzulinovou pumpou při fyzické aktivitě. Téma dizertační práce je v současné době vysoce aktuální, protože dochází nejen ke zvyšování počtu diabetiků, ale také ke zvyšování rizika nárůstu cévních komplikací v důsledku neuspokojivé kompenzace diabetu. Hledání efektivních metod léčby diabetu je proto žádoucí ze společenského hlediska i z hlediska kvality života pacientů.

Dizertační práce je zpracována pečlivě na 45 stranách textu včetně 9 grafů a doplněna 64 recentními citacemi. Součástí dizertační práce jsou i tři přílohy článků publikovaných v zahraničních časopisech s impakt faktorem:

National register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic. Diabetes Res Clin Pract 2006, IF 1,89

The influence of insulin pump treatment on metabolic syndrome parameters in Type 2 diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr 2009, IF 0,86

Analysis of continuous patient data from Czech National Register of patients with Type 1 and Type 2 diabetes using insulin pump therapy. Diabetes Res Clin Pract 2010, IF 1,89

Metodicky jednotlivé práce splňují kritéria pro adekvátní statistické hodnocení. Předností je velký počet zpracovaných dotazníků v registru (např. 3174 v roce 2008) a dlouhodobé sledování těchto pacientů léčených ve stejném centru a tudíž velice validní údaje. Celkově registr zahrnuje pacienty léčené inzulinovou pumpou v letech 1995-2006.

Za nejpodstatnější nálezy dizertační práce pokládám:

- 1. Průkaz dlouhodobé efektivity (během 4 let) léčby inzulinovou pumpou - zlepšení kompenzace diabetu hodnocené glykovaným hemoglobinem o 1% ve velkém souboru pacientů (1623 osob). Toto zlepšení je výraznější než se běžně uvádí v literatuře. Předností výsledků z národního registru ve srovnání s randomizovanými studii je i to, že údaje nejsou ovlivněny výběrovými kritérii pacientů a zevními vlivy v průběhu randomizovaných studií. Registr odráží reálnou praxi léčby pacientů inzulinovými pumpami v České republice. Autor v diskusi správně konstatuje, že léčba inzulinovými pumpami má rezervy, protože uspokojivé kompenzace (glykovaný hemoglobin pod 5,5%) dosáhlo pouze 23% léčených pacientů. Mírná redukce dávek inzulinu (cca o 8 jednotek) i mírný přírůstek na váze (cca o 3 kg) jsou rovněž statisticky významné a potvrzují zkušenosti z jiných studií.**
- 2. Léčba CSII byla dlouhodobě (3 roky) srovnatelně efektivní u diabetiků 2. Typu jako u diabetiků 1. Typu, což není obecně zohledňováno při indikaci inzulinové pumpy, kdy se výrazně preferuje diabetes 1. Typu. Vzhledem k průměrnému věku diabetiků 2. Typu (57 let) a**

vysokému výskytu cévních komplikací může být přitom tato léčba efektivní i z hlediska snížení dalšího progresu komplikací podobně jako u diabetiků 1. typu. Riziko ketoacidózy, která je nejzávažnější komplikací léčby inzulinovou pumpou, bylo přitom u diabetiků 2. typu signifikantně nižší než u diabetiků 1. typu.

3. Zajímavé a diskutabilní jsou výsledky třetí části práce – zlepšení inzulinové rezistence a dalších parametrů metabolického syndromu (zvýšené hemokoagulace, endoteliální dysfunkce) po půlroční léčbě CSII u obézních diabetiků 2. typu s vyšší spotřebou inzulínu nezávisle na změně hmotnosti či glykovaného hemoglobinu.
4. Velmi praktické je posouzení tříhodinového zastavení inzulinové pumpy při fyzické aktivitě diabetiků 1. typu, což se v některých případech běžně provádí. Podle výsledků autora při zastavení pumpy dochází k časnému vzestupu glykemií potencovaném aerobní fyzickou aktivitou střední intenzity a k ovlivnění acidobazické rovnováhy.

K práci mám následující připomínky:

- Literární přehled by u některých tvrzení (např. údaje o frekvenci léčby inzulinovou pumpou v jednotlivých zemích na str. 10 či tvrzení o příznivém vlivu léčby CSII na mikrovaskulární komplikace DM u DM 1. typu (str. 13) či menší výskyt komplikací při léčbě DM 2 pumpou (str. 13) bylo vhodné doplnit příslušnými citacemi.
- Z jazykového hlediska je práce zpracována pečlivě, obvyklé je ale „diabetes mellitus“ neskloňovat
- Srovnání výsledků z registru inzulinových pump by prospělo srovnání s kontrolní skupinou pacientů léčených jiným způsobem intenzifikované inzulinové léčby
- U jednotlivých studií by bylo vhodné uvádět jejich limitace (např. rozdílné počty pacientů léčených pumpou s DM 1. typu a DM 2. typu)
- Graf 6 na str. 28 demonstrující srovnatelné snížení glykovaného hemoglobinu u DM 1. i DM 2. typu by bylo vhodné doplnit i signifikancí poklesu tohoto parametru v obou skupinách.
- Změny sledovaných parametrů v čase, zejména při jejich srovnávání s jinými studiemi, je vhodné uvádět také formou průměrné změny („delta“) a nikoli pouze absolutní hodnotami před a po intervenci (např. průměrné snížení glykovaného hemoglobinu, hmotnosti apod.).

K dizertační práci MUDr. Z. Jankovce mám následující otázky:

1. Proč si autor myslí, že pouze 23% pacientů léčených inzulinovou pumpou dosahuje uspokojivé kompenzace diabetu a jaký je jeho názor na spojení léčby inzulinovou pumpou a kontinuální monitorace glykemií?
2. Jaká je reprodukovatelnost inzulinového clampu u diabetiků, proč nepoužil také kontrolní clampy s fyziologickým roztokem?

3. Nakolik si myslí, že je vyšší výskyt cévních komplikací u diabetiků 2. Typu léčených CSII ve srovnání s DM 1 ovlivněn rozdílnou patogenezí obou onemocnění, jak uvádí, a nakolik věkem? Jaký vztah má tento nálezn k indikaci léčby pumpou u diabetiků 2. Typu?
4. Jaký režim doporučuje na základě svých zkušeností diabetikům 1. Typu léčeným inzulinovou pumpou při střední aerobní fyzické zátěži?

Závěr: Dizertační práci MUDr. Z. Jankovce doporučuji jednoznačně k obhajobě a na jejím podkladě při splnění požadavků Doktorského studijního programu doporučuji udělení vědecko-akademické hodnosti PhD.

Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.

V Praze 26. 4. 2010